



2022 Том / Volume X

№ 1

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

**Дискуссии, рецензии, юбилеи,
научные школы, история
фармации и фармакологии**
Discussions, Referee Reports,
Anniversaries, Schools
of Thought, History
of Pharmacy and
Pharmacology



ЭВОЛЮЦИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

Редуксин® Форте

метформин + сибутрамин



Потенцирование эффекта*



Повышение
эффективности
терапии

Синергизм действия*



Улучшение
переносимости
терапии

Фиксированная комбинация*



Повышение
приверженности
к терапии

УСИЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ В 1 ТАБЛЕТКЕ

Редуксин® Форте**

МНН: Метформин + Сибутрамин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, которые содержат метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 10,0 мг или метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 15,0 мг. **Показания к применению:** Снижение массы тела при алиментарном ожирении у пациентов с индексом массы тела 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией или снижение массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела более 30 кг/м² у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; нарушение функции почек и/или печени; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет и старше 65 лет; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт.ст.). **С осторожностью** следует назначать препарат при следующих состояниях: аритмии в анамнезе; хронической недостаточности кровообращения; заболеваниях коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), кроме ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардии); глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы; холелитиазе; артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе); неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе); эпилепсии; нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести; моторных и вербальных тиках в анамнезе; склонности к кровотечениям, нарушению свертываемости крови; приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов; лицам старше 60 лет, выполняющим тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. **Способ применения и дозы:** Препарат Редуксин® Форте принимается внутрь 1 раз в сутки утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 5 % и более, то доза увеличивается до 850 мг + 15 мг в сутки. Лечение препаратом Редуксин® Форте не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которым в течение 3-х месяцев лечения не удалось достигнуть 5 % уровня снижения массы тела. Лечение не следует продолжать, если пациент вновь прибавляет в массу тела 3 кг и более. Длительность лечения не должна превышать 1 года. Лечение препаратом Редуксин® Форте должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями. **Побочное действие:** сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение артериального давления, запор, повышенное потоотделение; лактоацидоз; желудочно-кишечные расстройства; кожные высыпания; нарушение показателей функции печени. Чаще всего побочные эффекты возникают в первые 4 недели лечения, их выраженность и частота с течением времени ослабевают и носят, в целом, нежелательный и обратимый характер.

Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

* Pradum Pundlikrao Indian Journal of Novel Drug Delivery, 9 (1), 2017; A.C. Аметов с соавт. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019, Т8, №2

** Инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин® Форте ЛП-005315 от 25.01.19

ООО «ПРОМОМЕД ДМ»

129090, Россия, г. Москва, Проспект Мира д.13, стр. 1, оф. 107/2.

Тел.: + 7 (495) 640-25-28; факс: + 7 (495) 640-25-27



Научно-практический журнал

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Периодичность 6 номеров в год

Том 10, Выпуск 1, 2022

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

Заместители главного редактора

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

Черников Максим Валентинович доктор медицинских наук, доцент, г. Пятигорск, 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 / Дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии** могут быть рассмотрены любыми членами редакционной коллегии.

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

Корректор: Мищенко Екатерина Сергеевна, г. Пятигорск, Россия

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

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

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Адрес издательства: 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 11.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ 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. Цена свободная.

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), Scopus, Web of Science (ESCI), РИНЦ, eLibrary, ВИНТИ, 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, 2022
© Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, 2022
© Авторы, 2022

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

Scientific and practical journal

Volume X, Issue 1, 2022

The mass media registration certificate:
ПИ №ФС77-67428 от 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

Maxim V. Chernikov

PhD (Medicine), Associate Professor, Pyatigorsk, 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 N., PhD (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

Proofreader: Mischenko Ekaterina S., Pyatigorsk, Russia

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

Technical editor: Dotsenko Marina A., Pyatigorsk, Russia

Founder: Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

Editors office address: 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

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. Price free

Journal "Pharmacy & Pharmacology" is recommended International Committee Of Medical Journal Editors and included in Higher Attestation Commission, Scopus, Web of Science (ESCI), 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, Universitat 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, 2022

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2022

©Authors, 2022

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ОБЗОРЫ, ЛЕКЦИИ / REVIEWS, LECTURES

<i>Е.Б. Никифорова, Н.М. Бат, Н.А. Давитаян</i> СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КУКУРУЗЫ СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ.....4	<i>E.B. Nikiforova, N.M. Bat, N.A. Davitavyan</i> CURRENT STATE OF RESEARCH IN THE FIELD OF CHEMICAL COMPOSITION AND PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF ZEA MAYDIS STYLI CUM STIGMATIS4
<i>В.Н. Шишкова</i> ОЖИРЕНИЕ В ЗЕРКАЛЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ: ФОКУС НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ19	<i>V.N. Shishkova</i> OBESITY AS A REFLECTION OF PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS: FOCUS ON PHARMACOTHERAPY19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLE

Фармакогнозия, ботаника / Pharmacognosy, Botany

<i>В.А. Куркин, Н.И. Зименкина</i> ОСОБЕННОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ПРЕПАРАТАХ КОРЫ ОРЕХА ЧЕРНОГО.....31	<i>V.A. Kurkin, N.I. Zimenkina</i> FEATURES OF QUANTITATIVE ESTIMATION OF FLAVONOID CONTENT IN JUGLANS NIGRA L. BARKS PREPARATIONS.....31
<i>А.С. Чистякова, А.А. Гудкова, А.И. Сливкин, Е.Е. Чупандина</i> ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛЯ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ ВИДОВ РОДА ГОРЕЦ (<i>PERSICARIA</i> MILL.)44	<i>A.S. Chistyakova, A.A. Gudkova, A.I. Slivkin, E.E. Chupandina</i> STUDY OF ORGANIC ACIDS PROFILE OF GENUS <i>PERSICARIA</i> MILL SPECIES44

Фармацевтическая технология и биотехнология / Pharmaceutical Technology and Biotechnology

<i>А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Т.В. Фатеева, Е.А. Смолярчук, С.В. Козин, О.Н. Плахотная, О.В. Растопчина, Д.В. Рау</i> РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК С ТВЕРДОЙ ДИСПЕРСИЕЙ ПРОИЗВОДНОГО НИТРОФУРАНА55	<i>A.O. Elagina, A.V. Belyatskaya, I.I. Krasnyuk (Jr.), I.I. Krasnyuk, O.I. Stepanova, T.V. Fateeva, E.A. Smolyarchuk, S.V. Kozin, O.N. Plakhotnaya, O.V. Rastopchina, D.V. Rau</i> DEVELOPMENT OF NITROFURAN DERIVATIVE: COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF EFFERVESCENT TABLETS WITH SOLID DISPERSIONS55
<i>С.В. Тишков, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев, В.К. Алексеев, Д.И. Гаврилов</i> ПРИМЕНЕНИЕ МНОГОФАКТОРНОГО ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА И ОБОБЩЕННОЙ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ N-БЕНЗИЛ-N-МЕТИЛ-1-ФЕНИЛПИРРОЛО [1,2-А] ПИРАЗИН-3-КАРБОКСАМИД69	<i>S.V. Tishkov, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev, V.K. Alekseev, D.I. Gavrilo</i> APPLICATION OF MULTIVARIATE ANOVA AND GENERALIZED DESIRABILITY TO OPTIMIZE THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS CONTAINING N-BENZYL-N-METHYL-1-PHENYLPYRROLO [1,2-A] PYRAZINE-3-CARBOXAMIDE69

Фармакология и клиническая фармакология / Pharmacology and Clinical Pharmacology

<i>Е.О. Куличенко, О.А. Андреева, Е.О. Сергеева, С.С. Сигарева, А.Ю. Терехов, Э.Т. Оганесян, С.Ю. Сидорская</i> ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИЗВЛЕЧЕНИЙ РАСТЕНИЙ ВИДА <i>COSMOS BIPINNATUS</i> CAV.82	<i>E.O. Kulichenko, O.A. Andreeva, E.O. Sergeeva, S.S. Sigareva, A.Yu. Terekhov, E.T. Oganesyanyan, S.Yu. Sidorovskaya</i> PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF EXTRACTS FROM PLANTS OF <i>COSMOS BIPINNATUS</i> CAV. SPECIES82
<i>Н.В. Малюжинская, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, К.В. Степаненко, О.В. Полякова, Г.В. Клиточенко, И.В. Петрова, С.А. Емельянова, А.П. Скиба</i> ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПРЕКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА.....93	<i>N.V. Malyuzhinskaya, I.N. Shishimorov, O.V. Magnitskaya, K.V. Stepanenko, O.V. Polyakova, G.V. Klitochenko, I.V. Petrova, S.A. Emelyanova, A.P. Skiba</i> PHARMACOTHERAPY POSSIBILITIES OF CARDIOVASCULAR AUTONOMOUS NEUROPATHY IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AT THE PRECLINICAL STAGE93
<i>И.В. Черных, А.В. Шулькин, М.В. Гацанова, Е.Н. Якушева</i> ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ИНГИБИРОВАНИЯ ABCB1-БЕЛКА В ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОМ БАРЬЕРЕ КАК МЕТОДА ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ.....104	<i>I.V. Chernykh, A.V. Shchulkin, M.V. Gatsanoga, E.N. Yakusheva</i> EVALUATION OF ABCB1-PROTEIN INHIBITION PROSPECTIVENESS IN HEMATOENCEPHALIC BARRIER AS METHOD FOR INCREASING EFFICIENCY OF PHARMACOTHERAPY IN CEREBRAL ISCHEMIA104
<i>Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, В.Ф. Павелкина, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева, Н.В. Кириченко, А.Ю. Иванова, Г.В. Родоман, К.Б. Колонтарев, К.С. Скруцкий, Е.Н. Симакина, О.А. Мубаракшина, А.В. Таганов, Д.Ю. Пушкар</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНФУЗИОННОГО ВВЕДЕНИЯ ФАВИПИРАВИРА У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19113	<i>L.A. Balykova, K.Ya. Zaslavskaya, V.F. Pavelkina, N.A. Pyataev, N.M. Selezneva, N.V. Kirichenko, A.Yu. Ivanova, G.V. Rodoman, K.B. Kolontarev, K.S. Skrupsky, E.N. Simakina, O.A. Mubarakshina, A.V. Taganov, D.Yu. Pushkar</i> EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FAVIPIRAVIR INFUSION IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19113

УДК 615.21/26:615.322



СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КУКУРУЗЫ СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ

Е.Б. Никифорова, Н.М. Бат, Н.А. Давитавян

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
«Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

E-mail: elenanik94@mail.ru

Получена 11.11.2021

После рецензирования 16.01.2022

Принята к печати 31.01.2022

Кукурузы столбики с рыльцами (КСР) (лат. – *Zea mays stylis cum stigmatibus*, англ. – *corn silk*) хорошо известны в медицинской практике. В научной литературе накоплено немало информации о химическом составе и фармакотерапевтическом действии данного лекарственного растительного сырья. Хронологический анализ этих сведений показывает, что ранее ландшафт научных публикаций был посвящен, главным образом, изучению желчегонной, диуретической, кровоостанавливающей активности КСР и выявлению действующих веществ, ответственных за данные виды активности. В настоящее время отмечается нарастающий научный интерес не только к отдельным индивидуальным природным соединениям в составе КСР, но и к поиску новых аспектов их медицинского применения.

Цель. Обзор и систематизация современных научных данных в области химического состава и фармакологического действия КСР.

Материалы и методы. Для информационно-аналитического поиска использовали научные данные, размещенные на электронных ресурсах PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar, eLibrary. Поиск осуществляли за период с 2005 г. по 2021 г. по ключевым словам: кукуруза обыкновенная; кукурузы столбики с рыльцами; *Zea mays stylis cum stigmatibus*; *corn silk*; химический состав; фармакологическое действие.

Результаты. Обзор посвящен обобщению и анализу современных научных данных о химическом составе и фармакологическом действии КСР. Показано, что по-прежнему наибольшее внимание ученых в составе КСР привлекают флавоноиды. Наряду с ними немаловажное значение для фармакологической активности КСР имеют фенолкарбоновые кислоты, витамин К, фитостерины, летучие соединения и полисахариды. Современные представления о фармакологическом действии КСР расширены за счет обобщения результатов исследования их антиоксидантной, противовоспалительной, антидиабетической, гипотензивной, нейро- и фотопротекторной активности. Опубликованы данные, свидетельствующие об эффективности их применения в составе комплексной терапии опухолевых заболеваний.

Заключение. В результате проведенного анализа данных современной научной литературы было установлено, что интерес ученых к КСР не ослабевает. Наряду с флавоноидами данного сырья достаточно активно изучаются и другие группы фармакологически активных веществ. Выявлено, что существенно обновилась информация о потенциально значимых и подтвержденных видах лечебного действия КСР. Результаты данного обзора могут быть полезны для определения перспективных направлений разработки лекарственных средств на основе КСР.

Ключевые слова: кукурузы столбики с рыльцами; *Zea mays stylis cum stigmatibus*, *corn silk*; химический состав; фармакологическое действие

Список сокращений: КСР – кукурузы столбики с рыльцами; ЛРС – лекарственное растительное сырье; ФАВ – фармакологически активные вещества; MCF-7 – эпителиоподобная клеточная линия, полученная из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека; ТБК-АП – активные продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота.

Для цитирования: Е.Б. Никифорова, Н.М. Бат, Н.А. Давитавян. Современное состояние исследований в области химического состава и фармакологического действия кукурузы столбиков с рыльцами. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):4-18. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-4-18

© Е.Б. Никифорова, Н.М. Бат, Н.А. Давитавян, 2022

For citation: E.B. Nikiforova, N.M. Bat, N.A. Davitavyan. Current state of research in the field of chemical composition and pharmacological effects of *Zea mays stylis cum stigmatibus*. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):4-18. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-4-18

CURRENT STATE OF RESEARCH IN THE FIELD OF CHEMICAL COMPOSITION AND PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF *ZEAMAYDIS STYLICUM STIGMATIS*

E.B. Nikiforova, N.M. Bat, N.A. Davitavyan

Kuban State Medical University
4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, Russia, 350063

E-mail: elenanik94@mail.ru

Received 11 Nov 2021

After peer review 16 Jan 2022

Accepted 31 Jan 2022

Zeamaydis stylis cum stigmatidis (Engl. corn silk) are well known in medical practice. In the scientific literature, a lot of information has been accumulated about the chemical composition and pharmacotherapeutic actions of this medicinal plant material. A chronological analysis of this information shows that earlier, the scope of scientific publications was mainly devoted to the study of the choleric, diuretic, hemostatic kinds of *Zeamaydis stylis cum stigmatidis* activity, and the identification of the active substances responsible for these types of action. Currently, there is a growing scientific interest not only in the individual natural compounds of the *Zeamaydis stylis cum stigmatidis* composition, but also in the search for new aspects of their medical application.

The aim of the article is a review and systematization of modern scientific data in the field of the *Zeamaydis stylis cum stigmatidis* chemical composition and their pharmacological action.

Materials and methods. For the information and analytical search, the scientific data posted on the following electronic resources were used: PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar, eLibrary. The search was carried out in the period from 2005 to 2021 using the following keywords: *Zeamays L.*; *Zeamaydis stylis cum stigmatidis*; corn silk; chemical composition; pharmacological action.

Results. The review is devoted to the generalization and analysis of modern scientific data on the *Zeamaydis stylis cum stigmatidis* chemical composition and their pharmacological action. It has been shown that, as before, the greatest attention of scientists is attracted by flavonoids in the *Zeamaydis stylis cum stigmatidis* chemical composition. Alongside with them, phenolcarboxylic acids, vitamin K, phytosterols, volatile compounds and polysaccharides are of no small importance for the *Zeamaydis stylis cum stigmatidis* pharmacological activity. Modern ideas about the *Zeamaydis stylis cum stigmatidis* pharmacological activity have been expanded by summarizing the study results of their antioxidant, anti-inflammatory, antidiabetic, hypotensive, neuro- and photoprotective activities. The data on the effectiveness of their use as parts of the complex tumor diseases therapy have been published.

Conclusion. As a result of the data analysis of modern scientific literature, it has been found out that *Zeamaydis stylis cum stigmatidis* are still in the sphere of scientists' interest. Alongside with the flavonoids of this raw material, other groups of pharmacologically active substances are also being actively studied. It has been revealed that the information about potentially significant and confirmed types of the *Zeamaydis stylis cum stigmatidis* therapeutic action is significantly updated. The results of this review may be useful for identifying promising directions for the development of the drugs based on *Zeamaydis stylis cum stigmatidis*.

Keywords: *Zeamaydis stylis cum stigmatidis*; corn silk; chemical composition; pharmacologic action

Abbreviations: ZMSS – *Zeamaydis stylis cum stigmatidis*; MPRM – medicinal plant raw material; PASs – pharmacologically active substances; MCF-7 – an epithelial-like cell line derived from invasive human breast ductal adenocarcinoma; TBARS – Thiobarbituric acid reactive substances; mRNA – messenger ribonucleic acid.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные средства растительного происхождения не только сохраняют свою актуальность, но и все чаще становятся объектами исследования ученых различных стран мира. Данная тенденция совершенно закономерно основывается на сочетании, с одной стороны, исторически доказанной эффективности их применения и, с другой стороны, высокого уровня безопасности в отношении токсического и побочного действия в сравнении с синтетическими препаратами. Кроме того, к несомненным достоинствам фитопрепаратов относится мягко нарастаю-

щий эффект, зачастую имеющий полифункциональный характер, а также возможность использования у пациентов различных возрастных групп, прежде всего у детей и пожилых людей.

На сегодняшний день фармацевтическая наука и практика располагает обширным арсеналом лекарственных растений. При этом следует отметить тот факт, что в поле зрения исследователей находятся как новые, потенциально полезные растительные источники фармакологически активных веществ (ФАВ), так и уже востребованные в медицинской практике.

К категории последних относится кукуруза обыкно-

венная (*Zea mays* L.), являющаяся продуцентом хорошо известного лекарственного растительного сырья (ЛРС) с фармакопейным статусом – кукурузы столбиков с рыльцами, часто называемых кукурузными рыльцами (англ. – corn silk). Данное сырье традиционно используется в качестве желчегонного, мочегонного, а также кровоостанавливающего средства, что обусловлено богатым и разнообразным химическим составом КСР [1].

В научной литературе накоплено немало сведений о различных группах ФАВ, представленных в КСР, а также об изученных и потенциально значимых видах их фармакотерапевтического действия [2]. Хронологический анализ этих сведений показывает, что ранее ландшафт научных публикаций был посвящен, главным образом, изучению желчегонной, диуретической, кровоостанавливающей активности КСР и выявлению ответственных за них действующих веществ [3]. В настоящее время отмечается нарастающий научный интерес не только к отдельным индивидуальным представителям ФАВ в составе КСР, но и к исследованию и углублению знаний о новых видах их фармакотерапевтического действия. В частности, за последние годы получены и опубликованы результаты, подтверждающие антиоксидантные, противовоспалительные, антидиабетические свойства и некоторые другие установленные виды лечебного действия КСР, полученных из них экстрактов и отдельных ФАВ этого сырья [4].

Таким образом, сведения о биологическом действии и химическом составе КСР претерпели существенные изменения. В этой связи представляется актуальным провести анализ и обобщение научной информации по данному вопросу. Результаты такого исследования, на наш взгляд, будут способствовать формированию современных представлений о компонентном составе ФАВ, спектре фармакологической активности и выявлению возможных перспектив применения КСР для получения современных эффективных и безопасных лекарственных средств.

ЦЕЛЬ. Обзор и систематизация научных данных в области химического состава и фармакотерапевтического действия КСР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для информационно-аналитического поиска использовали научные данные, размещенные на электронных ресурсах PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar, eLibrary. Поиск осуществляли за период с 2000 г. по 2021 г., по ключевым словам: кукуруза обыкновенная; кукурузы столбики с рыльцами; *Zea mays styli cum stigmatibus*; *corn silk*; химический состав; фармакологическое действие.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Химический состав КСР

Химический состав КСР характеризуется разнообразным спектром ФАВ. Он представлен фенольными соединениями (флавоноидами, антоцианами

и фенолкарбоновыми кислотами), тритерпеновыми сапонинами, органическими кислотами, водо- и жирорастворимыми витаминами, жирным и эфирными маслами, полисахаридами, фитостеринами и некоторыми другими ФАВ [5].

1.1. Фенольные соединения

Фенольные соединения КСР имеют достаточно представительный состав, в котором наиболее значимыми по праву являются флавоноиды. Их роль, как наиболее вероятных носителей фармакотерапевтической активности КСР, была ранее акцентирована и в настоящее время подтверждена требованиями нормативной документации в части количественного содержания соединений флавоноидной природы [4]. Согласно литературным данным, преобладающими флавоноидами КСР считаются производные лютеолина и апигенина: маизин, метоксимаизин, апимаизин, витексин, изовитексин, ориентин, изоориентин и ряд других [6–9]. Структурные формулы основных флавоноидов КСР представлены на рис. 1.

Что касается количественного содержания флавоноидов в КСР, то оно варьируется в зависимости от сортовой принадлежности и региона произрастания кукурузы и составляет, по разным данным, около 0,5–0,7% [10–12].

Среди флавоноидов КСР интерес исследователей в настоящее время вызывает, прежде всего, маизин и его аналоги, выделенные из КСР и изучаемые учеными различных стран в отношении установленных и потенциальных видов фармакотерапевтического действия данных соединений [13, 14].

Наряду с соединениями флавоноидной природы фенольные группы ФАВ кукурузных рылец представлены фенолкарбоновыми кислотами, среди которых в составе КСР подтверждено наличие хлорогеновой, феруловой, кофейной и гидроксикоричной кислот [3, 15, 16].

По данным научной литературы и результатам собственных исследований, КСР достаточно богаты полифенольными соединениями. В частности, изучен качественный состав и количественное содержание дубильных веществ КСР [3, 17]. С применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии установлен качественный состав соединений данной группы, а именно присутствие галловой, эллаговой кислот и ряда других веществ [18].

1.2. Витамины

КСР содержат существенное количество соединений витаминной природы: витамины К, группы В, аскорбиновую кислоту и др. [2]. При этом витамин К имеет преобладающее значение среди веществ данной группы.

Присутствие витамина К в составе КСР было установлено еще в 1941 г. проф. Д.М. Михлиным. Ученому удалось выделить из КСР и достаточно под-

робно изучить новое соединение с витаминной активностью, которое им было названо витамином K₃. Полученное вещество представляло собой сложную компонентную смесь – липоидную фракцию КСР, полученную в результате комбинированного экстрагирования кукурузных рылец. В результате исследований была отмечена корреляция между уровнем содержания хлорофилла в КСР и концентрацией витамина K₃: экстракты из КСР незрелой кукурузы были значительно более активны в сравнении с полученными из созревших желтых [3].

1.3. Полисахариды

В последние годы достаточно активно изучаются полисахариды КСР. Получены и опубликованы данные об их количественном содержании и компонентном составе [19].

Представлены результаты исследований по извлечению данной группы ФАВ из КСР с применением энзимолитической и ультразвуковой экстракции, изучению их физико-химических и фармакологических свойств. Установлено, что выделенная группа ФАВ состояла из рамнозы, арабинозы, ксилозы, маннозы, галактозы и глюкозы [20, 21].

Посредством кислотного гидролиза полисахаридов КСР получены две фракции, подвергнутые исследованиям с помощью гель-проникающей хроматографии, газовой хроматографии, ядерного магнитного резонанса, инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, сканирующей электронной микроскопии. Результаты показали, что изученные фракции полисахаридов состояли из ксилозы, маннозы, галактозы, рамнозы, арабинозы и глюкозы [22].

Структурный анализ полисахаридов КСР с использованием 1D и 2D ЯМР показал, что составными частями их являются α-D-глюкоза, α-L-арабиноза, β-D-галактоза, β-D-манноза, β-D-ксилоза, α-L-рамноза [23].

Интересными представляются результаты исследований, посвященные изучению взаимодействия полисахаридов и флавоноидов КСР. С помощью молекулярно-динамического и термодинамического моделирования показано взаимодействие между полисахаридами с разной молекулярной массой и флавоноидами. Авторами высказано предположение, что адсорбция флавоноидов на полисахаридах, главным образом, может быть обусловлена силами Ван-дер-Ваальса и водородными связями, а образование таких комплексов может усилить биологическую активность полисахаридов КСР [24].

1.4. Сапонины

Посредством качественных реакций и хроматографического анализа выявлено наличие в КСР три-терпеновых сапонинов (олеаноловой и урсоловой кислот). Содержание данной группы ФАВ, установ-

ленное с применением спектрофотометрического метода, в пересчете на олеаноловую кислоту, в среднем, составило около 2,5% [3].

1.5. Фитостерины

Как указывалось выше, в состав КСР входят фитостерины: β-ситостерол и стигмастерол, выполняющие важные физиологические и лечебные функции. Опубликованы результаты исследований, посвященных поиску эффективной технологии экстрагирования растворителями с различной полярностью, очистки и кристаллизации фитостеринов КСР с помощью ультразвука [25].

1.6. Летучие соединения

Методом ионной хроматографии обнаружены разнообразные летучие компоненты КСР с количественным преобладанием спиртов (2,3-бутандиола; этанола и др.). Наряду с этим, установлено присутствие кетонов (2,3-бутандиона; 3-гидрокси-2-бутанона; 3-метил-2,5-фурандион и др.), альдегидов (бензенацетальдегида; гептанола; гексанола и др.), фуранов (фурана; 2-пентилфурана; 2,3-дигидробензенфурана и др.) и ряд других соединений [26].

El-Ghorab A. и соавт. с применением газовой хроматографии и масс-спектрометрии были установлены качественный и количественный состав соединений, входящих в дихлорметановый экстракт КСР. Основными составляющими данного экстракта были цис-α-терпинеол (24,22%), 6,11-оксидоакор-4-ен (18,06%), цитронеллол (16,18%), транс-пинокамфон (5,86%), эвгенол (4,37%), нео-изо-3-туджанол (2,59%) и цис-сабинен гидрат (2,28%) [27].

1.7. Фитогемагглютинины

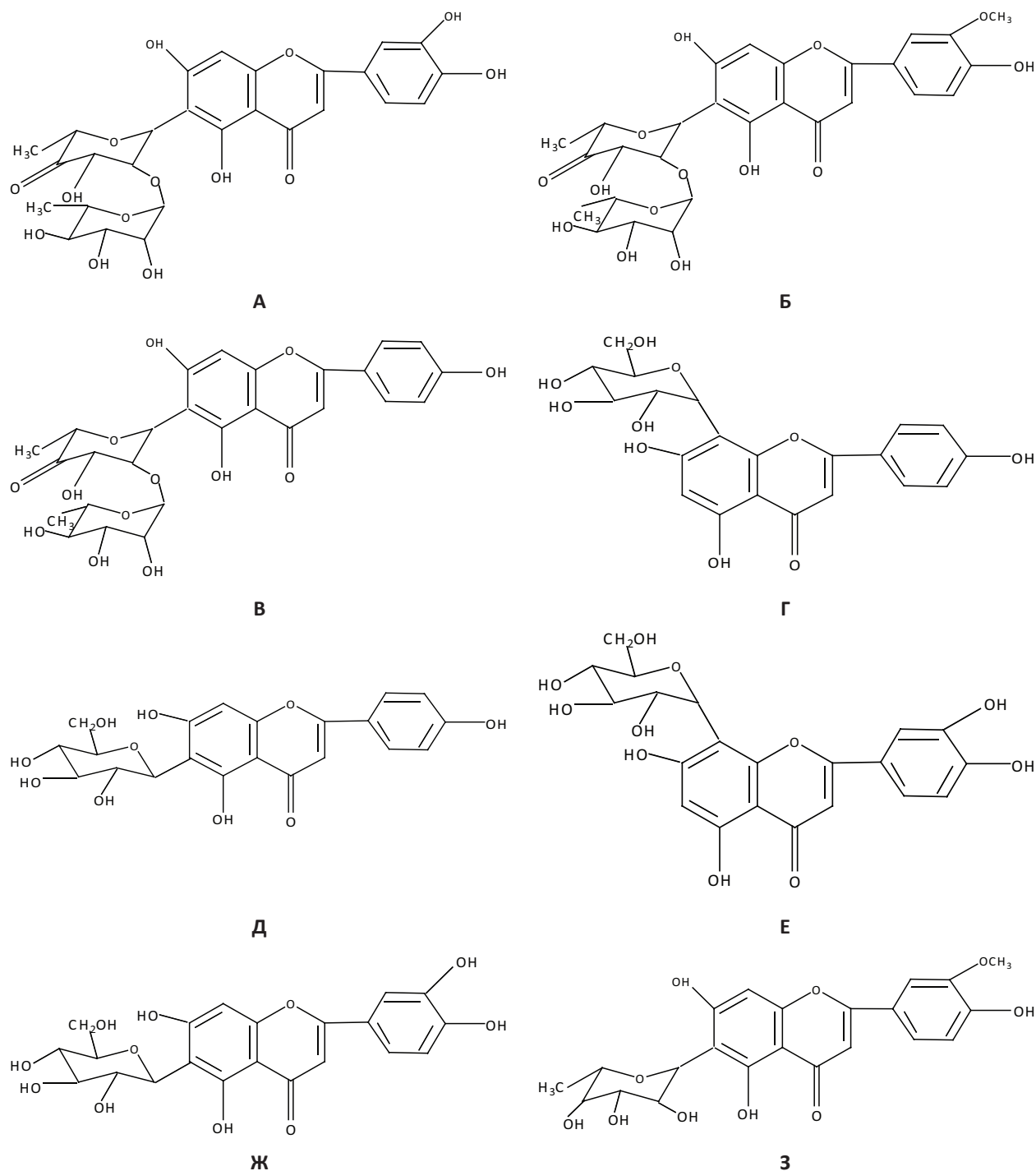
В состав КСР входят также фитогемагглютинины (лектины), представляющие собой углевод-белковые комплексы. Углеводная часть лектинов КСР образована галактозой, маннозой, глюкозой, арабинозой, ксилозой. Кроме того, обнаружены следы рамнозы, уроновая кислота, глюкозамин, галактозамин. Как установлено, белковая часть представлена аспарагином, глутаминовой кислотой, глицином, аланином и др. [3].

Обобщенные и систематизированные данные о химическом составе КСР представлены в табл. 1.

2. Фармакологическое действие КСР

2.1. Применение КСР в народной медицине

История применения КСР для лечения различных заболеваний уходит корнями в далекое прошлое. Лечебные свойства КСР и обзор эмпирического опыта их использования достаточно подробно описаны Хагером Х. в «Руководстве к фармацевтической и медицинской-химической практике», изданном в 1902–1903 гг. [3, 4].

**Рисунок 1 – Структурные формулы основных флавоноидов КСР**

Примечание: А – маизин; Б – метоксимаизин; В – апимаизин; Г – витексин; Д – изовитексин; Е – ориентин; Ж – изориентин; 3 – хризозеиол 6-С-β-фукопиранозид.

В народной медицине различных стран рекомендуется применять водные извлечения из КСР чаще всего при заболеваниях печени и желчевыводящих путей, почек и мочевого пузыря. В частности, традиционная медицина Китая и Японии предпочитает применять отвар из КСР как диуретическое средство [2]. Наряду с этим, народная медицина Украины, Белоруссии использует отвар из рылец кукурузы при маточных, легочных,

геморроидальных кровотечениях, отеках сердечно-сосудистого происхождения и как седативное средство [28]. В качестве кровоостанавливающего средства при гинекологических и носовых кровотечениях, мочегонного при мочекаменной болезни, а также для лечения холангитов, холециститов, гепатитов, атеросклероза, диабета, паразитарных инвазий, ожирения КСР используются народной медициной Болгарии [3].

Таблица 1 – Химический состав КСР

Группа ФАВ	Индивидуальные соединения	Источник
Флавоноиды	маизин, метоксимаизин, апимаизин, хризозеиол 6-С-β-фукопиранозид; 4''-ОН-3'-метоксимаизин моллудистин, изомоллудистин, витексин, изовитексин, ориентин, изоориентин, изоскопарин, изокверцитрин, кверцетин-3,7-диглюкозид	[6–14]
Фенолкарбоновые кислоты	хлорогеновая кислота, феруловая кислота, кофейная кислота, гидроксикоричная кислота	[3, 15, 16]
Дубильные вещества	галловая кислота, эллаговая кислота, галокатехин, эпикатехин, катехин, эпигалокатехин, катехина галлат, эпикатехина галлат	[3, 17, 18]
Витамины	филлохинон, тиамин, рибофлавин, токоферол, никотинамид, аскорбиновая кислота	[2, 3]
Полисахариды	мономерный состав: рамноза, арабиноза, ксилоза, манноза, галактоза, глюкоза	[20–24]
Сапонины	олеаноловая кислота, урсоловая кислота	[3]
Фитостерины	β-ситостерол, стигмастерол	[25]
Летучие соединения	спирты: 2,3-бутандиол; этанол; 1,2-пропандиол; 2-фуранметанол; кетоны: 2,3-бутандион; 3-гидрокси-2-бутанон; 3-метил-2,5-фурандиол; дигидро-2(3Н)-фуранон; 2-гептанон; 3-октанон; 2,4-пентандион; альдегиды: бензенацетальдегид, гептанол, гексанол, пропанол, пентанол, фурфурол производные фурана: фурана, 2-пентилфурана, 2,3-дигидробензенфуран; терпеноиды и производные фенола: цис-альфа-терпинеол, 6,11-оксидоакор-4-ен, цитронеллол, транс-пинокамфон, эвгенол, нео-изо-3-туджанол, цис-сабинен гидрат	[26, 27]
Фитогемагглютинины	углеводная часть: галактоза, манноза, глюкоза, арабиноза, ксилоза, рамноза, уроновая кислота, глюкозамин, галактозамин; белковая часть: аспарагин, глутаминовой кислота, глицин, аланин, лизин, пролин, серин, треонин, цистеин, валин, метионин, лейцин, изолейцин, тирозин, фенилаланин, гистидин, аргинин, цистин	[3]

2.2. Современный взгляд на фармакологическое действие КСР

Интерес к кукурузным рыльцам на современном этапе связан с исследованиями, направленными на изучение новых видов фармакологического действия данного ЛРС, детализацию механизмов уже известных и впервые обнаруженных лечебных эффектов КСР.

2.2.1. Диуретическое и нефропротекторное действие

Диуретическое действие КСР, благодаря эмпирическому опыту народной медицины, определило их применение на раннем этапе прежде всего в качестве мочегонного средства. Современных исследователей не мог не заинтересовать вопрос механизма влияния КСР на функцию почек. В частности, *in vivo* на лабораторных животных проводилось изучение выделения воды, мочевой кислоты, ионов калия и натрия с мочой при приеме водных извлечений из КСР. Было установлено, что водный экстракт КСР оказывал выраженный мочегонный эффект наряду с калийуретическим действием. При этом фиксировалось снижение клубочковой фильтрации без изменения функции проксимальных канальцев, экскреции натрия и мочевой кислоты [29].

В исследованиях *in vivo* показано положительное влияние КСР на уровень мочевой кислоты, играющей заметную роль в патогенезе и развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Эксперименты проводились на нескольких группах лабораторных крыс, получавших экстракт КСР, обычный корм, а также корм с повышенным содержанием соли и экстракт КСР. Определение содержания оксида азота, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и мочевой кислоты в крови и сосудистых тканях лабораторных животных позволило подтвердить существенные негативные изменения, произошедшие под влиянием повышенного потребления соли. Наряду с этим, авторами исследования отмечено, что, благодаря своим антиоксидантным свойствам, терапевтический потенциал экстракта КСР может быть востребован при окислительном повреждении, вызванном высоким содержанием соли и/или мочевой кислоты [30].

Изучение влияния кукурузных рылец на нефротоксичность *in vivo*, вызванной гентамицином у лабораторных крыс, показало, что применение КСР значительно снижало уровень креатинина в сыворотке крови. Установлено, что под действием КСР значительно уменьшалось проявления интерстициального нефрита и не наблюдалось возникновения острого

Таблица 2 – Основные виды фармакологического действия КСР

Вид фармакологического действия	Тип исследования	Объект исследования	Доза/концентрация	Источник
Диуретическое и нефропротекторное действие	<i>in vivo</i>	водный экстракт КСР	500 мг/кг	[29]
		водный экстракт КСР	500 мг/кг	[30]
		метанольный экстракт КСР	200–500 мг/кг	[31]
Антигипертензивное действие	<i>in vivo</i>	водный экстракт КСР	130; 192,5; 260 мг/кг	[33]
	<i>in vitro</i>	водный экстракт КСР	10 мг/кг	[35]
Гипогликемическое и антидиабетическое действие	<i>in vivo</i>	водный экстракт КСР	500 мг/кг	[36, 37]
		водный экстракт КСР	300, 600, 1200 мг/кг	[38]
		водный экстракт КСР	500–4000 мг/кг	[39]
		спиртовой экстракт КСР	100, 300, 500 мг/кг	[40]
		полисахариды КСР	200, 500, 800 мг/кг	[41]
		полисахариды КСР	40, 100, 300 мг/мл	[42]
	<i>in vitro</i>	спиртовой экстракт КСР	50%	[43]
		спиртовой экстракт КСР	5–25 мг/мл	[44]
	<i>in vivo, in vitro</i>	полисахариды, фенольные соединения КСР	10 мкг/мл	[45]
Снижение массы тела, гиполлипидемическое действие	<i>in vivo</i>	полифенольные соединения КСР	0,001–1 мг/мл	[46]
		водный экстракт КСР	100 мг/кг	[47]
		водный экстракт КСР	100 мг/кг	[48]
		маизин	10 мг/кг	[50]
		водный экстракт КСР	600, 800 мкг/мл	[51]
Противоопухолевое действие	<i>in vivo</i>	полисахариды КСР	50, 100, 200 мг/кг	[53]
		спиртовой экстракт КСР	10 мг/кг	[54]
		спиртовой экстракт КСР	2–10 мг/мл	[55]
	<i>in vitro</i>	метанольный экстракт КСР	250, 500, 1000 мг/мл	[56]
		маизин	200 мкг/мл	[57]
	<i>in vivo, in vitro</i>	полисахарид КСР	0–1 мг/мл	[58]
Иммуностропное действие	<i>in vitro</i>	водный экстракт КСР	2,5–70 мг/мл	[59, 60]
		маизин	100 мг/мл	[61]
Противовоспалительное действие	<i>in vivo</i>	водный экстракт КСР	1, 2, 4 г/кг	[62]
Антиоксидантное действие	<i>in vitro</i>	спиртовой экстракт КСР	2%	[28]
		метанольный экстракт КСР	0,2–4,0 г	[64]
Антибактериальное действие	<i>in vitro</i>	гексановый экстракт КСР	1024 мг/мл	[65]
Дерматопротекторное действие	<i>in vivo</i>	водный экстракт КСР	2–4 г/кг	[66]
		водный экстракт КСР	0,75–1,5%	[67]
	<i>in vitro</i>	водный экстракт КСР	0–1,0 мг/мл	[68]
Нейропротекторное действие	<i>in vitro</i>	маизин	5–50 мг/мл	[69]
		терпены КСР	25, 50, 100 ммоль	[70, 71]

канальциевого некроза, в сравнении с контрольной группой животных. Полученные результаты показали, что КСР способны уменьшать явления нефропатии при длительном терапевтическом применении гентамицина и родственных аминогликозидов [31].

Опубликованы результаты исследования рынка растительных лекарственных средств, в результате чего КСР названы в перечне топ-10 компонентов лекарственных средств растительного происхождения для терапии заболеваний мочевыделительной системы. Рекомендовано использовать КСР в качестве одного из основных компонентов при разработке

комбинированных препаратов для лечения урологических и нефрологических заболеваний [32].

2.2.2. Антигипертензивное действие

Изучением антигипертензивных эффектов КСР в последние годы занимались научные коллективы в различных странах мира. В частности, показана способность КСР нормализовать внутриглазное и кровяное давление. С этой целью было проведено рандомизированное исследование *in vivo* влияния водного экстракта КСР на данные показатели у людей, страдающих гипертонической болезнью. Результаты про-

веденных экспериментов показали, что терапия водным экстрактом КСР давала статистически значимое дозозависимое снижение среднего внутриглазного давления и кровяного давления в течение нескольких часов после введения. Достигнутый эффект, по предположению авторов исследования, может быть связан с натрий-урезом и диурезом, вызванным высоким содержанием калия в экстракте КСР [33].

Обобщенные данные по эффективности применения КСР для лечения гипертонической болезни самостоятельно и в сочетании с синтетическими лекарственными средствами данной направленности представлены в опубликованном научном обзоре. Метаанализ охватывает пять рандомизированных исследований с участием 567 человек, результаты которых дают основания полагать об усилении антигипертензивного эффекта при совместном применении КСР с синтетическими препаратами [34].

Механизм антигипертензивного действия КСР изучался *in vitro* с использованием методов протеомики и биоинформатики. Целью исследования являлось определение влияния КСР на активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и присутствия в данном ЛРС компонентов, способных такое влияние оказывать. Применение протеомики и биоинформационного анализа позволили идентифицировать биоактивные пептиды КСР, которые значительно ингибировали активность АПФ и дозозависимым образом снижали уровни артериального давления. Кроме того, посредством докин-анализа, авторами показан механизм взаимодействия обнаруженных пептидов с АПФ [35].

2.2.3. Гипогликемическое и антидиабетическое действие

Как выявлено в последние годы, наряду с мочегонной, желчегонной и гемостатической активностью, КСР обладают и гипогликемическими свойствами. Suzuki R. с соавт. *in vivo* исследована эффективность водного экстракта КСР при диабетической нефропатии, индуцированной стрептозоцином. Для диагностики диабетической нефропатии изучали экскрецию альбумина с мочой и клиренс креатинина. Установлено, что экстракт КСР предотвращал гломерулярную гиперфильтрацию и подавлял прогрессирование экспериментального диабетического гломерулярного склероза. Наряду с этим, данной группе ученых удалось выделить индивидуальное соединение с антидиабетическими свойствами, структура которого, как было показано, соответствовала хризозриол 6-С-β-фукопиранозиду. Исследователи акцентировали внимание на целесообразности дальнейшего изучения КСР с целью расширения перспектив их применения при сахарном диабете и сопутствующих ему заболеваниях [36, 37].

Опубликованы результаты исследования противодиабетического потенциала экстракта КСР *in vivo*, сви-

детельствующие о том, что 4-недельное применение экстракта у лабораторных мышей значительно повышало толерантность к глюкозе и приводило к заметному снижению индекса инсулинорезистентности. Кроме того, было установлено уменьшение гиперлипидемии, о чем свидетельствовало снижение общего содержания холестерина, триглицеридов, холестерина низкой плотности и повышение уровня холестерина высокой плотности. Установлено снижение окислительного стресса за счет снижения уровня малонового диальдегида и повышения активности супероксиддисмутазы; снижение накопления липидов в печени и предотвращение морфологических изменений ткани печени при сахарном диабете 2 типа. Полученные результаты подтвердили традиционно декларируемые преимущества КСР при сахарном диабете и антидиабетический потенциал КСР, способных стать основой для разработки доступных средств растительного происхождения для лечения сахарного диабета 2 типа [38].

Проведено изучение влияния КСР *in vivo* на гликемический обмен у лабораторных мышей с экспериментальным диабетом, индуцированным аллоксаном и адреналином. Установлено, что после перорального введения мышам экстракта КСР уровень глюкозы в крови и гликозилированного гемоглобина значительно снижались, в то время как уровень секреции инсулина был заметно повышен. При этом, на фоне приема экстракта КСР, наблюдалось постепенное восстановление бета-клеток поджелудочной железы, а также возрастала масса тела животных [39].

К аналогичному выводу пришли исследователи, изучившие антидиабетическую, антиоксидантную и антигиперлипидемическую активность фракции фенольных соединений, выделенных из КСР в экспериментах *in vivo*. Авторами показано, что использование данной фракции значительно снижало потерю массы тела, потребление воды и особенно концентрацию глюкозы в крови мышей с экспериментальным диабетом, что указывало на ее потенциальную антидиабетическую активность. Наряду с этим, наблюдалось снижение уровня малонового диальдегида, общего холестерина, триацилглицерина, липопротеинов низкой плотности, а количество липопротеинов высокой плотности увеличивалось [40].

Ran Y. с соавт. акцентировали свое внимание на изучении антидиабетических эффектов полисахарида, полученного из КСР. *In vivo* на модели экспериментального диабета у мышей выявлено, что применение полисахарида привело к стабилизации массы тела животных, снижению уровня глюкозы в крови и сывороточного инсулина, улучшению показателей толерантности к глюкозе. Наблюдалось снижение уровня гликированного сывороточного белка и неэтерифицированных жирных кислот, а также заметное увеличение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы. Кроме того, выделен-

ный полисахарид также проявлял цитопротекторное действие при гистопатологических наблюдениях [41].

Представлены результаты оценки ингибирующего воздействия полисахаридов КСР в отношении α -глюкозидазы и α -амилазы *in vivo*. Показано, что полисахариды КСР способны значительно ингибировать данные ферменты, увеличивать поглощение глюкозы клетками скелетных мышц, что позволяет считать их потенциально полезными для лечения сахарного диабета 2 типа [42].

На модели *in vitro* установлено ингибирующее влияние экстракта КСР на процесс образования карбоксиметиллизина, являющегося конечным продуктом гликирования и считающегося в настоящее время биологическим маркером диабета. Найдено, что степень ингибирования образования карбоксиметиллизина экстрактом КСР составлял 76,57%. Авторами исследований показано, что экстракт КСР подавлял образование карбоксиметиллизина за счет поглощения глиоксаля/метилглиоксаля или за счет его антиоксидантной активности, связанной с содержанием в нем флавоноидов [43].

Наряду с маизином, антидиабетическая активность с высокой вероятностью характерна для производных апигенина и лютеолина, содержащихся в КСР. В экспериментах *in vitro* изучались антиоксидантная активность этилацетатной фракции КСР и ее способность ингибировать α -амилазу и α -глюкозидазу в ферментативных реакциях. Результаты исследований подтвердили наличие выраженного антиоксидантного действия КСР, которое может быть востребовано для профилактики и лечения сахарного диабета и его осложнений, включая диабетическую нефропатию [44].

Опубликованы результаты исследований *in vivo*, посвященные изучению механизма снижения уровня глюкозы в крови мышей под действием КСР. В работе оценивалась способность сахаридов и фенольных соединений КСР ингибировать кишечные α -глюкозидазы. Синтетические лекарственные средства из группы ингибиторов α -глюкозидазы обладают рядом побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и не все из них являются коммерчески доступными. Результаты исследования показали, что полифенольные соединения КСР оказывали эффективное ингибирующее воздействие на кишечные α -глюкозидазы. Анализ полифенолов КСР «*in silico*» показал, что за ингибирование α -глюкозидаз может быть ответственным маизин [45].

Ведущая защитная роль против повреждений эндотелиальных клеток сосудистой ткани в условиях высокого уровня глюкозы отводится полифенольным соединениям КСР. Протективный эффект КСР исследовали *in vitro* с использованием эндотелиальных клеток пупочной вены человека, а в последствии *in vivo* у крыс с диабетом, индуцированным стрептозоцином. Показано, что фенольная фракция КСР может оказывать положительный эффект на пациентов с диабетом

и играть значимую роль в предотвращении развития и прогрессирования диабетических осложнений, таких как диабетическая нефропатия и атеросклероз [46].

2.2.4. Снижение массы тела, гиполипидемическое действие

Наряду с показанным в различных исследованиях антидиабетическим действием КСР, имеются сообщения об их способности снижать массу тела. В одном из таких исследований *in vivo* показано, что пероральное введение мышам экстракта КСР с высоким содержанием маизина приводило к ингибированию экспрессии генов, участвующих в дифференцировке адипоцитов, снижению накопления и синтеза жира, а также способствовало экспрессии генов, участвующих в липолизе и окислении жира [47].

Опубликованы результаты влияния экстракта КСР на метаболизм холестерина в экспериментальной модели *in vivo* у мышей, получавших пищу с высоким содержанием жиров. Установлено, что добавление экстракта КСР вместе с пищей, обогащенной жирами, улучшает уровень секреции адипоцитокинов и гомеостаз глюкозы. Наряду с этим, экстракт КСР показал свою эффективность в снижении пула холестерина в печени в соответствии со снижением уровня холестерина в крови и печени [48].

Wang B. с соавт. в обзорном исследовании акцентировали внимание на то, что гиполипидемические свойства КСР являются чрезвычайно актуальными для профилактики и лечения метаболического синдрома, включающего ожирение, гипертонию, гипергликемию и аномальные уровни триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности [49].

Изучение потенциальной активности маизина против ожирения *in vivo* проведено Lee C. с соавт. на нескольких группах мышей, получавших пищу с различным содержанием жиров. У животных измеряли массу тела и жировые отложения, а также уровни экспрессии мРНК белков, участвующих в дифференцировке адипоцитов, накоплении жира, синтезе жира, липолизе и окислении жира в жировой ткани и печени. Установлено, что маизин снижал уровень внутриклеточных липидных капель и триглицеридов, а также подавлял накопление липидов и дифференцировку адипоцитов. Кроме того, было показано, что маизин вызывал апоптотическую гибель преадипоцитов, что в конечном итоге может привести к снижению массы жировой ткани. Наряду с этим, уменьшался прирост веса и масса жира у мышей, снижались уровни тиреоглобулина, общего холестерина, холестерина низкой плотности и глюкозы в сыворотке крови. Полученные эффекты в совокупности позволили предположить, что маизин оказывал эффекты против ожирения *in vivo*, и данное соединение может быть использовано в качестве функционального пищевого ингредиента или в качестве лекарственного средства для профилактики и лечения ожирения [50].

Сходные результаты обнаружены при изучении влияния экстракта КСР и фитостерина на факторы роста адипоцитов. Пероральное введение объектов исследования *in vivo* показало значительное снижение веса и уменьшение количества адипоцитов в печени и жировой ткани. Совместное применение экстракта КСР и фитостерина продемонстрировало способность эффективно снижать преадипоцитарную дифференцировку, подавляя активность факторов роста адипоцитов [51].

Влияние отвара КСР на липидный профиль исследовалось *in vivo* у пациентов со стенокардией. Опубликован метаанализ нескольких рандомизированных исследований, свидетельствующих о том, что применение отвара КСР способствовало нормализации уровня липопротеинов высокой плотности и снижению общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у пациентов со стенокардией. Авторы предположили, что отвар КСР самостоятельно, а также в сочетании с традиционным медикаментозным лечением, может оказывать благоприятное воздействие на липиды крови [52].

2.2.5. Противоопухолевая активность

Безусловный интерес представляют исследования последних лет, посвященные изучению возможной противоопухолевой активности КСР.

Опубликованы результаты изучения влияния КСР *in vivo* на рост опухоли и иммунологические показатели у мышей с экспериментальной гепатокарциномой. Исследование продемонстрировало, что КСР может не только подавлять рост опухоли, но также увеличивать время выживания мышей. Кроме того, введение КСР способствовало увеличению массы тела, количества периферических лейкоцитов и ряда других показателей функционирования иммунитета [53].

Представлены данные, свидетельствующие о существенной эффективности использования экстрактов КСР для лечения доброкачественных и злокачественных заболеваний предстательной железы. В частности, проведено исследование с целью изучения влияния экстракта КСР на доброкачественную гиперплазию предстательной железы. Эксперименты проводились *in vivo* на крысах-самцах, разделенных на группы, получавшие гормональную терапию тестостероном и комбинированную терапию с применением тестостерона и экстракта КСР. Установлено, что лечение экстрактом КСР приводило к заметному уменьшению веса предстательной железы и облегчало симптомы заболевания [54].

Получены результаты исследования *in vitro* антиоксидантной и противоопухолевой активности фенольных соединений КСР различных сортов кукурузы в отношении клеток карциномы молочной железы. Результаты исследования показали корреляцию между общим содержанием фенольных соеди-

нений, антиоксидантной активностью и цитотоксичностью в отношении клеток карциномы молочной железы [55].

Противоопухолевые свойства экстракта КСР исследовались в отношении рака груди человека. Оценка цитотоксичности экстракта проводилась *in vitro* на клетках рака груди MCF-7 в сравнении с нормальными клетками мезенхимы человека. Результаты исследований позволили сделать вывод о том, что экстракт КСР снижал жизнеспособность злокачественных клеток и увеличивал их апоптоз дозозависимым образом [56].

Оценка потенциальной противоопухолевой активности маизина, выделенного из КСР, проводилась *in vitro* на андрогеннезависимых клетках рака простаты человека. Оказалось, что маизин дозозависимо снижал жизнеспособность раковых клеток и значительно индуцировал их апоптотическую гибель. Показано, что комбинированное лечение маизином и другими противоопухолевыми средствами синергетически усиливает гибель злокачественных клеток. Данные результаты впервые показали, что маизин может иметь выраженный терапевтический потенциал для лечения химиорезистентного или андрогеннезависимого рака простаты человека [57].

Способность значительно ингибировать пролиферацию клеток рака поджелудочной железы *in vitro* и *in vivo* установлена для неочищенного полисахарида КСР. Исследования показали, что данный полисахарид может вызывать апоптоз клеток рака поджелудочной железы, останавливать клеточный цикл и препятствовать миграции и инвазии клеток рака поджелудочной железы [58].

2.2.6. Иммуностропное действие

Обращают на себя внимание результаты исследований влияния КСР на показатели иммунитета. Ученые Корейского иммунологического центра Kim K.A., Choi S.K., Choi H.S. установили *in vitro*, что экстракты из КСР изменяют активность мышиных макрофагов, стимулируя выработку циклооксигеназы и оксидазотсинтазы. Об участии компонентов КСР в иммунологических реакциях сообщалось и ранее, в частности об их способности подавлять фактор некроза опухоли и адгезию бактериальных липополисахаридов на клеточных стенках [59, 60].

Высказано предположение, что иммунологические свойства КСР, как и некоторые другие виды активности данного сырья, могут быть обусловлены присутствием маизина. В частности, способность маизина активировать макрофаги оценивали *in vitro* с использованием клеток мышей. Найдено, что маизин дозозависимо увеличивал секрецию фактора некроза опухоли и продукцию синтазы оксида азота в 11,2 и 4,2 раза, соответственно, по сравнению с необработанными маизином клетками контроля. Эти результаты позволяют прогнозировать, что маизин

может быть новым иммуномодулятором, повышающим ранний врожденный иммунитет [61].

2.2.7. Противовоспалительное действие

КСР привлекли внимание ученых и с точки зрения изучения их возможного противовоспалительного действия. В качестве модели для исследования данного вида активности *in vivo* использовался экспериментальный плеврит у крыс, вызванный каррагенином. Установлено, что предварительная обработка экстрактом КСР снижала объем экссудата, количество лейкоцитов в очаге воспаления, уровень окислительного стресса и величины других маркеров воспалительного процесса [62].

Для лечения заболеваний полости рта ранее применялся лекарственный препарат «Инсадол», в состав которого входил экстракт КСР. «Инсадол» был зарегистрирован в качестве противовоспалительного лекарственного средства, обладающего способностью стимулировать репарацию слизистой оболочки, уменьшать боль, снижать кровоточивость десен и ранее применявшегося для лечения заболеваний ротовой полости [63].

2.2.8. Антиоксидантное действие

Различными группами ученых высказывались предположения о возможной взаимосвязи установленных видов активности КСР с антиоксидантными свойствами данного ЛРС. Целенаправленному изучению антиоксидантного действия КСР посвящена работа Maksimovic Z.A. и Kovacevic N. Учеными был получен метанольный экстракт КСР и проведено его фракционированию с помощью смесей растворителей различной полярности. Выделенные фракции изучали на наличие антиоксидантной активности *in vitro* с помощью ТБК-АП теста, позволяющего оценить степень перекисного окисления липидов. Максимальная активность обнаружена у липофильных фракций, компонентами которых были фенолоксалаты, флавоноидные агликоны (флавоны, флавонолы и метилированные флавоны), а также флавоновые монозиды [64].

Антиоксидантные свойства экстракта КСР позволили считать его потенциальным средством для лечения токсических гепатитов. На модели экспериментального острого токсического гепатита, вызванного у лабораторных крыс воздействием раствора трихлорметана, установлено, что сухой экстракт КСР демонстрирует гепатопротекторные свойства и является малоопасным веществом. Показано *in vitro*, что механизм действия изученного экстракта обусловлен его антиоксидантной активностью [28].

Антиоксидантные эффекты *in vivo* и *in vitro* обобщены и описаны в работе Hasanudin K. с соавт. Для разнополярных фракций, полученных из КСР с помощью спирта этилового, метанола, дихлорметана и ацетона. Этими же авторами обращено внимание

на противовоспалительные и ряд других свойств КСР [2].

2.2.9. Антибактериальное действие

Достаточно недавно впервые опубликованы данные, касающиеся оценки антибактериальной активности и антибиотико-модулирующего действия гексанового экстракта КСР. Исследования показали, что экстракт проявлял антимикробную активность по отношению к штаммам *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [65].

2.2.10. Дерматопротекторное действие

КСР имеют хорошие перспективы использования в качестве средства для подавления пигментации кожи.

В частности, фотозащитные эффекты КСР изучались *in vivo* путем перорального введения водного экстракта КСР лабораторным мышам. Исследование показало, что экспериментальная терапия приводила к уменьшению процесса фотостарения, о чем свидетельствовала положительная динамика биологических маркеров данного процесса (уменьшение толщины эпидермиса и образования морщин, уменьшение экспрессии противовоспалительных генов, снижение уровня перекисного окисления липидов кожи и ДНК крови и др.). Авторы предположили, что данные эффекты достигаются благодаря содержанию в КСР соединений с потенциальной антиоксидантной и противовоспалительной активностью [66].

Изучение ингибирующего действия КСР на выработку меланина *in vitro* позволило выявить, что экстракт КСР, нанесенный на клетки пигментированных меланоцитов (мелан-А), полученные из нормальных эпидермальных меланобластов эмбрионов инбредных мышей C57BL, снижал выработку меланина на 37,2% без проявления цитотоксичности [67].

Имеются научные данные, также подтверждающие фотозащитные свойства КСР. Проведено исследование *in vitro* по изучению профилактического воздействия экстракта КСР на кератиноциты человека. Клетки предварительно обрабатывали экстрактом КСР, а затем подвергали ультрафиолетовому воздействию. Результаты показали, что выживаемость кератиноцитов после предварительной обработки экстрактом КСР заметно увеличивалась. Экстракт КСР статистически значимо снижал показатели внутриклеточных повреждений, возникших под действием ультрафиолетовых лучей и замедлял реакцию апоптоза за счет стабилизации потенциала митохондриальной мембраны [68].

2.2.11. Нейропротекторное действие

Представлены результаты исследования *in vitro* нейропротекторного действия маизина, выделенного из КСР. Учеными было обнаружено, что предварительная обработка маизином снижала цитотоксический эффект пероксида водорода на клетки нейробласто-

мы, ослабляла их апоптоз, значительно и дозозависимо увеличивала уровни антиоксидантных ферментов. Полученные данные позволили предположить, что маизин обладает нейропротекторным действием благодаря своим антиоксидантным свойствам [69].

Нейропротекторные свойства изучались и для соединений терпеновой природы, выделенных из КСР. Исследования проводили *in vitro* на модельных клетках нейробластомы костного мозга человека, поврежденных воздействием перекиси водорода. Результаты показали, что некоторые из изученных веществ ингибировали апоптоз и оказывали статистически значимое защитное действие по отношению к экспериментальной клеточной культуре [70, 71].

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлено, что на современном этапе научные сведения о фармакологическом действии КСР существенно расширены. Обобщенные данные об основных видах фармакологического действия КСР, установленные на основании информационно-аналитического поиска, представлены в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщение и анализ данных современной научной литературы позволили установить, что интерес ученых к КСР не ослабевает, о чем свидетельствуют пополненные и расширенные в последние годы сведения об их химическом составе и спектре фармакологического действия. Наряду с флавоноидами КСР достаточно активно изучаются и другие группы ФАВ данного сырья. Выявлено, что существенно обновились знания о потенциально значимых и подтвержденных видах лечебного действия КСР. Помимо традиционно известных желчегонного, диуретического, кровоостанавливающего эффектов КСР, установлены их антиоксидантные, противовоспалительные, антидиабетические, иммуностропные, нейропротекторные, противоопухолевые, фотопротекторные и ряд других значимых для медицины фармакологических эффектов. Результаты данного обзора могут быть полезны для определения перспективных направлений разработки лекарственных средств на основе КСР.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данный обзор не имел финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Б. Никифорова – определение цели и задач исследования, информационно-аналитический поиск по теме исследования, написание разделов «Химический состав кукурузы столбиков с рыльцами», «Фармакологические свойства кукурузы столбиков с рыльцами»; Н.М. Бат – написание разделов «Введение», «Заключение»; Н.А. Давитаян – оформление библиографического списка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Халилова Р.С., Кароматов И.Д. Лечебные свойства кукурузы // Биология и интегратив. медицина. – 2017. – № 11. – С. 230–235.
2. Hasanudin K., Hashim P., Mustafa S. Corn Silk (Stigma Maydis) in Healthcare: A Phytochemical and Pharmacological Review // Molecules. – 2012. – Vol. 17. – P. 9697–9715. DOI: 10.3390/molecules17089697.
3. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Хочава М.Р. Кукурузные рыльца: от выявления действующих веществ до создания технологии малоотходной переработки сырья. Сообщение 1. Проблема нормирования качества и получения фитопрепаратов, ориентированных на содержание действующих веществ. Фитохимия кукурузных рылец как первый этап в установлении действующих веществ // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – №12. – С. 106–110.
4. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Хочава М.Р. Кукурузные рыльца: от выявления действующих веществ до создания технологии малоотходной переработки сырья. Сообщение 2. Установление действующих веществ, определяющих фармакотерапевтическую ценность растительного сырья // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 12. – С. 111–116.
5. Liu Q., Liu J., Fan S., Yang D., Wang H., Wang Y. Rapid discovery and global characterization of multiple components in corn silk using a multivariate data processing approach based on UHPLC coupled with electrospray ionization/quadrupole time-of-flight mass spectrometry // J. Sep. Sci. – 2018. – Vol. 41, No.21. – P. 4022–4030. DOI: 10.1002/jssc.201800605.
6. da Hora N.R.S., Santana L.F., da Silva V.D.A., Costa S.L., Zambotti-Villela L., Colepicolo P., Ferraz C.G., Ribeiro P.R. Identification of bioactive metabolites from corn silk extracts by a combination of metabolite profiling, univariate statistical analysis and chemometrics // Food Chem. – 2021. – Vol. 365. – Art. No. 130479. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.130479.
7. Jun L., Songyi L., Zuozhao W., Cuina W., Erlei W., Yan Z., Jingbo L. Supercritical fluid extraction of flavonoids from *Maydis stigma* and its nitrite-scavenging ability // Food and Bioproducts Processing. – 2010. – Vol. 89, No. 4. – P. 333–339. DOI: 10.1016/j.fbp.2010.08.004.
8. Liu J., Wang C., Wang Z., Zhang C., Lu S., Liu J. The antioxidant and free-radical scavenging activities of extract and fractions from corn silk (*Zea mays* L.) and related flavone glycosides // Food Chem. – 2011. – Vol. 126, No.1. – P. 261–269. DOI: 10.1016/j.foodchem.2010.11.014.
9. Lin M., Chu Q., Tian X., Ye J. Determination of active ingredients in corn silk, leaf, and kernel by capillary electrophoresis with electrochemical detection // J. Capill. Electrophor. Microchip Technol. – 2007. – Vol. 10. – P. 51–57.

10. Peng K.Z, Zhang S.Y., Zhou H.L. Toxicological evaluation of the flavonoid-rich extract from *Maydis stigma*: Subchronic toxicity and genotoxicity studies in mice // J Ethnopharmacol. – 2016. – Vol. 192. – P. 161–169. DOI: 10.1016/j.jep.2016.07.012.
11. Pashazadeh H., Zannou O., Ghellam M., Koca I., Galanakis C.M., Aldawoud T.M.S. Optimization and Encapsulation of Phenolic Compounds Extracted from Maize Waste by Freeze-Drying, Spray-Drying, and Microwave-Drying Using Maltodextrin // Foods. – 2021. – Vol. 10, No.6. – Art. No.1396. DOI: 10.3390/foods10061396.
12. Sarepoua E., Tangwongchai R., Suriharn K., Lertrat K. Influence of variety and harvest maturity on phytochemical content in corn silk // Food Chem. – 2015. – Vol. 169. – P. 424–433. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.07.136.
13. Medeiros D.B., Brotman Y., Fernie A.R. The utility of metabolomics as a tool to inform maize biology // Plant Commun. – 2021. – Vol. 2, No.4. – Art. No.100187. DOI: 10.1016/j.xplc.2021.100187.
14. Limmatvapirat C., Nateesathittarn C., Dechasathian K., Moohummad T., Chinajitphan P., Limmatvapirat S. Phytochemical analysis of baby corn silk extracts // J. of Ayurveda and Integrative Med. – 2020. – Vol. 11. – P. 344–351. DOI: 10.1016/j.jaim.2019.10.005.
15. Zilic S., Jankovic M., Basic Z., Vancetovic J., Maksimovic V. Antioxidant activity, phenolic profile, chlorophyll and mineral matter content of corn silk (*Zea mays* L.): Comparison with medicinal herbs // J. of Cereal Science. – 2016. – Vol. 69. – P. 363–370. DOI: 10.1016/j.jcs.2016.05.003.
16. Wang Y., Liu Q., Fan S., Yang X., Ming L., Wang H., Liu J. Rapid analysis and characterization of multiple constituents of corn silk aqueous extract using ultra high performance liquid chromatography combined with quadrupole time of flight mass spectrometry // J. of Separation Science. – 2019. – Vol. 42, No.19. – P. 3054–3066. DOI: 10.1002/jssc.201900407.
17. Карпюк У.В., Кисличенко В.С., Чопак И.С., Емельянова О.И. Скрининговые исследования содержания дубильных веществ в надземных органах кукурузы обыкновенной // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – Т. 3, № 19. – С. 44–47. DOI: 10.14739/2409-2932.2015.3.52686.
18. Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф. Изучение состава фенольных соединений столбиков с рыльцами кукурузы, заготовленных на Алтае // Химия растит. сырья. – 2013. – №2. – С. 127–134.
19. Li Y., Hu Z., Wang X., Wu M., Zhou H., Zhang Y. Characterization of a polysaccharide with antioxidant and anti-cervical cancer potentials from the corn silk cultivated in Jilin province // Int. J. Biol. Macromol. – 2020. – Vol. 155. – P. 1105–1113. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.077.
20. Jia Y., Gao X., Xue Z., Wang Y., Lu Y., Zhang M., Panichayupakaranant P., Chen H. Characterization, antioxidant activities, and inhibition on α -glucosidase activity of corn silk polysaccharides obtained by different extraction methods // Int. J. Biol. Macromol. – 2020. – Vol. 163. – P. 1640–1648. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.068.
21. Chen S., Chen H., Tian J., Wang J., Wang Y., Xing L. Enzymolysis-ultrasonic assisted extraction, chemical characteristics and bioactivities of polysaccharides from corn silk // Carbohydr. Polym. – 2014. – Vol. 101. – P. 332–341. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.09.046.
22. Jia Y., Wang Y., Li R., Li S., Zhang M., He C., Chen H. The structural characteristic of acidic-hydrolyzed corn silk polysaccharides and its protection on the H_2O_2 -injured intestinal epithelial cells // Food Chem. – 2021. – Vol. 356. – Art. No. 129691. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.129691.
23. Guo Q., Xu L., Chen Y., Ma Q., Santhanam R., Xue Z., Gao X., Chen H. Structural characterization of corn silk polysaccharides and its effect in H_2O_2 induced oxidative damage in L6 skeletal muscle cells // Carbohydr. Polym. – 2018. – Vol. 208. – P. 161–167. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.12.049.
24. Qingwen G., Qiqi M., Zihan X., Xudong G., Haixia C. Studies on the binding characteristics of three polysaccharides with different molecular weight and flavonoids from corn silk (*Maydis stigma*) // Carbohydr. Polym. – 2018. – Vol. 198. – P. 581–588. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.06.120.
25. Zhang H., Cao X., Liu Y., Shang F. Rapid recovery of high content phytosterols from corn silk // Chem. Central J. – 2017. – Vol. 11. – P. 1–9. DOI: 10.1186/s13065-017-0277-1.
26. Zeringue H.J. Identification and effects of maize silk volatiles on cultures of *Aspergillus flavus* // J. Agric. Food Chem. – 2000. – Vol. 48. – P. 921–925. DOI: 10.1021/jf990061k.
27. El-Ghorab A., El-massry K., Shibamoto T. Chemical composition of the volatile extract and antioxidant activities of the volatile and nonvolatile extracts of egyptian corn silk (*Zea mays* L.) // J. Agric. Food Chem. – 2007. – Vol. 55. – P. 9124–9131. DOI: 10.1021/jf071646e.
28. Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф., Замятина С.В., Мазко О.Н., Золовкина А.Г., Смирнов И.В., Щербаков Ю.Н., Волобой Н.Л. Экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой как потенциальное средство терапии токсических гепатитов // Изв. Самар. науч. центра Российс. акад. наук. – 2012. – Т. 14, № 5–3. – С. 714–717.
29. Velazquez D.V.O., Xavier H.S., Batista J.E.M., Castro-Chaves C. *Zea mays* L. extracts modify glomerular function and potassium urinary excretion in conscious rats // Phytomedicine. – 2005. – No.12. – P. 363–369. DOI: 10.1016/j.phymed.2003.12.010.
30. Oyabambi A., Areola E., Olatunji L., Ojuawo A. Uric acid is a key player in salt-induced endothelial dysfunction: the therapeutic role of *Stigma maydis* (corn silk) extract // Appl. Physiol. Nutr. Metab. – 2019. – Vol. 45. – P. 67–71. DOI: 10.1139/apnm-2018-0849.
31. Sepehri G., Derakhshanfar A., Zadeh F. Protective effects of corn silk extract administration on gentamicin-induced nephrotoxicity in rat // Comp. Clin. Path. – 2011. – Vol. 20. – P. 89–94. DOI: 10.1007/s00580-009-0943-3.
32. Лысюк Р.М., Гудзь Н.И., Дармограй Р.Е., Езерская О.И. Растительные субстанции для лечения урологических и нефрологических заболеваний // Рецепт. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 235–239.
33. George G., Idu F. Corn silk aqueous extracts and intraocular pressure of systemic and non-systemic hypertensive subjects // Clin. Exp. Optom. – 2015. – Vol. 98, No.2. – P. 138–149. DOI: 10.4102/aveh.v72i3.282.
34. Shi S., Li S., Li W., Xu H. Corn silk tea for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Evid. – Based Complementary Altern. Med. – 2019. – Vol. 1. – P. 1–7. DOI: 10.1155/2019/2915498.
35. Li C.C., Lee Y.C., Lo H.Y., Huang Y.W., Hsiang C.Y., Ho T.Y. Antihypertensive Effects of Corn Silk Extract and Its Novel

- Bioactive Constituent in Spontaneously Hypertensive Rats: The Involvement of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, No.10. – P. 1–14. DOI: 10.3390/molecules24101886.
36. Suzuki R., Okada Y., Okuyama T. The favorable effects of style of *Zea mays* L. on Streptozotocin induced diabetic nephropathy // *Biol. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 28, No.5. – P. 919–920. DOI: 10.1248/bpb.28.919.
 37. Suzuki R., Okada Y., Okuyama T. A new flavon C-glycoside from the style of *Zea mays* L. with glycation inhibitory activity // *Chem. Pharm. Bull.* – 2003. – Vol. 51, No.10. – P. 1186–1188. DOI: 10.1248/cpb.51.1186.
 38. Sheng L., Chen Q., Di L., Li N. Evaluation of Anti-Diabetic Potential of Corn Silk in High-Fat Diet/Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes Mice Model // *Endocrine, Metabolic Immune Disorders – Drug Targets*. – 2021. – Vol. 21. – P. 131–138. DOI: 10.2174/1871530320666200606224708.
 39. Guo J., Liu T., Han L., Liu Y. The effects of corn silk on glycaemic metabolism // *Nutr. Metab.* – 2009. – Vol. 6. – P. 47–53. DOI: 10.1186/1743-7075-6-47.
 40. Zhang Y., Wu L., Ma Z., Cheng J., Liu J. Anti-Diabetic, Anti-Oxidant and Anti-Hyperlipidemic Activities of Flavonoids from Corn Silk on STZ-Induced Diabetic Mice // *Molecules*. – 2015. – Vol. 21, No.1. – P. 7–18. DOI: 10.3390/molecules21010007.
 41. Pan Y., Wang C., Chen Z., Li W., Yuan G., Chen H. Physicochemical properties and antidiabetic effects of a polysaccharide from corn silk in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice // *Carbohydr. Polym.* – 2017. – Vol. 164. – P. 370–378. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.01.092.
 42. Guo Q., Chen Z., Santhanam R., Xu L., Gao X., Ma Q., Xue Z., Chen H. Hypoglycemic effects of polysaccharides from corn silk (*Maydis stigma*) and their beneficial roles via regulating the PI3K/Akt signaling pathway in L6 skeletal muscle myotubes // *Int. J. of Biol. Macromol.* – 2018. – Vol. 121. – P. 981–988. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.100.
 43. Zhang D., Wang Y., Liu H. Corn silk extract inhibit the formation of N ϵ -carboxymethyllysine by scavenging glyoxal/methyl glyoxal in a casein glucose-fatty acid model system // *Food Chem.* – 2020. – Vol. 309. – Art. No.125708. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125708.
 44. Wang K., Zhao J. Corn silk (*Zea mays* L.), a source of natural antioxidants with α -amylase, α -glucosidase, advanced glycation and diabetic nephropathy inhibitory activities // *Biomed. Pharmacother.* – 2019. – Vol. 110. – P. 510–517. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.126.
 45. Alvarado-Díaz C., Gutierrez-Mendez N., Mendoza-López M., Rodríguez-Rodríguez M., Quintero-Ramos A., Landeros-Martinez L., Rodríguez-Valdez L., Rodríguez-Figueroa J., Perez-Vega S., Salmeron I., Leal-Ramos M. Inhibitory effect of saccharides and phenolic compounds from maize silks on intestinal α -glucosidases // *J. Food Biochem.* – 2019. – Vol. 43, No. 7. – P. 1–11. DOI:10.1111/jfbc.12896.
 46. Hamzah N., Safuan S., Wan Ishak W. Potential Effect of Polyphenolic-Rich Fractions of Corn Silk on Protecting Endothelial Cells against High Glucose Damage Using In Vitro and In Vivo Approaches // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – Art. No. 3665. DOI: 10.3390/molecules26123665.
 47. Cha J., Kim S., Kang H., Kim M., Ha A., Kim W. Corn silk extract improves cholesterol metabolism in C57BL/6J mouse fed high-fat diets // *Nutr. Res. Pract.* – 2016. – Vol. 10, No. 5. – P. 501–506. DOI: 10.4162/nrp.2016.10.5.501.
 48. Lee E., Kim S., Kang H., Kim M., Ha A., Kim W. High maysin corn silk extract reduces body weight and fat deposition in C57BL/6J mice fed high-fat diets // *Nutr. Res. Pract.* – 2016. – Vol. 10, No. 6. – P. 575–582. DOI: 10.4162/nrp.2016.10.6.575.
 49. Wang B., Xiao T., Ruan J., Liu W. Beneficial Effects of Corn Silk on Metabolic Syndrome // *Curr. Pharm. Des.* – 2017. – Vol. 23, No.34. – P. 5097–5103. DOI: 10.2174/1381612823666170926152425.
 50. Lee C., Seo J., Kim S., Lee J., Choi J., Park Y. Corn silk maysin ameliorates obesity in vitro and in vivo via suppression of lipogenesis, differentiation, and function of adipocytes // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 93. – P. 267–275. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.039.
 51. Yu-An H., Yi-Hsin K., Chih-Sheng C., Ying-Chi C., Chi-Chun H., Ching-Yao C., Chao-Jen L., Cheng-Wen L., Hui-Ju., Fu-Tong L., Lei W. Galectin-12 is Involved in Corn Silk-Induced Anti-Adipogenesis and Anti-Obesity Effects // *Am. J. Chin. Med.* – 2018. – Vol. 46, No.5. – P. 1045–1063. DOI: 10.1142/S0192415X18500544.
 52. Shi S., Yu B., Li W., Shan J., Ma T. Corn silk decoction for blood lipid in patients with angina pectoris: A systematic review and metaanalysis // *Phytother. Res.* – 2019. – Vol. 33. – P. 2862–2869. DOI: 10.1002/ptr.6474.
 53. Yang J., Li X., Xue Y., Liu W., Wang N. Anti-hepatoma activity and mechanism of corn silk polysaccharides in H22 tumor-bearing mice // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2013. – Vol. 64. – P. 276–280. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.11.033.
 54. Kim S., Ha A., Choi H., Kim S., Kang H., Kim M., Kim W. Corn silk extract improves benign prostatic hyperplasia in experimental rat model // *Nutr. Res. Pract.* – 2017. – Vol. 11, No. 5. – P. 373–380. DOI: 10.4162/nrp.2017.11.5.373.
 55. Tian J., Chen H., Chen S., Xing L., Wang Y., Wang J. Comparative studies on the constituents, antioxidant and anticancer activities of extracts from different varieties of corn silk // *Food and Function*. – 2013. – Vol. 4. – P. 26–34. DOI: 10.1039/c3fo60171d.
 56. Al-Oqail M., Saad E., Farshori N., Massarani S., Al-Turki E., Ahmad J., Khan M., Siddiqui M. Corn Silk (*Zea mays* L.) Induced Apoptosis in Human Breast Cancer (MCF-7) Cells via the ROS-Mediated Mitochondrial Pathway // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. – Vol. 33. – P. 1–9. DOI: 10.1155/2019/9789241.
 57. Lee J., Lee S., Kim S.L., Choi J., Seo Jeong Y., Choi D., Park Y. Corn silk maysin induces apoptotic cell death in PC-3 prostate cancer cells via mitochondria-dependent pathway // *Life Sci.* – 2014. – Vol. 119. – P. 47–55. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.10.012.
 58. Tao H., Chen X., Du Z., Ding K. Corn silk crude polysaccharide exerts anti-pancreatic cancer activity by blocking the EGFR/PI3K/AKT/CREB signaling pathway // *Food and Function*. – 2020. – Vol. 11. – P. 6961–6970. DOI: 10.1039/D0FO00403K.
 59. Kim K.A., Choi S.K., Choi H.S. Corn silk induces nitric oxide synthase in murine macrophages // *Experimental and Molecular Medicine*. – 2004. – Vol. 36, No.6. – P. 545–550. DOI: 10.1038/emmm.2004.69.
 60. Kim K.A., Shin H.H., Choi S.K., Choi H.S. Corn silk induces cyclooxygenase-2 in murine // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2005. – Vol. 69, No.10. – P. 1848–1853. DOI: 10.1271/bbb.69.1848.

61. Lee J., Kim S.L., Lee S., Chung M., Park Y. Immunostimulating activity of maysin isolated from corn silk in murine RAW 264.7 macrophages // BMB reports. – 2014. – Vol. 47, No. 7. – P. 382–389. DOI: 10.5483/bmbrep.2014.47.7.191.
62. Wang G., Xu T., Bu X., Liu B. Anti-inflammation Effects of Corn Silk in a Rat Model of Carrageenin-Induced Pleurisy // Inflammation. – 2011. – Vol. 35, No.3. – P. 822–829. DOI: 10.1007/s10753-011-9382-9.
63. Максимовская Л.Н., Акулович А.В. Эффективность клинического применения инсадола в пародонтологической практике // Новое в стоматологии. – 2000. – №4. – С. 13–20.
64. Maksimovic Z.A., Kovacevic N. Preliminary assay on the antioxidative activity of *Maydis stigma* extracts // Fitoterapia. – 2003. – Vol. 74, No. 1–2. – P. 144–147. DOI: 10.1016/S0367-326X(02)00311-8.
65. Carvalho A., Cruz C., Freitas C., Aguiar J., Nunes P., Lima V., Ferreira F., Muniz D., Coutinho H. Chemical Profile, Antibacterial Activity and Antibiotic-Modulating Effect of the Hexanic *Zea Mays* L. Silk Extract (*Poaceae*) // Antibiotics. – 2019. – Vol. 8, No. 1. – P. 22–29. DOI: 10.3390/antibiotics8010022.
66. Kim Y., Cho A., Known S., Kim M., Song M., Han H., Shin E., Park Y-S., Lee S. Potential Photoprotective Effect of Dietary Corn Silk Extract on Ultraviolet B-Induced Skin Damage // Molecules. – 2019. – Vol. 24. – Art. No. 2587. DOI: 10.3390/molecules24142587.
67. Choi S.Y., Lee Y., Kim S.S., Ju H., Baek J., Park C.S., Lee D.H. Inhibitory Effect of Corn Silk on Skin Pigmentation // Molecules. – 2014. – Vol. 19, No. 3. – P. 2808–2826. DOI: 10.3390/molecules19032808.
68. Watcharaporn P., Sukanda I., Malyn U., Ramida W. Protective effect of purple corn silk extract against ultraviolet-B-induced cell damage in human keratinocyte cells // Adv. Pharm. Technol. Res. – 2021. – Vol. 12, No.2. – P.140-146. DOI: 0.4103%2Fjaptr.JAPTR_238_20.
69. Choi D., Kim S., Choi J., Park Y. Neuroprotective effects of corn silk maysin via inhibition of H₂O₂-induced apoptotic cell death in SK-N-MC cells // Life sciences. – 2014. – Vol. 109, No.1. – P. – 57–64. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.05.020.
70. Qi X., Zhang Y., Zhao P., Zhou L., Wang X., Huang X., Lin B., Song S. ent-Kaurane Diterpenoids with Neuroprotective Properties from Corn Silk (*Zea mays*) // J. Nat. Prod. – 2018. – Vol. 81, No.5. – P. 1225–1234. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.7b01017.
71. Wei-Yu Z., Tian-Ming L., Zi-Lin H., Ming B., Bin L., Xiao-Xiao H., Shao-Jiang S. A new monoterpene-lactone with neuroprotective activity from corn silk // Nat. Prod. Res. – 2019. – Vol. 11, No. 18. – P. 1–4. DOI: 10.1080/14786419.2019.1689503.

АВТОРЫ

Никифорова Елена Борисовна – кандидат фармацевтических наук, доцент, исполняющий обязанности заведующего кафедрой фармации ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7081-3523. E-mail: elenanik94@mail.ru

Бат Нафисет Масхудовна – доктор фармацевтических наук, профессор, декан фармацевтического

факультета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3593-2302. E-mail: batnm@mail.ru

Давитавян Наира Альбертовна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8151-0587. E-mail: davitavyan08@mail.ru.

УДК 615.032



ОЖИРЕНИЕ В ЗЕРКАЛЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ: ФОКУС НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ

В.Н. Шишкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
101000, Россия, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

E-mail: veronika-1306@mail.ru

Поступила 20.12.2021

После рецензирования 15.01.2022

Принята к печати 21.02.2022

Ожирение представляет собой яркий пример многофакторного заболевания, в развитии которого важную роль играет не только несоответствие между поступлением и расходом энергии, но и различные нейрогуморальные механизмы, а также внешние социально-экономические и психосоциальные факторы. Одним из частых вариантов сочетания психоэмоциональных расстройств с ожирением является развитие у пациента тех или иных типов нарушений пищевого поведения. В связи с этим, актуальной проблемой является поиск оптимальной терапевтической и профилактической стратегии в ведении таких пациентов.

Цель. Проанализировать данные литературы об особенностях патогенетических механизмов развития ожирения на фоне психоэмоциональных расстройств, реализующихся посредством нарушений пищевого поведения, и обозначить возможности применения сибутрамина с целью фармакологической коррекции данных патологических состояний.

Материалы и методы. В процессе подбора материала для написания обзорной статьи использовали такие базы данных, как: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect, и др. Поиск осуществлялся по публикациям за период с 2009 по 2020 гг. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и словосочетания: ожирение, психоэмоциональные нарушения, расстройства пищевого поведения, сибутрамин.

Результаты. В настоящем обзоре обобщаются основные патогенетические моменты, объединяющие как развитие психоэмоциональных, так и метаболических нарушений. Дается современная классификация ожирения с учетом последних отечественных и международных рекомендаций профессиональных сообществ. Подробно рассматриваются нарушения пищевого поведения, дается их социально-психологическая и психиатрическая классификации. Оценивается перспектива выбора терапевтической и профилактической стратегии ведения таких пациентов в зависимости от наличия психоэмоциональных расстройств, нарушений и пищевого поведения.

Заключение. Таким образом, зарегистрированный в Российской Федерации комбинированный препарат, содержащий сибутрамин и метформин, представляет собой эффективное и безопасное лекарственное средство, которое может применяться у пациентов с алиментарным ожирением и нарушениями пищевого поведения при учете противопоказаний.

Ключевые слова: ожирение; психоэмоциональные нарушения; расстройства пищевого поведения; сибутрамин

Список сокращений: ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания; РФ – Российская Федерация; ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; НА – нервная анорексия; НБ – нервная булемия; ПП – патологическое переедание; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ДИ – доверительный интервал.

OBESITY AS A REFLECTION OF PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS: FOCUS ON PHARMACOTHERAPY

V.N. Shishkova

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Bld. 3, 10, Petroverigsky Ln., Moscow, Russia, 101000

E-mail: veronika-1306@mail.ru

Received 20 Dec 2021

After peer review 15 Jan 2022

Accepted 21 Feb 2022

Для цитирования: В.Н. Шишкова. Ожирение в зеркале психоэмоциональных нарушений: фокус на фармакотерапию. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):19-30. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30

© В.Н. Шишкова, 2022

For citation: V.N. Shishkova. Obesity as a reflection of psycho-emotional disorders: focus on pharmacotherapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):19-30. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30

Obesity is a vivid example of a multifactorial disease. In its development, not only the discrepancy between the energy intake and its expenditure but also various neurohumoral mechanisms, as well as external socio-economic and psychosocial factors, play important roles. One of the frequent options for combining psychoemotional disorders with obesity is the development of certain types of eating disorders in a patient. In this regard, the actual problem is to find the optimal therapeutic and prophylactic strategy in the management of such patients.

The aim of the work is to analyze the literature data on the features of the pathogenetic mechanisms of the obesity development against the background of psychoemotional disorders that are realized through eating disorders, and to identify the possibilities of using sibutramine to carry out a pharmacological correction of these pathological conditions.

Materials and methods. In the process of selecting materials for writing a review article, the following databases were used: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect, etc. The search carried out, was based on the publications for the period from 2009 to 2020. The following words and phrases were chosen as parameters for the literature selection: obesity, psycho-emotional disorders, eating disorders, sibutramine.

Results. This review summarizes the main pathogenetic aspects that unite both the development of psychoemotional and metabolic disorders. A modern classification of obesity, taking into account the latest domestic and international recommendations of professional communities, is given. Eating disorders are considered in detail, their socio-psychological and psychiatric classifications are given. The prospect of choosing a therapeutic and prophylactic strategy for managing such patients is assessed, depending on the presence of psycho-emotional and eating disorders.

Conclusion. Thus, the combined drug containing sibutramine and metformin registered in the Russian Federation is effective, safe and can be used in patients with alimentary obesity and eating disorders, taking into account contraindications.

Keywords: obesity; psychoemotional disorders; eating disorders; sibutramine

Abbreviations: CNCD – chronic non-communicable diseases; RF – Russian Federation; WHO – World Health Organization; BMI – body mass index; WC – waist circumference; HC – hip circumference; CVD – cardiovascular diseases; NA – anorexia nervosa; BN – bulimia nervosa; PO – pathological overeating; GIT – gastrointestinal tract; AH – arterial hypertension; BP – blood pressure; DM2 – type 2 diabetes mellitus; CI – confidence interval.

ВВЕДЕНИЕ

Современные темпы развития высокотехнологичных видов медицинской помощи и очевидный прогресс в области фармакологии сделали возможной давнюю мечту человечества о преодолении многих тяжелых и неизлечимых недугов. Однако, чем дальше идет прогресс, тем более очевидным становится тот факт, что некоторые заболевания, которым ранее не придавали большого значения, в настоящий момент приобрели настолько угрожающие формы, что начали активное наступление на человечество. К числу таких коварных патологий можно отнести ожирение, включенное в международную классификацию болезней только в 1950 году, но распространяющееся по миру с невероятной скоростью и несущее с собой огромное число физических и психоэмоциональных страданий для человека [1].

В течение последних десятилетий количество диагностированных пациентов с ожирением или избыточной массой тела во всем мире возросло в несколько раз. Так, в 2016 году уже около 40% взрослого населения имело избыточный вес, а 13% – ожирение¹. По прогнозам экспертов, при сохраняющихся тенденциях, к 2050 году 45% населения нашей планеты будет иметь избыточный вес, а 16% – ожирение [1]. Согласно последним данным, в 2019 г. ожирение поднялось на пятое место в структуре факторов риска преждевременной смерти во всем мире, а количество людей, которые ежегодно умирают от послед-

ствий ожирения, составляет почти 3 млн. человек [2].

Ожирение является значимым фактором риска развития самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) человека, таких как: сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, онкологические, сахарный диабет, патологии органов дыхательной системы и опорно-двигательного аппарата. Также наличие ожирения значимо влияет на течение и прогноз ряда инфекционных болезней, в том числе новой коронавирусной инфекции. Таким образом, все перечисленное может повлечь за собой увеличение нагрузки на системы здравоохранения всех стран мира и потребует колоссальных вложений для предупреждения и преодоления данных последствий [2, 3].

В России распространенность ожирения в новом тысячелетии изучалась в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), и, согласно полученным результатам, она составила 29,7%, что, в сравнении с данными начала девяностых годов прошлого столетия, оказалось выше в несколько раз. Исследователями также было отмечено, что ожирением в России чаще страдают женщины в возрасте старше 45 лет, а набор избыточного веса ассоциирован с высоким социально-экономическим статусом [4].

Таким образом, ситуация с ожирением в РФ, как и во всем мире, перестала быть фоновой проблемой и все больше выходит на первый план в изучении актуальных вопросов терапии и профилактики самых распространенных ХНИЗ, занимающих лидирующие позиции в заболеваемости и смертности населения [5].

¹ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Что такое избыточный вес и ожирение? – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

ЦЕЛЬ. Проанализировать данные литературы об особенностях патогенетических механизмов в развитии ожирения на фоне психоэмоциональных расстройств, реализующихся посредством нарушений пищевого поведения, и обозначить возможности применения сибутрамина с целью фармакологической коррекции данных патологических состояний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе подбора материала для написания обзорной статьи использовали такие базы данных, как: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect, и др. Поиск осуществлялся по публикациям за период с 2009 по 2020 гг. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и словосочетания: ожирение, психоэмоциональные нарушения, расстройства пищевого поведения, сибутрамин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение и классификация

Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ожирение представляет собой патологическое или чрезмерное накопление жира в организме, которое может приводить к неблагоприятным последствиям для состояния здоровья человека². Ассоциацией эндокринологов РФ в последней версии клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ожирением представлено более полное определение данной патологии. Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания [6].

Долгое время единственным показателем, на который ориентировался врач, диагностируя избыточную массу тела или ожирение, был индекс массы тела (ИМТ). ИМТ рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). При этом, согласно мнению экспертов ВОЗ³, избыточная масса тела устанавливается, если ИМТ больше или равен 25, а ожирение – если ИМТ больше или равен 30 и далее уточняется степень ожирения (табл. 1). Однако, несмотря на видимое удобство и простоту применения показателя ИМТ, в настоящее время его считают лишь косвенным критерием, так как он имеет определенные ограничения для применения у детей, пожилых лиц, спортсменов и беременных женщин, а также он может соответствовать разной степени риска развития осложнений, что и послужило поводом к пересмотру данной классификации и созданию новой (табл. 2) [6, 7].

² Там же.

³ Там же.

Учитывая, что основной морфологический субстрат неблагоприятных кардио- и метаболических рисков ожирения связан с избыточным накоплением висцеральной жировой ткани, то современные отечественные и международные клинические рекомендации профессиональных сообществ эндокринологов, кардиологов, терапевтов, бариатрических хирургов и т.д. подчеркивают необходимость измерения у всех пациентов, наряду с ИМТ, окружности талии (ОТ) и соотношения ОТ к окружности бедер (ОБ). Таким образом, может быть осуществлена оценка фенотипа ожирения, а, следовательно, и связанные с ним многочисленные риски [6–10]. Так ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин является диагностическим критерием висцерального ожирения, а соотношение ОТ/ОБ $> 0,9$ у мужчин и $> 0,85$ у женщин – метаболически нездорового фенотипа ожирения, независимо от значения ИМТ [8, 9].

По этиологическому принципу ожирение классифицируется на первичное (экзогенно-конституциональное или алиментарное) и вторичное (симптоматическое, связанное с другими заболеваниями или состояниями) [6]. Так, к вторичному типу ожирения относятся: ожирение в составе известных генетических синдромов; церебральное ожирение (вследствие поражения головного мозга); ожирение вследствие других заболеваний эндокринной системы; ожирение на фоне приема лекарственных препаратов, способствующих увеличению массы тела. Однако, самым распространенным на сегодняшний день этиологическим типом ожирения является именно первичное алиментарное или экзогенно-конституциональное ожирение. Таким образом, вопросы патогенеза или причин возникновения избыточного питания у большинства больных ожирением становятся весьма актуальными, учитывая возможность разработки эффективных методов профилактики и лечения.

Ожирение и психоэмоциональные расстройства

Согласно современным представлениям, ожирение представляет собой яркий пример многофакторного заболевания, в развитии которого важную роль играет не только несоответствие между поступлением и расходом энергии, но и различные нейрогуморальные механизмы, а также внешние социально-экономические и психосоциальные факторы [11, 12].

Следует отметить, что увеличение распространенности ожирения за последние десятилетия может быть тесно связано с темпами роста распространенности расстройств психического здоровья, особенно аффективного спектра (депрессии и тревожные расстройства, среди населения многих развитых стран [13, 16]. Исследование The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, проведенное в 2017 году, продемонстрировало увеличение распростра-

ненности аффективных расстройств во всем мире, которые вошли в тройку ведущих причин потери трудоспособности как у мужчин, так и у женщин [14]. В РФ распространённость аффективных нарушений среди населения в целом составляет: 8,8% – депрессия и 18,1% – тревожные расстройства. Среди пациентов с ХНИЗ, обращающихся за медицинской помощью в амбулаторные и стационарные учреждения здравоохранения, почти 50% [15, 16]. Проведенные исследования и мета-анализы показали, что аффективные нарушения увеличивают риск развития как самих ХНИЗ (особенно ССЗ), так и неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [17–24]. В то же время патогенетическая дисфункция моноаминергических систем, главным образом серотонин-, норадреналин- и дофаминергических, в центральной нервной системе лежит в основе развития как аффективных нарушений (депрессии и тревожных расстройств), так и ожирения [25]. Известно, что серотонин регулирует скорость развития чувства насыщения, влияет на аппетит и выбор питательных веществ, подавляет желание перекусить продуктами, богатыми углеводами и жирами, а его дефицит при депрессии, наоборот, повышает влечение к таковым источникам питания, прием которых не только уменьшает вегетативные симптомы депрессии, но и способствует набору массы тела. Норадреналин также принимает участие в регуляции приема пищи, в том числе, влияя на нейрорепептид Y и уровень лептина, а стимуляция рецепторов дофамина сопровождается не только снижением объема и числа приемов пищи, но и регулирует расход энергии [26]. Следует отметить, что степень выраженности аффективных расстройств также коррелирует с тяжестью ожирения и сопутствующих ко-

морбидных СЗ [27–29]. Однако в реальной клинической практике врачами-интернистами (терапевтами, эндокринологами, кардиологами и т.д.) подобные взаимосвязи, как правило, упускаются в виду недостаточной осведомленности о патогенетических механизмах и рисках, связанных со сферой психического здоровья [30, 31].

Еще одним вариантом сочетания психоэмоциональных расстройств с ожирением является развитие у пациента тех или иных вариантов нарушений пищевого поведения. Известно, что большинство пациентов с ожирением не осознают у себя наличие каких-либо расстройств, связанных с приемом пищи, объясняя избыточность в питании пристрастием к вкусным и любимым блюдам или продуктам. Однако при этом у большинства пациентов с ожирением постепенно начинают возникать затруднения с самостоятельным прекращением приема пищи, теряется контроль над объемом съедаемого, исчезает или запаздывает чувство насыщения, способствуя постоянному перекусыванию. Так, ежедневное потребление избыточной по калорийности пищи с постепенно увеличивающимися размерами порций и формированием нарушений суточного ритма питания, которое часто сопровождается хроническим психоэмоциональным напряжением и гиподинамией, способствующих быстрой прогрессии ожирения, наиболее полно иллюстрирует не диагностированные расстройства пищевого поведения. Следует подчеркнуть, что коморбидность расстройств приема пищи с депрессивными или тревожными нарушениями может развиваться задолго до формирования клинически выраженного ожирения [32–34].

Таблица 1 – Классификация ожирения по ИМТ⁴

Масса тела	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	≥40	Чрезвычайно высокий

Таблица 2 – Классификация ожирения по стадиям

Диагноз	Антропометрические данные	Клинические данные
Избыточная масса тела	ИМТ ≥ 25,0–29,9 кг/м ²	нет осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 0 стадии	ИМТ ≥ 30,0 кг/м ²	нет осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 1 стадии	ИМТ ≥ 25,0 кг/м ²	имеется одно или несколько осложнений средней тяжести, связанных с ожирением
Ожирение 2 стадии	ИМТ ≥ 25,0 кг/м ²	имеется одно или несколько тяжелых осложнений, связанных с ожирением

Примечание: наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний, течение которых напрямую ассоциировано с ожирением (например, СД2, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени и т.д.) и их тяжесть определяют стадию ожирения и, соответственно, выбор терапии.

⁴ Там же.

Таблица 3 – Обобщенные данные исследований применения препаратов, содержащих сибутрамин и сибутрамин в комбинации с метформинном

№ п/п	Обнаруженная связь	Выборка	Референт	Результаты исследования	Ссылка
1.	Терапия сибутрамином ассоциирована со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без противопоказаний	Взрослые пациенты с ожирением N=23 927	Орлистат N=77 047	На фоне терапии орлистатом риск инфаркта миокарда или нарушений мозгового кровообращения HR – 1,69, при p=95%, ДИ 1.12–2.56. На фоне терапии сибутрамином риск инфаркта миокарда или нарушений мозгового кровообращения HR – 1.52, p=95% ДИ 0.92–2.48	[49]
2.	Терапия сибутрамином (Редуксин®) в течение 12-ти месяцев ассоциирована со стойким и клинически значимым снижением веса и ОТ вне зависимости от пола, возраста и наличия сопутствующих заболеваний	Взрослые пациенты с ожирением и без коморбидной патологии, N=98774	–	За 12 месяцев терапии: клинически значимое снижение массы тела на 10–20%, 20% и более у 52,1% и 42,1% пациентов соответственно. Среднее снижение окружности талии за 3, 6, 12 месяцев терапии составило 6,3±4,31 см, 10,6±6,30 см, 16,0±8,94 см соответственно (p<0,001).	[50]
3.	Снижение массы тела на фоне терапии комбинированным препаратом сибутрамин+метформин ассоциирована с достижением компенсации параметров метаболического здоровья, улучшением прогноза и качества жизни пациентов	Взрослые пациенты с ожирением и нарушениями углеводного обмена, N=55	–	За 6 месяцев терапии снижение массы тела на 10% и более – у 91% пациентов; снижение уровня ТГ на 0,73±1,0 ммоль/л (25%); ОХС – на –0,97±4,8 ммоль/л (17%); ЛПНП – на –0,67±1,0 ммоль/л (20%) и повышение ЛПВП на 0,24±43,8 ммоль/л (16%) от исходного уровня; снижение СЖК с 0,54±0,28 до 0,43±0,25 мгэкв/л, на 20,3% (p<0,001). Достижение нормальных значений параметров гликемии наблюдалось у 93,2% пациентов	[45]
4.	Добавление комбинации сибутрамина и метформина к базовой сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и ожирением обеспечивает эффективное и безопасное снижение веса, а также способствует повышению эффективности лечения, в том числе до достижения целевых значений показателей углеводного и липидного обменов	Взрослые пациенты с ожирением и СД2, N= 5812	–	Снижение ИМТ за 3 и 6 3,4±1,5 кг/м ² (в среднем 9,5±4,2 кг) и 5,4±2,3 кг/м ² (15,1±6,4 кг) соответственно. Среднее изменение уровня глюкозы: –2,0±1,6 ммоль/л, среднее изменение уровня гликированного гемоглобина составило –1,2±1,1%.	[47]
5.	Терапия комбинированным препаратом сибутрамин+метформин (Редуксин® Форте) в течение 12-ти месяцев сопровождалась снижением массы тела, липотоксичности, нормализацией углеводного и липидного обменов, снижением уровня лептина и постпрандиального грелина, нормализацией пищевых привычек	Взрослые пациенты с ожирением и нарушениями углеводного обмена, N=78	–	Снижение массы тела 21,0±4,62 кг; снижение окружности талии 16,8±3,2 см; снижение уровня ТГ на 0,43±0,3 ммоль/л (14%); ОХС – на 0,78±0,67 ммоль/л (13%); ЛПНП – на 0,61±0,5 ммоль/л (19,6%) и повышение ЛПВП на 0,15±0,2 ммоль/л (14%), снижение глюкозы крови натощак на 0,82±0,6 ммоль/л (13,1%) (p<0,001); снижение гликированного гемоглобина составило 0,42±0,05% (p<0,001); достижение нормальных значений параметров гликемии – 99,3%; улучшение качества жизни больных	[48]

Реакция на различные стрессы, которые в изоляции сопровождают жизнь человека в современном мире, является одной из важных причин развития ожирения, реализующаяся через развитие расстройств приема пищи. Часто началу формирования нарушений пищевого поведения предшествует психотравмирующая ситуация, сопровождающаяся развитием аффективного расстройства тревожного

или депрессивного спектра. Далее присоединяется гиперфагическая реакция, т.е. переизбыток, как форма снятия психоэмоционального напряжения, которая является упрощенной поведенческой реакцией, дающей мнимое ощущение защиты и успокоения. Так запускается и закрепляется стереотипное компенсирующее реагирование переизбытком на ситуации психоэмоционального напряжения, которое

дает лишь кратковременное облегчение. Однако в дальнейшем, вследствие набора лишнего веса, у пациента начинают развиваться вторичные депрессивные или тревожные расстройства, связанные с негативным восприятием своего внешнего вида и переживаниями по поводу своей беспомощности в контроле над приемами пищи [35]. Психоэмоциональное напряжение или стресс может способствовать развитию первичного ожирения не только за счет гиперфагических реакций и нерационального питания, но, также, за счет увеличения риска злоупотребления алкогольными напитками и усиления эффектов гиподинамии. Также отмечается взаимосвязь между тяжестью течения депрессивных расстройств, выраженностью нарушения пищевого поведения и прогрессией ожирения [35, 36]. В исследованиях Е.М. Pisetsky и соавт., было показано, что расстройства пищевого поведения могут дополнительно увеличивать риск попытки суицида, в том числе и после купирования основных симптомов депрессии [37]. Вследствие данной тесной связи нарушения пищевого поведения и психоэмоциональные расстройства, с одной стороны, приводя к увеличению веса способствуют набору веса, а с другой стороны, прогрессия ожирения ухудшает настроение и психоэмоциональное состояние человека, усиливая и закрепляя расстройства пищевого поведения [38].

Таким образом, ожирение формируется в результате сложных патогенетических и клинических взаимодействий между психоэмоциональными и метаболическими нарушениями. Вследствие всех выше указанных причин, подробное изучение феномена нарушения пищевого поведения, механизмов его формирования и закрепления, может помочь в выборе наиболее эффективной тактики лечения и профилактики набора веса у большинства пациентов с ожирением.

Расстройство пищевого поведения

Понимание термина «расстройство пищевого поведения» с позиций врача-психиатра и врача-эндокринолога или психолога несколько различается. Так, в рамках социально-психологической типологии, которая применяется в практике врачей-эндокринологов, диетологов, а также психологов, под расстройствами пищевого поведения понимают употребление такого количества питательных веществ, которое не соответствует энергетическим потребностям организма. В современном обществе, к сожалению, нарушения пищевого поведения рассматриваются как социально приемлемый вариант аддиктивного поведения, в отличие от наркомании, алкоголизма или курения сигарет⁵. Суть аддиктивного или зависимого поведения заключается в стремлении уйти от реальности, искусственным путем изменить свое психоэмоциональное состояние, что дает иллюзию безопасности и

спокойствия. Наиболее часто в основе такого поведения лежит неосознанное человеком стремление компенсировать имеющийся эмоциональный дефицит, недостаток внимания, теплоты, заботы, любви, привязанности, которые, как правило, сформировались в более ранний период жизни. Поэтому существенное значение для формирования ожирения имеют психологические личностные особенности, прежде всего выраженная личностная тревожность, импульсивность, низкий уровень самооценки и некоторый психоэмоциональный инфантилизм [34].

Выделяют три основных вида аддиктивного пищевого поведения: экстернальный, эмоциогенный, ограничительный [35]. Под экстернальным типом понимается употребление пищи, которое вызвано не голодом или низким уровнем глюкозы в крови, а внешними причинами. К таким причинам можно отнести вкусно пахнущие и аппетитно выглядящие блюда, хорошо накрытый стол, вид кушающих людей, различные рекламные плакаты или ролики с видом еды. Принять приглашение «перекусить за компанию», обильный прием пищи в гостях или за праздничным столом, покупка большого количества продуктов в супермаркете – также в зоне ответственности экстернального пищевого поведения. Из ситуаций, способствующих перееданию при данном типе пищевого поведения, становятся очевидными и побуждающие внутренние причины, часто находящиеся в сфере межличностных коммуникаций, когда прием пищи ассоциируется со средством установления доверительных отношений и поощрения. Экстернальный тип пищевого поведения постепенно способствует формированию повышенного аппетита и замедленного или отсроченного чувства насыщения, которое часто ощущается такими пациентами как механическое переполнение желудка или дискомфорт «в животе» от переедания [35].

Для эмоциогенного типа пищевого поведения, как становится понятным из самого названия, поводом к приему пищи является не голод, а эмоции, которые человек «заедает», успокаивая себя таким способом. Основными триггерами эмоционального переедания могут быть: сильный стресс, страх, тоска, тревога, горе, переживания одиночества и, даже, скука. Как и в механизме формирования аффективных нарушений, при эмоциогенном пищевом поведении важную роль играет врожденный дисбаланс моноаминов нейромедиаторов, которые человек стремится компенсировать обильным приемом пищи. Подобный механизм формирования свойственен и другим вариантам аддиктивного поведения, таким как наркотическая или алкогольная зависимость. Поэтому данный тип пищевого поведения еще называют «пищевое пьянство» [35, 38].

Ограничительное пищевое поведение характеризуется соблюдением бессмысленных и чрезмерных ограничений в питании. Соблюдение строгих диет сопровождается сильным чувством голода, сменяет-

⁵ Малкина-Пых И.Г. Терапия пищевого поведения. Психология. – М.: Эксмо; 2007. – 1040 с.

ся срывом и перееданием, развитием «диетической депрессии», что приводит к формированию порочного круга. Необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев у одного пациента можно выявить сочетания различных типов нарушений пищевого поведения в разные периоды времени. Так, например, возможен переход от экстернального или ограничительного к эмоциогенному типу расстройства пищевого поведения на фоне длительного воздействия стрессогенных факторов. Степень ожирения при этом не соотносится с типом пищевого поведения [12, 36].

Следует подчеркнуть, что без установления типа расстройства пищевого поведения невозможно построить эффективную лечебную стратегию и добиться долговременных результатов. Также важно знать, что примерно у 30% пациентов нарушения пищевого поведения впервые возникают на фоне нерациональных диет, что приводит к развитию эмоционального дискомфорта и заставляет их отказываться от терапии. Кроме того, уже имеющиеся расстройства могут обостряться на фоне диетотерапии [6, 12].

С другой стороны, в практике врачей-психиатров также используется своя классификация расстройств приема пищи, в соответствии с новой Международной классификацией болезней 11-го пересмотра (МКБ-11)⁶. Согласно данному руководству, расстройства питания и пищевого поведения включены в раздел L1-6B8. При этом, только расстройства пищевого поведения включают аномальное поведение, связанное с приемом пищи, что сопровождается выраженной обеспокоенностью весом и фигурой. К таким состояниям можно отнести нервную анорексию (6B80), нервную булимию (6B81), патологическое переедание (6B82) и патологическое избирательно-ограничительное потребление пищи (6B83). Однако следует подчеркнуть, что не все данные состояния ассоциированы с ожирением⁷.

Нервная анорексия (НА) клинически характеризуется постепенным снижением массы тела до степени, не соответствующей нормативным значениям, что не может быть объяснено другим нарушением состояния здоровья и не связано с недоступностью еды. Пациенты с НА намеренно препятствуют восстановлению и поддержанию нормального веса своего тела за счет постоянного ограничения приема пищи или очищающего поведения (вызывают рвоту, используют слабительные и мочегонные препараты), а также за счет чрезмерных физических нагрузок. Низкий вес или формы тела занимают у пациентов с НА центральное место в самооценке, а нормальный вес ошибочно воспринимается как превышающий норму⁸.

Для нервной булимии (НБ) характерны часто повторяющиеся эпизоды неукротимого потребления

пищи. В момент такого переедания пациент полностью теряет контроль над своим пищевым поведением – ест заметно больше, чем обычно и не может прекратить есть или ограничить количество поедаемой пищи. Далее развивается компенсаторное поведение, направленное на предотвращение набора веса – вызывание рвоты, использование слабительных и интенсивные занятия спортом. Пациенты с НБ озабочены своим весом и фигурой, что оказывает сильное влияние на их самооценку⁹.

Патологическое переедание (ПП) также характеризуется частыми эпизодами неукротимого потребления пищи, но в отличие от НБ, вслед за приступами переедания не обязательно следует компенсаторное поведение. Однако эти приступы переживанияются как очень неприятное явление и часто сопровождаются негативными эмоциями, такими как чувства вины или отвращения.

Патологическое избирательно-ограничительное потребление пищи характеризуется избеганием или ограничением потребления пищи, что может приводить к значительной потере веса, клинически значимому дефициту питательных веществ вплоть до необходимости в усиленном, дополнительном или зондовом питании. Такой тип пищевого поведения, в отличие от НА, не продиктован озабоченностью весом и фигурой. Важно отметить, что для диагностики большинства перечисленных психических расстройств важным требованием является наличие выраженного дистресса, т.е. тягостные переживания, беспокойство, дискомфорт в связи с психическим или поведенческим отклонением, нарушение функционирования в одной или нескольких значимых сферах жизнедеятельности (в личной, семейной, социальной, учебной, профессиональной и т.д.).

Таким образом, в клинической практике врачей-интернистов могут встречаться пациенты с психическими расстройствами пищевого поведения. Однако выраженность клинической картины и характерные паттерны поведения таких пациентов должны привлечь внимание лечащего врача и послужить поводом к направлению на консультацию психиатра.

Терапевтические стратегии

Традиционными подходами в терапии ожирения являются: установление с пациентом доверительных отношений и обсуждение реалистичной цели снижения веса; долгосрочные и постепенные изменения в питании и отказ от голодных диет; увеличение и интенсификация ежедневной физической активности. Оптимальными являются составление индивидуального плана питания и тренировок совместно с квалифицированными специалистами – диетологом и врачом лечебной физкультуры с последующей постоянной поддержкой на протяжении длительного времени [10, 11].

⁶ МКБ-11. Глава 06. Психические, поведенческие расстройства и нарушения нейроразвития. Статистическая классификация. – М.: «КДУ», «Университетская книга», 2021. – 432 с.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

⁹ Там же.

Осознавая очевидность того, что любые вмешательства, направленные на снижение избыточного и поддержание оптимального веса, не могут рассматриваться как одноразовое или кратковременное терапевтическое вмешательство – важным является формирование правильного пищевого поведения. Также, учитывая частоту коморбидности ожирения с разнообразными психоэмоциональными расстройствами, оказывающими взаимоотягивающее действие и препятствующими постоянному соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни и питанию, некоторым пациентам требуется консультация психолога, психотерапевта или психиатра для подбора психофармакотерапии [10].

Назначение лекарственных препаратов для лечения ожирения, рекомендуется пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м² (или при ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии коморбидных кардио-метаболических заболеваний), когда они не могут достичь в течение 6-ти месяцев снижения массы тела на 5–10% на фоне применения всех немедикаментозных методов или на этапе поддержания достигнутого результата [6, 7, 10].

В настоящее время на территории РФ зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, лираглутид, сибутрамин, в том числе в виде комбинаций (сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза и сибутрамин + метформин). Нами были коротко охарактеризованы каждый из представленных препаратов в свете решения проблемы нарушений пищевого поведения у пациента с ожирением.

Орлистат, являясь ингибитором желудочно-кишечной липазы и оказывая терапевтический эффект только в пределах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров и жирорастворимых витаминов, поступающих с пищей. Прямым следствием механизма действия орлистата являются такие частые побочные эффекты, как: жирный стул, маслянистые выделения из прямой кишки, императивные позывы на дефекацию, учащение дефекации и недержание кала, боли в животе, выделение газов с некоторым количеством отделяемого из кишечника. Все это делает применение данного препарата несколько затруднительным у пациентов с нарушениями пищевого поведения, которые не могут полностью отказаться от жирной пищи [6, 10]. Также у препарата орлистат зарегистрированы такие противопоказания, как: острый панкреатит и заболевания, сопровождающиеся диареей; синдромом хронической мальабсорбции и холестаз (поскольку орлистат повышает вероятность образования камней в желчном пузыре, приводя к снижению моторики желчного пузыря). Следует подчеркнуть, что терапевтический эффект у данного препарата скромный, а положительных данных, позволяющих судить о влиянии орлистата на общую смертность или смертность от ССЗ, в настоящее время – нет [10].

Лираглутид – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1. Гипогликемическое средство, долгое время применялся только в лечении СД2. Механизм действия лираглутида обусловлен усилением чувства наполнения желудка и насыщения, не увеличивая при этом 24-часовой расход энергии. Было показано, что лираглутид положительно влияет на кардиометаболические факторы риска на фоне снижения массы тела [11]. Однако так же, как и у орлистата, его побочные эффекты сопряжены с прямым действием и наиболее часто представляют собой тошноту, рвоту, диарею, запор, сухость во рту, диспепсию, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в верхних отделах живота, вздутие живота, отрыжку и холелитиаз. Также препарат имеет строгие противопоказания: при медуллярном раке щитовидной железы в анамнезе, в том числе у членов семьи; при синдроме множественной эндокринной неоплазии II типа; депрессии; суицидальных мыслях или суицидальном поведении, в т.ч. в анамнезе, почечной и печеночной недостаточности тяжелой степени; хронической сердечной недостаточности IV функционального класса; у пациентов в возрасте ≥ 75 лет. Не рекомендуется его применение у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и диабетическим парезом желудка, с осторожностью рекомендуется прием препарата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, заболеваниями щитовидной железы и наличием острого панкреатита в анамнезе [10].

Таким образом, помимо влияния на качество жизни пациентов за счет частоты развития побочных эффектов, в широком спектре противопоказаний, у лираглутида есть неблагоприятный момент, связанный с возможным негативным влиянием на психоэмоциональный статус человека, что не дает возможности рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения ожирения большинству пациентов [39].

Сибутрамин – единственный на сегодняшний день из всех зарегистрированных препаратов для лечения ожирения в нашей стране, обладает центральным действием, являясь ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, дофамина в синапсах центральной нервной системы. Сибутрамин обладает двойным механизмом действия: с одной стороны ускоряет наступление чувства насыщения, значимо уменьшая поступление калорий с пищей; с другой – увеличивает энергозатраты организма за счет активации термогенеза, что в совокупности приводит к более эффективному снижению массы тела вне зависимости от пола, возраста и наличия сопутствующих заболеваний [40]. Более того, было отмечено, что чем выше исходный ИМТ, тем более интенсивно будет идти снижение массы тела [41].

Следует отметить, что терапия сибутрамином сопровождается чувством «подъема энергии» и улучшения настроения, что делает более легким перене-

сение каких-либо пищевых ограничений в процессе подбора правильного рациона питания [40]. Также было показано, что сибутрамин не только обеспечивает эффективное снижение массы тела, но и улучшает кардио-метаболические показатели. Так, на фоне терапии сибутрамином достоверно улучшается состояние атерогенной дислипидемии и инсулинорезистентности (снижаются уровни гликированного гемоглобина, мочевой кислоты, триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и увеличивается содержание антиатерогенных липидов высокой плотности) [41].

Следует отметить, что за счет симпатической активации на фоне терапии сибутрамином возможно небольшое изменение в показателях гемодинамики, поэтому всем пациентам необходим контроль пульса и уровня артериального давления (АД) до начала терапии, далее с 1-го по 3-й месяц – один раз в 2 недели; с 4-го по 6-й месяц – один раз в месяц; с 6-го по 12-й месяц – один раз 3 месяца. Препарат не может быть назначен пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, т.е. если АД постоянно выше 145/90 мм рт. ст., ишемической болезнью сердца, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, нарушением ритма сердца, перенесенными цереброваскулярными заболеваниями (инсультом, транзиторными нарушениями мозгового кровообращения), окклюзионными заболеваниями периферических артерий, возраст старше 65 лет. Однако в реальной клинической практике у пациентов с ожирением и контролируемой АГ сибутрамин показал себя эффективным и безопасным лекарственным средством, эффективно снижающим массу тела [42]. Такие побочные эффекты, как потеря аппетита, сухость во рту, некоторое возбуждение и подъем активности, потливость обычно слабо выражены, отмечаются лишь в начале лечения, имеют преходящий характер и, как правило, не требуют отмены терапии. Применение сибутрамина в комбинации с метформинном повышает терапевтическую эффективность обоих компонентов как у пациентов с нарушениями углеводного обмена, так и без таковых [43].

За последние десятилетия накоплен большой опыт клинического применения сибутрамина и метформина для лечения пациентов с ожирением. Целесообразность комбинированной терапии с использованием сибутрамина и метформина, а в дальнейшем создание комбинации и её фиксированной формы (Редуксин® Форте), было продиктовано необходимостью получения более выраженного терапевтического эффекта через активное воздействие на различные звенья патогенеза ожирения. В международном исследовании, проходившем в медицинских центрах Англии, Канады, Франции и Бельгии, было оценено влияние сибутрамина на массу тела, метаболический контроль и артериальное давление у пациентов с ожирением, получавших метформин,

и страдающих СД2. В исследование было включено 195 пациентов (44% мужчин) с СД2 и ИМТ > 27 кг/м². Было показано, что улучшение гликемического контроля у пациентов происходило параллельно с потерей веса. Исследователи пришли к заключению, что сибутрамин является эффективным дополнением к лечению пациентов с ожирением и СД2 метформинном [44].

По данным российских исследователей, терапия препаратом Редуксин® Форте в течение 24 недель также сопровождалась достоверными изменениями антропометрических показателей, а именно: снижение веса на 5% и более за 6 месяцев терапии удалось достичь у 94% пациентов, при этом у 91% пациентов удалось снизить вес на 10% и более. Учитывая выраженность снижения веса, которая сопровождалась значимым уменьшением окружности талии, А.С. Аметовым и соавт., были сделаны выводы в отношении эффективности фиксированной комбинации (метформин + сибутрамин) для снижения веса, а также уменьшения объема висцерального жира, что способствует снижению риска развития осложнений [45].

Также было показано, что совместное применение сибутрамина с метформинном не только повышает эффективность снижения массы тела, но и обеспечивает уменьшение уровня хронического воспаления и риска развития осложнений, ассоциированных с избыточной массой тела, включая ССЗ и СД2, в сочетании с комплексным восстановлением метаболического здоровья. Эти данные особенно актуальны в контексте снижения сердечно-сосудистых рисков и улучшения прогноза таких пациентов [46].

Анализ результатов программы «АВРОРА», в которую была включена выборка из 5812 пациентов, принимавших комбинированный препарат, содержащий сибутрамин и метформин, продемонстрировал клинически значимое снижение веса и уменьшение окружности талии более чем у 90% пациентов с СД2 вне зависимости от базовой сахароснижающей терапии. Кроме того, было показано, что комбинация сибутрамина и метформина оказывает положительное влияние на углеводный и липидный обмены, способствуя дополнительному снижению гликированного гемоглобина и нормализации индекса атерогенности более чем у 50% пациентов. Следует подчеркнуть, что частота встречаемости нежелательных явлений не превышала 5,1%. Все вышеперечисленное позволяет сделать выводы о клинической целесообразности включения в терапию пациентов с СД2 и ожирением комбинированной терапии (сибутрамин+метформин), поскольку ее применение является эффективным и безопасным вне зависимости от наличия полиморбидной патологии и приема различных сопутствующих препаратов [47].

В другом исследовании с использованием фиксированной комбинации метформин + сибутрамин

было установлено, что на фоне 12-месячной терапии отмечалась нормализация индекса инсулинорезистентности у 100% пациентов. Динамика снижения ИМТ за 3 месяца терапии составила $3,6 \pm 1,1$ кг/м² (в среднем $9,8 \pm 4,2$ кг); за 6 месяцев – $5,5 \pm 2,6$ кг/м² ($15,9 \pm 5,4$ кг); за 2 месяца – $7,1 \pm 3,02$ кг/м² ($21,0 \pm 4,62$ кг) ($p < 0,001$). Снижение ОТ за 3, 6 и 12 месяцев терапии, в среднем, составило $7,3 \pm 2,8$, $13,1 \pm 6,4$ и $16,8 \pm 3,2$ см соответственно, что свидетельствует о целесообразности приема комбинированного препарата метформин+сибутрамин для снижения количества висцерального жира и уменьшения риска развития осложнений, таких как СД2 и ССЗ.

Важно отметить, что на фоне терапии наблюдалась коррекция пищевого поведения пациентов: проводимое лечение в 4,7 раз снизило количество пациентов с эмоциогенным типом ПП; в 5,8 раз – с экстернальным; в 1,9 раз – с ограничительным ПП. По окончании приема препарата 75,7% пациентов соблюдали рациональный тип и выработали правильные привычки питания. Снижение калорийности при приеме пищи *ad libitum* за 3 месяца терапии составило 36% (1648 ± 852 ккал). Большинство пациентов отметили снижение частоты незапланированных приемов пищи, исчезновение потребности в вечерних приемах пищи. Приблизительно 89% пациентов удалось добиться и удержать в течение года терапии индивидуальные целевые значения калорийности суточного рациона [48].

Таким образом, учитывая благоприятный кардио-метаболический профиль терапевтического действия метформина [49], длительное время применяемого в лечении и профилактике всех ассоциированных с ожирением заболеваний, а также его содружественных эффектов с сибутрамином, можно быть уверенными в положительном синергизме двойной комбинации – сибутрамин+метформин (Редуксин® Форте). Это позволяет добиться значимого снижения массы тела, компенсации метаболических

нарушений и коррекции пищевых привычек пациентов с ожирением, что является залогом успешной терапии ожирения.

Так, в октябре 2021 года Министерством здравоохранения РФ было принято решение о внесении изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата Редуксин® Форте¹⁰. Теперь, помимо применения у лиц с ожирением, предиабетом и дополнительными факторами риска развития СД2, препарат также показан всем пациентам с алиментарным ожирением (ИМТ ≥ 30), не имеющим противопоказания, что дает надежду на улучшение ситуации с лечением ожирения у большинства пациентов в нашей стране. Обобщенные данные исследований эффективности и безопасности применения препаратов, содержащих сибутрамин и его комбинации с метформином, в рутинной клинической практике представлены в таблице 3. Представляется интересным проведение дальнейших исследований с целью выявления дополнительных плейотропных эффектов указанной комбинации у пациентов с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сочетанная распространенность ожирения и психоэмоциональных расстройств во всем мире неуклонно возрастает. Учитывая негативное влияние нарушений пищевого поведения на возможность эффективного снижения и поддержания оптимальной массы тела человека, необходимо более раннее назначение медикаментозной терапии, способной оказывать влияние на оба состояния. Зарегистрированный в РФ комбинированный препарат, содержащий сибутрамин и метформин (Редуксин® Форте), является эффективным и безопасным лекарственным средством, которое может применяться у всех пациентов с алиментарным ожирением при учете противопоказаний.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены при спонсорской поддержке ООО «ПРОМОМЕД ДМ». Спонсор не оказывал влияние на выбор источников и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.Н. Шишкова – разработка дизайна, набор материала, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bodirsky B.L., Dietrich J.P., Martinelli E., Stenstad A., Pradhan P., Gabrys S., Mishra A., Weindl I., Mouël Ch.L., Rolinski S., Baumstark L., Wang X., Waid J.L., Lotze-Campen H., Popp A. The ongoing nutrition transition thwarts long-term targets for food security, public health and environmental protection // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10, No.1. – Art. No.19778. DOI: 10.1038/s41598-020-75213-3.
2. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. – 2020. – Vol. 396, No.10258. – P. 1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.

¹⁰ Фарм-Портал: ГРЛС, ЖНВЛП, справочники, открытые данные и сервисы для фармацевтического рынка. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.pharm-portal.ru/>.

3. Ким О.Т., Драпкина О.М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 72–79. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3109.
4. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.В. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №6. – С. 123–130. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
5. Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, №2. – С. 154–59. DOI: 10.15690/vramn655
6. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Ваганова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волюнкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Рутякина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации. // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 311–325. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832.
7. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., Després J.P., Gordon-Larsen P., Lavie C.J., Lear S.A., Ndumele C.E., Neeland I.J., Sanders P., St-Onge M.P.; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council // Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. – 2021. – Vol. 143, No.21. – P. 984–1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973.
8. Kushner R.F. Clinical Assessment and Management of Adult Obesity // Circulation. – 2012. – Vol. 126, No.24. – P. 2870–2877. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075424.
9. Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M. et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline // CMAJ. – 2020. – No.31. – P. 875–891. DOI: 10.1503/cmaj.191707.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Рутякина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 5–99. DOI: 10.14341/omet12714.
11. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Ким О.Т., Неймарк А.Е. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. – М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; ООО «Силиция-Полиграф». – 2021. – С. 174.
12. Мазурина Н.В., Лескова И.В., Трошина Е.А., Логвинова О.В., Адамская Л.В., Красниковский В.Я. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 18–24. DOI: 10.14341/omet9975.
13. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J., Gustavsson A., Svensson M., Jönsson B., Olesen J., Allgulander C., Alonso J., Faravelli C., Fratiglioni L., Jennum P., Lieb R., Maercker A., van Os J., Preisig M., Salvador-Carulla L., Simon R., Steinhausen H.-C. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // Eur Neuropsychopharmacol. – 2011. – Vol. 21, No.9. – P. 655–679. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.
14. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. – 2018. – Vol. 392, No.10159. – P. 1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31047-5.
15. Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 2. – С. 52–59. DOI: 10.17116/terarkh2014861253-60.
16. Порогова Н.В., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М., Курсаков А.А., Аушева А.К., Арутюнов А.А., Калинина А.С., Карпова А.В., Выгодин В.А., Бойцов С.А., Оганов Р.Г. Психосоциальные факторы риска у больных АГ/ИБС: первые результаты российского многоцентрового исследования КОМЕТА // Кардиология. – 2018. – Т. 59, № 8. – С. 54–63. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.n469.
17. Celano C.M., Millstein R.A., Bedoya C.A., Healy B.C., Roest A.M., Huffman J.C. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis // Am. Heart. J. – 2015. – Vol. 170, No.6. – P. 1105–1115. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.09.013.
18. Krupchanka D., Mlada K., Winkler P., Khazaal Y., Albanese E. Mortality in people with mental disorders in the Czech Republic: a nationwide, register-based cohort study // Lancet Public Health. 2018;3(6):e289–e295. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30077-X.
19. Scott K.M., de Jonge P., Alonso J., Viana M.C., Liu Z., O'Neill S., Aguilar-Gaxiola S., Bruffaerts R., Caldas-de-Almeida J.M., Stein D.J., de Girolamo G., Florescu S.E., Hu Ch., Taib N.I., Lépine J.P., Levinson D., Matschinger H., Medina-Mora M.E., Piazza M., Posada-Villa J.A., Uda H., Wojtyniak B.J., Lim C.C.W., Kessler R.C. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: beyond depression // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168, No.6. – P. 5293–5299. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.012.
20. Jha M.K., Qamar A., Vaduganathan M., Charney D.S., Murrough J.W. Screening and Management of Depression in Patients with cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 73, No.14. – P. 1827–1845. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.041.
21. Kivimäki M., Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease // Nat. Rev. Cardiol. – 2018. – Vol. 15, No.4. – P. 215–229. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.189.
22. Dar T., Radfar A., Abohashem S., Pitman R.K., Tawakol A., Osborne M.T. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. – 2019. – Vol. 21, No.5. – P. 23. DOI: 10.1007/s11936-019-0724-5.
23. Vaccaro V., Badimon L., Bremner J.D., Cenko D., Cubedo J., Dorobantu M., Duncker D.J., Koller A., Manfrini O., Milicic D., Padro T., Pries A.L., Quyyumi A.A., Tousoulis D., Trifunovic D., Vasiljevic Z., de Wit C., Bugiardini R., ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation // Eur. Heart. J. – 2020. – Vol. 41, No.17. – P. 1687–1696. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy913.
24. Daskalopoulou M., George J., Walters K., Osborn D.P., Batty G.D., Stogiannis D., Rapsomaniki E., Pujades-Rodriguez M., Denaxas S., Udumyan R., Kivimäki M., Hemingway H. Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation

- of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, No.4. – Art. No.e0153838. DOI: 10.1371/journal.pone.0153838.
25. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения // *Обзор психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева*. – 2018. – № 1. – С. 65–78.
26. Preiss K., Brennan L., Clarke D.A systematic review of variables associated with the relationship between obesity and depression // *Obesity Reviews*. – 2013. – Vol. 14, No.11. – P. 906–918. DOI: 10.1111/obr.12052.
27. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Дубровская Т.И., Нестерова Е.А., Шупенина Е.Ю. Особенности артериальной гипертензии у больных с ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93, № 1. – С. 94–99. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200567.
28. Strine T.W., Mokdad A.H., Dube S.R., Balluz L.S., Gonzalez O., Berry J.T., Manderscheid R., Kroenke K. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults // *Gen. Hosp. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 30, No.2. – P. 127–137. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2007.12.008.
29. Mason T.B., Lewis R.J. Profiles of Binge Eating: The Interaction of Depressive Symptoms, Eating Styles, and Body Mass Index // *Eat. Disord.* – 2014. – Vol. 22, No.5. – P. 450–460. DOI: 10.1080/10640266.2014.931766.
30. Schnyder N., Panczak R., Groth N., Schultze-Lutter F. Association between mental health-related stigma and active help-seeking: systematic review and meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. – 2017. – Vol. 210, No.4. – P. 261–268. DOI: 10.1192/bjp.bp.116.189464.
31. Henderson C., Noblett J., Parke H., Clement S., Caffrey A., Gale-Grant O., Schulze B., Druss B., Thornicroft G. Mental health-related stigma in health care and mental health-care settings // *Lancet Psychiatry*. – 2014. – Vol. 1, No.6. – P. 467–482. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)00023-6.
32. Schag K., Schönleber J., Teufel M., Zipfel S., Giel K.E. Food-related impulsivity in obesity and binge eating disorder—a systematic review // *Obes. Rev.* – 2013. – Vol. 14, No.6. – P. 477–495. DOI: 10.1111/obr.12017.
33. Kessler R.M., Hutson P.H., Herman B.K., Potenza M.N. The neurobiological basis of binge-eating disorder // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2016. – Vol. 63, No.1. – P. 223–238. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.01.013.
34. Welch E., Jangmo A., Thornton L.M., Norring C., von Hausswolff-Juhlin Y., Herman B.K., Pawaskar M., Larsson H., Bulik C.M. Treatment-seeking patients with binge-eating disorder in the Swedish national registers: clinical course and psychiatric comorbidity // *BMC Psychiatry*. – 2016. – Vol.16, No.1. – P. 163. DOI: 10.1186/s12888-016-0840-7.
35. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция // *Фарматека*. – 2009. – Т. 12, № 186. – С. 91–94.
36. Sander J., Moessner M., Bauer S. Depression, Anxiety and Eating Disorder-Related Impairment: Moderators in Female Adolescents and Young Adults // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18, No.5. – Art. No.2779. DOI: 10.3390/ijerph18052779.
37. Pisetsky E.M., Thornton L.M., Lichtenstein P., Pedersen N.L., Bulik C.M. Suicide attempts in women with eating disorders // *J. Abnorm. Psychol.* – 2013. – Vol. 122, No.4. – P. 1042–1056. DOI: 10.1037/a0034902.
38. Dingemans A., Danner U., Parks M. Emotion regulation in binge eating disorder: A review // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, No.11. – Art. No.1274. DOI: 10.3390/nu9111274.
39. Логвинова О.В., Галиева М.О., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Место препаратов центрального действия в алгоритмах лечения экзогенно-конституционального ожирения // *Ожирение и метаболизм*. – 2017. – Т. 14, №2. – С. 18–23. DOI: 10.14341/omet2017218-23.
40. Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике // *Ожирение и метаболизм*. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 18–24. DOI: 10.14341/omet2015318-24.
41. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» // *Ожирение и метаболизм*. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 36–44. DOI: 10.14341/omet2016136-44.
42. Шупенина Е.Ю., Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Юренева С.В., Дубровина А.В. Опыт применения сибутрамина у пациентов с ожирением и контролируемой артериальной гипертензией // *Ожирение и метаболизм*. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 42–48. DOI: 10.14341/omet9789.
43. Фадеева М.И., Савельева Л.В., Голубкина Ю.Ю., Морозова Е.В., Моткова С.И. Коррекция нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением // *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 51–59. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-12005.
44. McNulty S.J., Ur E., Williams G; Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin // *Diabetes Care*. – 2003. Vol. 26, No.1. – P. 125–131. DOI: 10.2337/diacare.26.1.125.
45. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 17–26. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26.
46. Аметов А.С., Пьяных О.П., Голодников И.И. Взаимосвязь ожирения и артериальной гипертензии: как влияние на аппетит может снизить артериальное давление? // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 65–73. DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-65-73.
47. Дедов И.И., Романцова Т.И., Шестакова М.В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «АВРОРА» // *Ожирение и метаболизм*. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 48–58. DOI: 10.14341/omet10076.
48. Пьяных О.П., Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С. Преимущества долгосрочного управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 40–48. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-40-48.
49. Старостина Е.Г. К вопросу о сердечно-сосудистой эффективности и безопасности метформина // *Атмосфера. Новости кардиологии*. – 2015. – № 3. – С. 39–46.
50. Hayes J.F., Bhaskaran K., Batterham R., Smeeth L., Douglas I. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2015. – Vol. 39, No.9. – P. 1359–1364. DOI: 10.1038/ijo.2015.86.

АВТОР

Шишкова Вероника Николаевна – доктор медицинских наук, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональ-

ных нарушений ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1042-4275. E-mail: veronika-1306@mail.ru

УДК 615.322: 547.972+543.544



ОСОБЕННОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ПРЕПАРАТАХ КОРЫ ОРЕХА ЧЕРНОГО

В.А. Куркин, Н.И. Зименкина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Получена 23.10.2021

После рецензирования 12.01.2022

Принята к печати 20.01.2022

Цель. Разработка методик количественного определения флавоноидов в препаратах коры ореха черного с помощью современных инструментальных методов анализа (спектрофотометрия, микроколоночная высокоэффективная жидкостная хроматография).

Материалы и методы. Объектами исследования являлись настойка и сухой экстракт коры ореха черного (*Juglans nigra* L.), образцы которой были заготовлены в марте-апреле 2020 года на территории Ботанического сада ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (г. Самара); стандартные образцы мирицитрина, мирицетина. Регистрацию УФ-спектров проводили с помощью спектрофотометра «Specord®40» (Analytik Jena, Германия) методом дифференциальной спектрофотометрии. Хроматографический анализ осуществляли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на микроколоночном жидкостном хроматографе «Миличром-6» (НПАО «Научприбор», Россия).

Результаты. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на мирицитрин в настойке и сухом экстракте коры ореха черного (*Juglans nigra* L.) с помощью метода дифференциальной спектрофотометрии. Установлено, что содержание суммы флавоноидов в настойке и сухом экстракте коры ореха черного составляет $0,84 \pm 0,07\%$ и $12,38 \pm 0,24\%$ (в пересчете на мирицитрин) соответственно. Ошибка единичного определения суммы флавоноидов в пересчете на мирицитрин в настойке и сухом экстракте коры ореха черного с доверительной вероятностью 95% составляет $\pm 8,34\%$ и $\pm 2,10\%$ соответственно.

Разработана методика количественного определения мирицитрина в настойке и сухом экстракте коры ореха черного (*Juglans nigra* L.) методом ВЭЖХ. Содержание доминирующего флавоноида – мирицитрина (мирицетин-3-О- α -L-рамнопиранозид) в настойке и сухом экстракте коры ореха черного составляет $0,42 \pm 0,03\%$ и $8,45 \pm 0,24\%$ соответственно. Ошибка единичного определения мирицитрина в настойке и сухом экстракте коры ореха черного с доверительной вероятностью 95% составляет $\pm 7,14\%$ и $\pm 2,96\%$ соответственно.

Заключение. Разработанные методики количественного определения флавоноидов в настойке и сухом экстракте коры ореха черного могут быть использованы для решения вопросов стандартизации препаратов указанного лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: орех черный; *Juglans nigra*; кора; УФ-спектрофотометрия; ВЭЖХ; мирицитрин; флавоноиды

Список сокращений: ЛРС – лекарственное растительное сырье; ЛРП – лекарственный растительный препарат; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; СО – стандартный образец.

FEATURES OF QUANTITATIVE ESTIMATION OF FLAVONOID CONTENT IN JUGLANS NIGRA L. BARKS PREPARATIONS

V.A. Kurkin, N.I. Zimenkina

Samara State Medical University
89, Chapaevskaya St., Samara, Russia, 443099

E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Received 23 Oct 2021

After peer review 12 Jan 2022

Accepted 20 Jan 2022

Для цитирования: В.А. Куркин, Н.И. Зименкина. Особенности количественной оценки содержания флавоноидов в препаратах коры ореха черного. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):31-43. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-31-43

© В.А. Куркин, Н.И. Зименкина, 2022

For citation: V.A. Kurkin, N.I. Zimenkina. Features of quantitative estimation of flavonoid content in *Juglans nigra* L. barks preparations. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):31-43. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-31-43

The aim of the research is the development of quantification procedures of flavonoids in *Juglans nigra* L. barks preparations using modern instrumental analytical techniques (spectrophotometry, high performance liquid chromatography).

Materials and methods. The subjects of research were tincture and dry extract of *Juglans nigra* L. bark, the samples of which were prepared in March and April 2020 in the Botanical Garden of Samara State Medical University (Samara); the standard samples (SS) of myricitrin, myricetin. The registration of the electronic spectra was carried out with a spectrophotometer «Specord 40» (Analytik Jena, Germany). The chromatographic analysis was carried out by the method of reversed-phase HPLC on a micro-column liquid chromatograph "Milichrom-6" (NPAO "Nauchpribor", Russia).

Results. Using differential spectrophotometry, methods for the quantitative determination of the total amount of flavonoids in terms of myricitrin in the tincture and dry extract of *Juglans nigra* L. bark, has been developed. It has been determined that the content of the total amount of flavonoids in terms of myricitrin in the tincture and dry extract of *Juglans nigra* L., is $0.84 \pm 0.07\%$ and $12.38 \pm 0.24\%$, respectively. The error of a single determination of the total amount of flavonoids in terms of myricitrin in the tincture and dry extract of *Juglans nigra* L. bark with a confidence probability of 95%, is $\pm 8.91\%$ and $\pm 2.10\%$, respectively. Methods for the quantitative determination of myricitrin in the tincture and dry extract of *Juglans nigra* L. bark by HPLC has been developed. The content of the dominant flavonoid – myricitrin (myricetin-3-O- α -L-rhamnopyranoside) – in the tincture and dry extract of *Juglans nigra* L., was $0.42 \pm 0.06\%$ and $8.45 \pm 0.24\%$, respectively. The error of the single determination of myricitrin in the tincture and dry extract of *Juglans nigra* L. with a confidence probability of 95% is $\pm 15.04\%$ and $\pm 2.96\%$, respectively.

Conclusion. The developed methods for the quantitative determination of flavonoids in the preparations of *Juglans nigra* L. barks L. can be used in solving the problems of standardization of *Juglans nigra* L. preparations.

Keywords: *Juglans nigra* L.; bark; UV spectrophotometry; HPLC; myricitrin; flavonoids

Abbreviations: MPRM – medicinal plant raw materials; HP – herbal preparation; HPLC – high-performance liquid chromatography; SS – standard sample.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время поиск новых лекарственных препаратов, в том числе и растительного происхождения, обладающих высоким содержанием биологически активных соединений и достаточной фармакологической активностью, является актуальным направлением в фармации. Как известно, лекарственные растения видов рода Орех (*Juglans* L.) семейства *Juglandaceae* обладают указанными особенностями, и, следовательно, являются перспективными видами лекарственного растительного сырья для применения в медицинской практике. Представители рода Орех являются потенциальными источниками важного класса биологически активных соединений – нафтохинонов [1–4]. В основном на территории Российской Федерации культивируется около восьми видов растений рода *Juglans*, но представляющими интерес являются орех черный (*Juglans nigra* L.), орех грецкий (*Juglans regia* L.) и орех серый (*Juglans cinerea* L.) [5].

Перспективным объектом лекарственного растительного сырья (ЛРС) для изготовления новых лекарственных растительных препаратов (ЛРП) может служить кора ореха черного (*Juglans nigra* L.) [6, 7]. В соответствии с проведенными ранее исследованиями установлено, что кора ореха черного содержит, кроме различных производных нафтохинона, являющихся ведущей группой биологически активных соединений, другие химические вещества: азотистые вещества, тритерпены и фенольные соединения, в том числе флавоноиды [8–13]. Разнообразие химического состава, в том числе наличие большого числа фенольных соединений обуславливают широкий спектр фармакологической активности представителей рода Орех (ореха грецкого, ореха черного и ореха серого) [14–18]. Известная антимикробная,

общеукрепляющая, противовоспалительная и антиоксидантная активность присутствующих на фармацевтическом рынке препаратов ореха, на наш взгляд, может быть обусловлена веществами флавоноидной природы [19–23]. Данные сведения доказывают актуальность изучения флавоноидов коры ореха черного, а также препаратов на основе данного ЛРС.

Несмотря на то, что стандартизация коры и препаратов коры ореха черного проводится по содержанию нафтохинонов (в пересчете на юглон), установлено, что доминирующим и диагностически значимым соединением является флавоноид мирицитрин (мирицетин-3-O- α -L-рамнопиранозид), для которого выявлены противовоспалительное, антиноцицептивное и нейротропное действие [24–26]. Следовательно, препараты коры ореха черного являются перспективными для дальнейшего изучения не только в области фармакологии, но и в срезе контроля их качества [27–30].

ЦЕЛЬ. Применение методов УФ-спектрофотометрии и микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для контроля содержания флавоноидов, а также анализ содержания суммы флавоноидов (УФ-спектрофотометрия) и мирицитрина (ВЭЖХ) в полученных настойке и сухом экстракте коры ореха черного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали настойку и сухой экстракт коры ореха черного, образцы которой были заготовлены в марте-апреле 2020 года на территории Ботанического сада Самарского государственного университета (г. Самара). Анализировали настойку и сухой экстракт коры ореха черного с использованием стандартных образцов (СО) мири-

цитрина и мирицетина (рис. 1) методом УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ.

В работе использовали ацетонитрил для ВЭЖХ, уксусную кислоту х.ч. (ООО «Компонент-реактив», Россия), воду, полученную с использованием системы для получения воды очищенной с многоступенчатой системой очистки (адсорбция, обратный осмос, мембранное фильтрование) и проверенную на чистоту в условиях хроматографического анализа.

Регистрацию УФ-спектров проводили с помощью спектрофотометра «Спекорд 40» (Analytik Jena, Германия). Спектральные характеристики стандартных образцов мирицитрина и мирицетина представлены ниже.

Мирицитрин (мирицетин-3-О- α -L-рамнопиранозид). Желтое с кремовым оттенком кристаллическое вещество с т.пл. 203–205°C (водный спирт)¹, УФ-спектр (EtOH, λ_{max} , нм): 212, 260, 358; + NaOAc 268, 366; + NaOAc + H₃BO₃ 260, 382; + AlCl₃ 278, 416; + AlCl₃ + HCl 270, 406. ¹H-ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д., J/Гц): 12.68 (1H, с, 5-ОН-группа), 9.23 (2H, уш. с, 7-ОН-группа и 4'-ОН-группа), 6.88 (2H, с, Н-2' и Н-6'), 6.36 (1H, д, 2.5 Гц, Н-8), 6.19 (1H, д, 2.5 Гц, Н-6), 5.20 (1H, д, 1.5 Гц, Н-1'' рамнозы), 3.1–5.0 (м, 4H рамнозы), 0.84 (3H, д, 6 Гц, CH₃ рамнозы).

¹³C-ЯМР спектр (126.76 МГц, DMSO-d₆, δ С, м.д.): С-4 (177.85), С-7 (164.24), С-5 (161.37), С-4' (157.57), С-9 (156.49), С-2 и С-3 (145.83), С-3' и С-5' (145.83), С-1' (119.70), С-2' и С-6' (108.00), С-10 (104.12), С-1'' рамнозы (102.00), С-6 (98.41), С-8 (94.30), С-2' (116.21), С-3'' (71.03), С-5'' (70.62), С-4'' (70.47), С-2'' (70.08), С-6'' (CH₃) (17.57).

Масс-спектр (HR-ESI-MS, 180°C, m/z): m/z 465.1016 [M+H]⁺, m/z 487.0830 [M+Na]⁺, m/z 503.0560 [M+K]⁺.

Мирицетин (3,5,7,3',4',5'-гексагидроксифлавонон). Желтовато-зеленое кристаллическое вещество с т.пл. 357°C (водный спирт), УФ-спектр (EtOH, λ_{max} , нм): 254, 377; + NaOAc 275, 382; + NaOAc + H₃BO₃ 258, 392; + AlCl₃ 266, 440; + AlCl₃ + HCl 266, 440.

¹H-ЯМР-спектр (399.78 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д., J/Гц): 12.45 (1H, с, 5-ОН-группа), 10.73 (1H, с, 7-ОН-группа), 9.28 (1H, с, 4'-ОН-группа), 9.17 (2H, с, 3'-ОН-группа и 5'-ОН-группа), 8.75 (1H, с, 3-ОН-группа), 7.20 (2H, с, Н-2' и Н-6'), 6.32 (1H, д, 2.2 Гц, Н-8), 6.14 (1H, д, 2.2 Гц, Н-6).

¹³C-ЯМР спектр (100.52 МГц, DMSO-d₆, δ С, м.д.): С-4 (176.29), С-7 (164.39), С-5 (161.25), С-9 (156.59), С-4' (147.36), С-3' и С-5' (146.23), С-2 и С-3 (136.38), С-1' (121.30), С-2' и С-6' (107.68), С-10 (103.49), С-8 (93.71), С-6 (98.67).

Исходя из спектральных данных, поскольку доминирующий флавоноид мирицитрин имеет в длинноволновой области электронного спектра максимум поглощения при 360±2 нм, нами была выбрана длина волны 360 нм для детекции анализируемых веществ при проведении ВЭЖХ-анализа.

Приготовление рабочих растворов для анализа методом УФ-спектрофотометрии

Настойку коры ореха черного получали из коры ореха черного с помощью этилового спирта 70% в соотношении «сырье-экстрагент» 1:5 с применением метода дробной мацерации. Часть жидкого экстракта коры ореха черного 1:1 была использована для получения густого экстракта, а затем и анализируемого сухого экстракта коры ореха черного. Путем удаления экстрагента из жидкого экстракта под вакуумом получали густой экстракт, который в дальнейшем высушивали в сушильном шкафу до получения сухого экстракта (выход 18%).

Пробоподготовка для настойки коры ореха черного. Настойку коры ореха черного в количестве 1 мл помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 70% (испытываемый раствор А₁). Затем 1 мл испытываемого раствора А₁ помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 2 мл спиртового раствора алюминия хлорида 3% и доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 96% (испытываемый раствор Б₁). В качестве раствора сравнения использовали раствор, полученный по следующей методике: 1 мл испытываемого раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора спиртом этиловым 96% до метки.

Пробоподготовка для сухого экстракта коры ореха черного. Около 0,2 г сухого экстракта коры ореха черного (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в 15 мл спирта этилового 70% при нагревании на водяной бане и доводили объем раствора до метки тем же растворителем (испытываемый раствор А₂). Затем 1 мл испытываемого раствора А₂ помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 2 мл спиртового раствора алюминия хлорида 3% и доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 96% (испытываемый раствор Б₂). В качестве раствора сравнения использовали раствор, полученный по следующей методике: 1 мл испытываемого раствора А₂ помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора спиртом этиловым 96% до метки.

Приготовление стандартного раствора мирицитрина для УФ-спектрофотометрии. Около 0,0025 г (точная навеска) предварительно высушенного мирицитрина (содержание основного вещества ≥98%) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в 15 мл спирта этилового 80% при нагревании на водяной бане. После охлаждения содержимого колбы до комнатной температуры доводили объем раствора тем же растворителем до метки (раствор А₃ мирицитрина). Затем 5 мл раствора А₃ мирицитрина помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 2 мл спиртового раствора алюминия хлорида 3% и доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 96% (испытываемый раствор Б₃ мирицитрина).

¹ USA National Library of Medicine National Institutes of Health. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Myricitrin>.

Методика количественного определения суммы флавоноидов в настойке коры ореха черного

Около 1,00 мл настойки коры ореха черного (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 70% (испытуемый раствор A_1). Затем 1 мл испытуемого раствора A_1 помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 2 мл спиртового раствора алюминия хлорида 3% и доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 96% (испытуемый раствор B_1). В качестве раствора сравнения использовали раствор, полученный по следующей методике: 1 мл испытуемого раствора A_1 помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем спиртом этиловым 96% до метки.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на мирицитрин и абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$x = \frac{A * m_0 * 25 * 50 * 5 * 100}{A_0 * V * 25 * 1 * 25},$$

где: A – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора СО мирицитрина; V – объем настойки, взятой для анализа, мл; m_0 – масса СО мирицитрина, г.

В случае отсутствия стандартного образца мирицитрина целесообразно использовать теоретическое значение удельного показателя поглощения – 432 при длине волны 416 нм.

$$x = \frac{A * 25 * 50}{V * 432},$$

где: A – оптическая плотность испытуемого раствора; V – объем настойки, взятой для анализа, мл; 432 – удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) мирицитрина при 416 нм.

Методика количественного определения суммы флавоноидов в сухом экстракте коры ореха черного

Около 0,2 г сухого экстракта коры ореха черного (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в 15 мл спирта этилового 70% при нагревании на водяной бане и доводили объем раствора до метки тем же растворителем (испытуемый раствор A_2). Затем 1 мл испытуемого раствора A_2 помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 2 мл спиртового раствора алюминия хлорида 3% и доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 96% (испытуемый раствор B_2). В качестве раствора сравнения использовали раствор, полученный следующим образом: 1 мл испытуемого раствора A_2 помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора спиртом этиловым 96% до метки.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на

мирицитрин и абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$x = \frac{A * m_0 * 25 * 50 * 5 * 100}{A_0 * m * 25 * 1 * 25},$$

где: A – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора СО мирицитрина; m – масса сухого экстракта, г; m_0 – масса СО мирицитрина, г.

В случае отсутствия стандартного образца мирицитрина целесообразно использовать теоретическое значение удельного показателя поглощения – 432 при длине волны 416 нм.

$$x = \frac{A * 25 * 50}{m * 432},$$

где: A – оптическая плотность испытуемого раствора; m – масса сухого экстракта, г; 432 – удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) мирицитрина при 416 нм.

Приготовление рабочих растворов для анализа методом ВЭЖХ

Пробоподготовка для настойки коры ореха черного. Настойку коры ореха черного в количестве 5 мл помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 96% (испытуемый раствор A_4). Испытуемый раствор A_4 предварительно фильтровали через мембранный фильтр Milipore (0,45 мкм).

Пробоподготовка для сухого экстракта коры ореха черного. Около 0,2 г сухого экстракта коры ореха черного (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в 15 мл спирта этилового 70% при нагревании на водяной бане и доводили объем раствора до метки тем же растворителем (испытуемый раствор A_5). Затем 5 мл испытуемого раствора A_5 помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 96% (испытуемый раствор B_5). Испытуемый раствор B_5 предварительно фильтровали через мембранный фильтр Milipore (0,45 мкм).

Приготовление стандартного раствора мирицитрина для ВЭЖХ. Около 0,02 г (точная навеска) предварительно высушенного мирицитрина (содержание основного вещества $\geq 98\%$) переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в спирте этиловом 70% и доводили объем раствора до метки тем же растворителем.

Приготовление стандартного раствора мирицитрина для ВЭЖХ. Около 0,02 г (точная навеска) предварительно высушенного мирицитрина (содержание основного вещества $\geq 98\%$) переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в спирте этиловом 70% и доводили объем раствора до метки тем же растворителем.

Условия хроматографического разделения

Хроматографический анализ осуществляли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на микроколоночном жидкостном хроматографе «Миличром-6» (НПАО «Научприбор», Россия) в следующих условиях: изократический режим; колонка стальная «КАХ-6-80-4» (№2; 2 мм × 80 мм; Сепарон-С18 7 мкм); подвижная фаза ацетонитрил : раствор уксусной кислоты 1% в воде в соотношении 2:8; скорость элюирования – 100 мкл/мин; объем элюента – 2500 мкл. Детекцию веществ осуществляли при длине волны 360 нм. Объемы инжестируемых проб: 4 мкл (настойка и сухой экстракт коры ореха черного, мирицитрин, мирицетин).

Оценка пригодности хроматографической системы

Для оценки пригодности разработанной хроматографической системы проводили 5-кратное хроматографирование испытуемого раствора настойки коры ореха черного. Далее рассчитывали показатели: эффективность колонки, разрешение между пиками, фактор асимметрии. На основании расчетов были получены следующие результаты (табл. 1).

Методика количественного определения мирицитрина в настойке коры ореха черного

Около 5,00 мл настойки коры ореха черного помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 96% (испытуемый раствор A_4). Испытуемый раствор A_4 предварительно фильтровали через мембранный фильтр Milipore (0,45 мкм).

В жидкостной хроматограф «Миличром-6» (НПАО «Научприбор») с УФ-детектором вводили 4 мкл полученного раствора. Хроматографировали в условиях обращенно-фазовой хроматографии в изократическом режиме на стальной колонке «КАХ-6-80-4» (№2; 2 мм × 80 мм; Сепарон-С18 7 мкм), элюентная система ацетонитрил – вода в соотношении 2:8 с добавлением 1% уксусной кислоты, скорость элюирования – 100 мкл/мин, объем элюента – 2500 мкл. Рабочая длина волны 360 нм, диапазон чувствительности 0,5.

Параллельно 4 мкл СО мирицитрина вводили в хроматограф и хроматографировали, как описано выше. Проводили не менее 3 параллельных определений для испытуемого раствора настойки и стандартного растворов мирицитрина вводили в хроматограф и хроматографировали, как описано выше. Идентифицируют пик мирицитрина на хроматограммах испытуемого раствора. Вычисляли среднюю площадь пика мирицитрина на хроматограммах раствора СО мирицитрина и испытуемого раствора по результатам 3 определений.

Содержание мирицитрина в настойке коры ореха черного в пересчете на абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$x = \frac{S * m_0 * 0,98 * V * V_2 * 100}{S_0 * V_H * V_0 * V_1},$$

где: S – среднее значение площади пика мирицитрина на хроматограмме испытуемого раствора; S_0 – среднее значение площади пика мирицитрина на хроматограмме стандартного раствора; V – объем испытуемого образца, мл; V_1 – объем вводимой пробы раствора испытуемого образца, мкл; V_0 – объем раствора СО мирицитрина, мл; V_2 – объем вводимой пробы раствора СО мирицитрина, мкл; V_H – объем настойки, взятой для анализа, мл; m_0 – масса СО мирицитрина, г; 0,98 – содержание основного вещества в 1,0 г СО мирицитрина.

Методика количественного определения мирицитрина в сухом экстракте коры ореха черного

Около 0,2 г (точная навеска) сухого экстракта коры ореха черного помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в 15 мл спирта этилового 70% при нагревании на водяной бане и доводили объем раствора до метки тем же растворителем (испытуемый раствор A_5). 5 мл испытуемого раствора A_5 помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 96% (испытуемый раствор B_5). Испытуемый раствор B_5 предварительно фильтровали через мембранный фильтр Milipore (0,45 мкм). В жидкостной хроматограф «Миличром-6» (НПАО «Научприбор», Россия) с УФ-детектором вводили 4 мкл полученного раствора. Хроматографируют в условиях обращенно-фазовой хроматографии в изократическом режиме на стальной колонке «КАХ-6-80-4» (№2; 2 мм × 80 мм; Сепарон-С18 7 мкм), элюентная система ацетонитрил – вода в соотношении 2:8 с добавлением уксусной кислоты 1%, скорость элюирования – 100 мкл/мин, объем элюента – 2500 мкл. Рабочая длина волны 360 нм, диапазон чувствительности 0,5.

Параллельно 4 мкл СО мирицитрина вводили в хроматограф и хроматографировали как описано выше. Проводили не менее 3 параллельных определений для испытуемого раствора сухого экстракта и стандартного растворов мирицитрина вводили в хроматограф и хроматографировали, как описано выше. Идентифицировали пик мирицитрина на хроматограммах испытуемого раствора. Вычисляли среднюю площадь пика мирицитрина на хроматограммах раствора СО мирицитрина и испытуемого раствора по результатам 3 определений.

Содержание мирицитрина в сухом экстракте коры ореха черного в пересчете на абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$x = \frac{S * m_0 * 0,98 * V * V_2 * 100}{S_0 * m_3 * V_0 * V_1},$$

где: S – среднее значение площади пика мирицитрина на хроматограмме испытуемого раствора; S_0 – среднее значение площади пика мирицитрина на хроматограмме стандартного раствора; V – объем

извлечения, мл; V_1 – объем вводимой пробы раствора испытуемого образца, мкл; V_0 – объем раствора СО мирицитрина, мл; V_2 – объем вводимой пробы раствора СО мирицитрина, мкл; m_s – масса сухого экстракта, г; m_0 – масса СО мирицитрина, г; 0,98 – содержание основного вещества в 1,0 г СО мирицитрина.

Метрологическая характеристика разработанной методики

Для проведения процедуры градуировки серию разведений мирицитрина (250–2500 мкг/мл) хроматографировали в описанных условиях. На основании полученных данных строили график в координатах «концентрация, мкг/мл – площадь пика» и рассчитывали уравнение линейной регрессии ($Y = aX + b$), значение коэффициента детерминации (r^2), стандартное отклонение с использованием Microsoft Excel 2013. Статистическую обработку экспериментальных данных промежуточной прецизионности разработанной методики при анализе 11 проб образцов испытуемых растворов настойки и сухого экстракта ($P = 95\%$) проводили с использованием критерия Стьюдента для вычисления граничных значений доверительного интервала среднего результата и определения ошибки единичного определения (ГФ РФ XIV, ОФС 1.1.0013.15)². Стабильность методики определяли на образце настойки коры ореха черного, анализируя его через 2, 4, 8, 12, 24, 48 и 72 ч после первого анализа. Правильность методики определяли на модельных смесях настойки коры ореха черного и СО мирицитрина в количестве от 25% до 75% от исходного содержания с использованием метода добавок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Опираясь на литературные данные, существует несколько подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья видов рода орех, в том числе и коры ореха черного.

Коллегами из Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета был предложен подход к стандартизации ЛРС и ЛРП рода орех, который заключался в использовании в качестве анализируемой группы БАС нафтохинонов (в частности, юглона) [4, 28, 29].

Для количественного определения суммы нафтохинонов в пересчете на юглон в ЛРС видов рода *Juglans* использовали разработанную методику фотоколориметрического определения. При этом извлечение получали методом двукратной экстракции спиртом этиловым 20% с последующим упариванием и трехкратной экстракцией диэтиловым эфиром [4, 28, 29].

Кроме того, в качестве анализируемой группы БАС для методик количественного определения мо-

гут также выступать полифенолы: фенилпропаноиды, флавоноиды и дубильные вещества, а также терпеноиды. Анализ данных соединений осуществлялся методами спектрофотометрии, ВЭЖХ, жидкостной хроматографией – масс-спектрометрией с ионной ловушкой, ГХ-МС [29, 31].

Ранее исследованиями кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ была показана возможность проведения количественного определения суммы флавоноидов в коре ореха черного методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на мирицитрин; аналитическая длина волны соответствовала 416 нм [7]. Опираясь на проведенные исследования, можно сделать вывод о необходимости дальнейших исследований в части стандартизации лекарственных растительных препаратов коры ореха черного.

Сравнительное изучение электронных спектров испытуемых растворов настойки и сухого экстракта позволило установить характерные для флавоноидов, в частности флавонолов, 2 максимума поглощения при 260 нм и 360 нм. Указанные данные подтверждаются bathochromным сдвигом длинноволновой полосы в присутствии раствора $AlCl_3$, а также данными дифференциальных спектров с максимумом поглощения 414–416 нм (рис. 2А–2Г).

Нами было выявлено, что содержащийся в коре ореха черного мирицитрин вносит значительный вклад в характер спектра поглощения водно-спиртового извлечения из коры ореха черного, следовательно, является доминирующим и диагностически значимым веществом для данного вида сырья. Принимая во внимание тот факт, что максимумы поглощения раствора стандартного образца мирицитрина и водно-спиртового извлечения коры ореха черного находятся в области 416 нм (дифференциальный вариант), целесообразным является определение содержания суммы флавоноидов в пересчете на мирицитрин при длине волны 416 нм (рис. 2Д и 2Е).

В ходе разработки методик количественного определения для настойки и сухого экстракта коры ореха черного нами определены оптимальные параметры пробоподготовки, а также аналитическая длина волны для количественного анализа (416 нм).

Зависимость оптической плотности от концентрации мирицитрина описывалась линейной регрессией в диапазоне концентраций от 10 до 50 мкг/мл (рис. 3).

Метрологические характеристики методик количественного определения содержания суммы флавоноидов в препаратах коры ореха черного представлены в таблице 2. Результаты оценки промежуточной прецизионности результатов проведенных опытов свидетельствуют об удовлетворительной воспроизводимости результатов анализа. Ошибка единичного определения суммы флавоноидов в настойке и сухом экстракте коры ореха черного с доверительной вероятностью 95% составляет $\pm 8,34\%$ и $\pm 2,10\%$ соответственно (табл. 2).

² Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т. 4. Москва, 2018. – 1832 с. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/index.html.

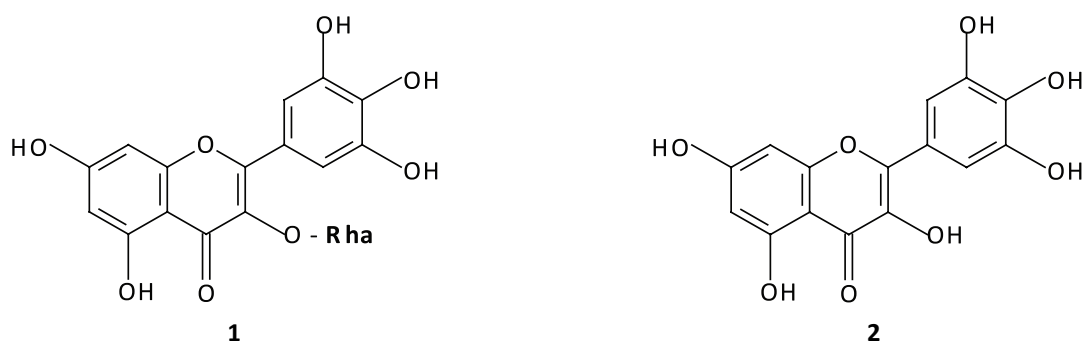


Рисунок 1 – Структурные формулы мирицитрина (1) и мирицетина (2).

Таблица 1 – Определение пригодности разработанной хроматографической системы

Параметры хроматографической колонки	Значение	Нормативный показатель
Эффективность колонки	5115	Не менее 2000 теоретических тарелок
Разрешение между пиками	1,65	Не менее 1,5
Фактор асимметрии	1.35	Не более 1.5

Таблица 2 – Метрологические характеристики методик количественного определения суммы флавоноидов в препаратах коры ореха черного

Образец	n	f	$\bar{X}$	S	$S_{\bar{X}}$	P (%)	T (P, t)	$\pm\Delta X$	E, %
Настойка коры ореха черного	11	10	0,84	0,03357	0,01012	95	2,23	$\pm 0,07$	$\pm 8,34$
Сухой экстракт коры ореха черного	11	10	12,38	0,10650	0,03211	95	2,23	$\pm 0,24$	$\pm 2,10$

Таблица 3 – Содержание суммы флавоноидов в настойке коры ореха черного в зависимости от добавления мирицитрина

Исходное содержание суммы флавоноидов, мг/мл настойки	Добавление мирицитрина, мг/мл	Содержание суммы флавоноидов, мг/мл		Ошибка анализа	
		Введенное количество	Найденное количество	Абсолютная мг/мл	Относительная, %
8,4	2,10	10,50	10,04	-0,46	-4,38
8,4	4,20	12,60	12,98	+0,38	+3,02
8,4	6,30	14,70	14,38	-0,32	-2,18

Таблица 4 – Содержание суммы флавоноидов в образцах препаратов коры ореха черного (*Juglans nigra* L.)

№ п/п	Образец	Оптическая плотность, А	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на мирицитрин и абсолютно сухое сырье, %
1	Настойка коры ореха черного	0,29	0,84±0,07
2	Сухой экстракт коры ореха черного	0,86	12,38±0,24

Таблица 5 – Времена удерживания пиков флавоноидов коры ореха черного

Флавоноид	Время удерживания на хроматограмме, мин		
	Стандартный образец	Настойка	Сухой экстракт
Мирицитрин (1)	7,326	6,951	6,741
Мирицетин (2)	14.211	18.909	17.277

Таблица 6 – Результаты определения правильности методики

Исходное содержание мирицитрина, мг/мл настойки	Добавлено мирицитрина, мг/мл	Содержание мирицитрина, мг/мл		Ошибка анализа	
		Введенное количество	Найденное количество	Абсолютная, мг/мл	Относительная, %
4,20	1,05	5,25	4,93	-0,32	-6,09
4,20	2,10	6,30	6,01	+0,29	+4,60
4,20	3,15	7,35	7,12	-0,23	-3,14

Таблица 7 – Содержание мирицитрина в образцах препаратов коры ореха черного (*Juglans nigra* L.) методом ВЭЖХ

№ п/п	Образец	Содержание мирицитрина (%)
1	Настойка коры ореха черного	0,42±0,06
2	Сухой экстракт коры ореха черного	8,45±0,25

Таблица 8 – Оценка промежуточной прецизионности методики количественного определения мирицитрина в коре ореха черного

Образец	<i>f</i>	$\bar{X}$	<i>S</i> ²	<i>S</i>	<i>P</i> , %	<i>t</i> (<i>P</i> , <i>f</i>)	$\Delta\bar{X}$	<i>E</i> , %	<i>F</i> (<i>P</i> , <i>f</i> ₁ , <i>f</i> ₂) (табл.)	<i>F</i> _{расчит.}
Настойка коры ореха черного («Мирихром-6 ₁ »)	10	0,42	0,000436	0,02089	95	2,23	±0,04	±8,45	4,80	1,14
Настойка коры ореха черного («Мирихром-6 ₂ »)	10	0,36	0,000496	0,02228	95	2,23	±0,05	±13,87		
Сухой экстракт коры ореха черного («Мирихром-6 ₁ »)	10	8,45	0,00377	0,06139	95	2,23	±0,21	±2,06	4,80	2,74
Сухой экстракт коры ореха черного («Мирихром-6 ₂ »)	10	8,31	0,01035	0,1017	95	2,23	±0,23	±2,73		

Валидационная оценка разработанной методики проводилась по показателям: специфичность, линейность, правильность.

Специфичность методики определялась по соответствию максимумов поглощения комплекса флавоноидов коры ореха черного и стандартного образца мирицитрина с алюминия хлоридом. Линейность методики определяли для серии растворов мирицитрина (с концентрациями в диапазоне от 10 до 50 мкг/мл) (рис. 3). Коэффициент корреляции составил 0,99988.

Правильность методики определяли методом добавок раствора стандартного образца мирицитрина с известной концентрацией (25%, 50% и 75%) к испытуемому раствору настойки. Относительная ошибка анализа составила ±3,19%. Опыты с добавками СО мирицитрина к навеске сырья показали, что ошибка анализа находится в пределах ошибки единичного определения, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки разработанной методики (табл. 3).

Содержание суммы флавоноидов в препаратах коры ореха черного, определенное методом дифференциальной спектрофотометрии при аналитической длине волны 416 нм, представлено в таблице 4.

Содержание суммы флавоноидов для исследуемого образца настойки коры ореха черного составило 0,84±0,07%. Содержание суммы флавоноидов для исследуемого образца сухого экстракта коры ореха черного составило 12,38±0,24% (в пересчете на мирицитрин).

При анализе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, определено, что в указанных условиях хроматографирования при использовании системы «ацетонитрил – вода» в соотношении 2:8 в испытуемых растворах настойки и сухого экстракта возможно идентифицировать анализируемый компонент – мирицитрин (рис. 3А, 3В, 3Г). Кроме

того, выявлено, что в указанной системе возможно идентифицировать агликон мирицитрина – мирицетин (рис. 3Б, 3В, 3Г).

Время удерживания пиков мирицитрина и мирицетина на хроматограмме стандартного образца мирицитрина, а также в испытуемых растворах настойки и сухого экстракта коры ореха черного представлены в таблице 5.

Добавление раствора мирицитрина (1) и мирицетина (2) в испытуемые растворы настойки и сухого экстракта коры ореха черного проявляется на хроматограмме увеличением интенсивности пика мирицитрина и пика мирицетина соответственно по сравнению с таковой мирицитрина и мирицетина в исходном испытуемом растворе (рис. 4А и 4Б).

Принимая во внимание невысокое содержание мирицетина в извлечении по сравнению с мирицитрином, считаем целесообразным количественный анализ осуществлять только по мирицитрину. Зависимость площади хроматографического пика от концентрации мирицитрина описывалась линейной регрессией в диапазоне концентраций от 250 до 1500 мкг/мл (рис. 5).

Правильность методики определяли методом добавок. Растворы цинарозида с известной концентрацией (25%, 50% и 75%) добавляли к аликвоте испытуемого образца. Для каждой концентрации проводили по три определения (табл. 6). Относительная ошибка анализа составила 4,19%. Погрешность, определяемая для проб с добавками стандартных образцов, находилась в пределах погрешности единичного определения, что свидетельствует об отсутствии систематической погрешности.

Содержание мирицитрина в образцах препаратов коры ореха черного, определенное методом обращенно-фазовой ВЭЖХ, представлено в таблице 7.

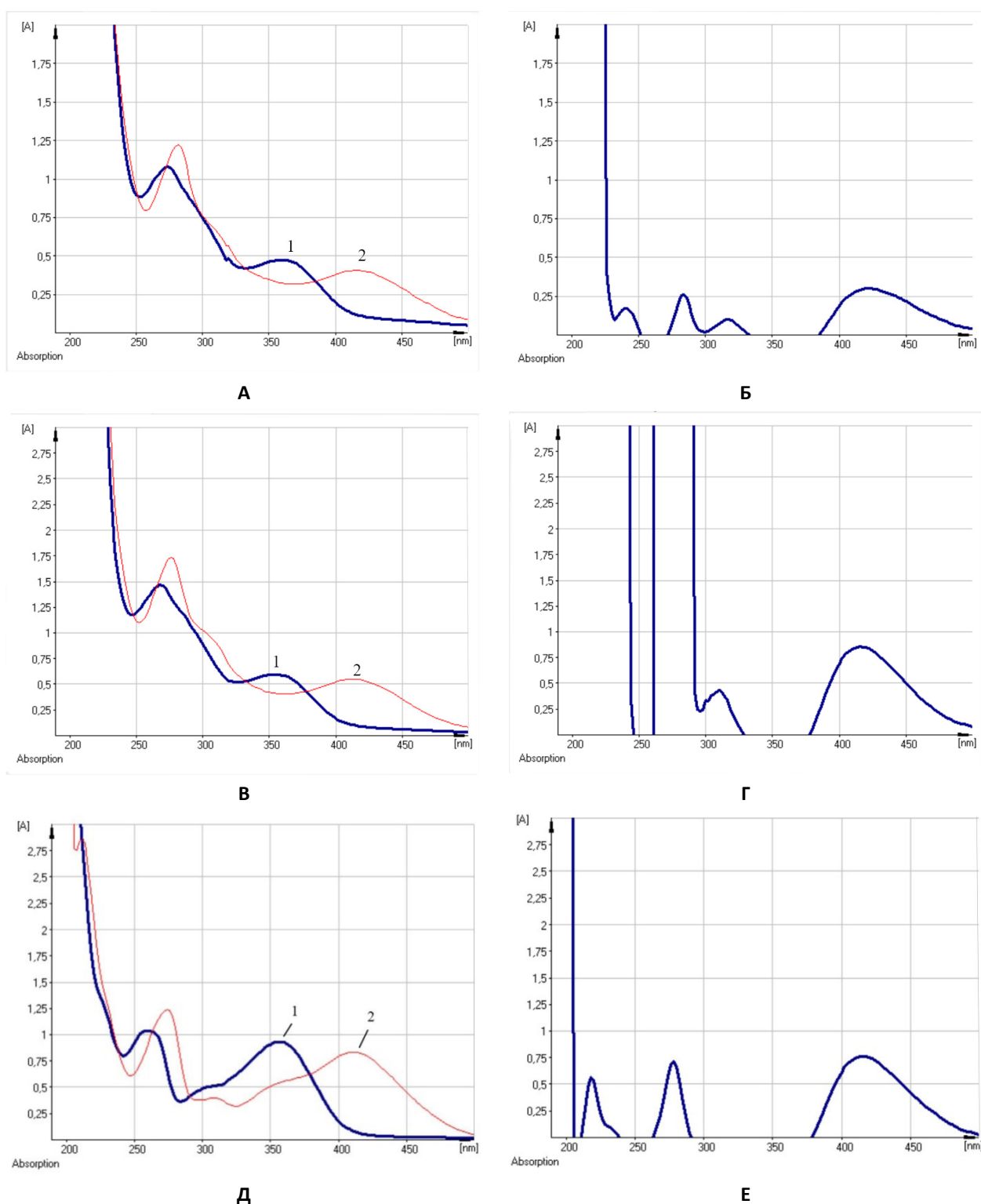


Рисунок 2 – Электронные спектры испытуемых растворов препаратов коры ореха черного и стандартных образцов

Примечания: А – Электронные спектры спиртовых растворов мирицитрина; Б – Электронный спектр раствора мирицитрина (дифференциальный вариант); В – Электронные спектры испытуемого раствора настойки коры ореха черного (дифференциальный вариант); Г – Электронный спектр раствора испытуемого раствора сухого экстракта коры ореха черного; Д – Электронные спектры испытуемого раствора сухого экстракта коры ореха черного (дифференциальный вариант). 1 – исходный раствор; 2 – раствор с добавлением алюминия хлорида.

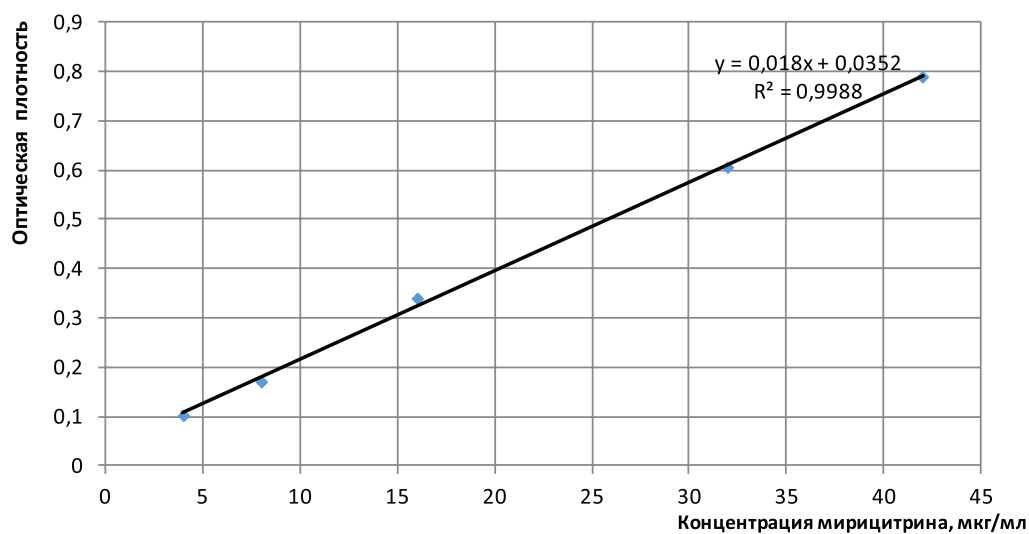
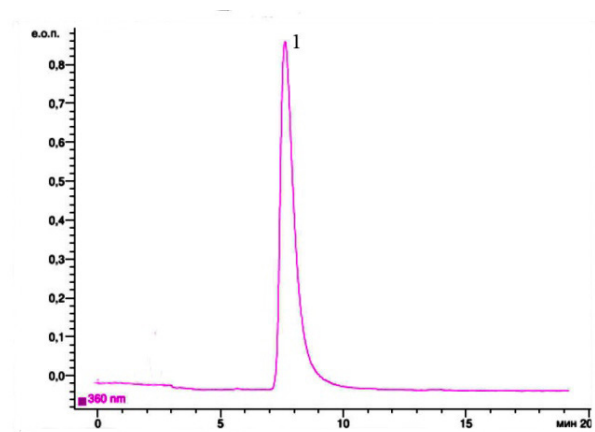
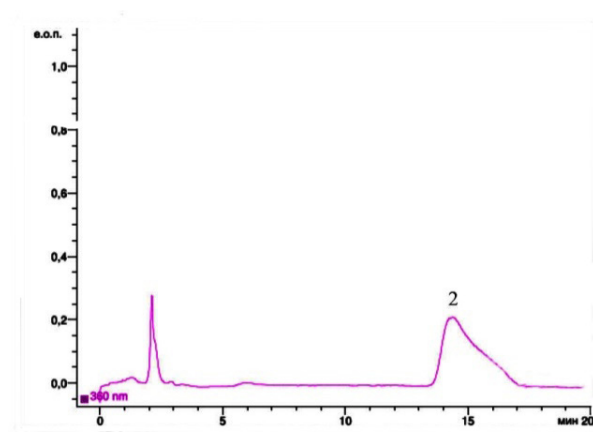


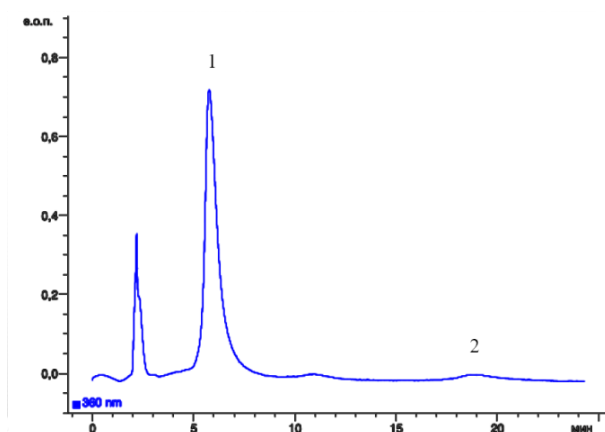
Рисунок 3 – График зависимости оптической плотности от концентрации мирицитрина в пробе и уравнение линейной регрессии



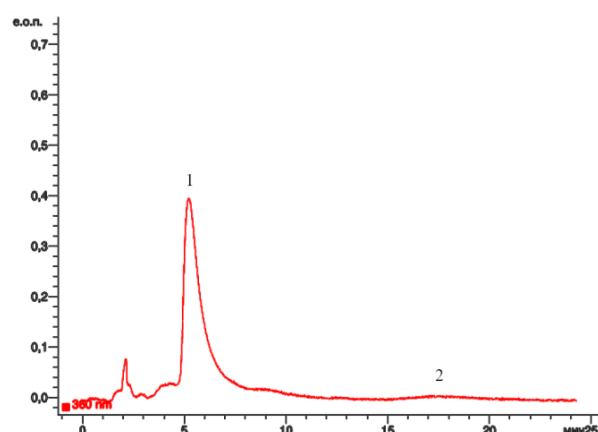
А



Б



В



Г

Рисунок 4 – ВЭЖХ-хроматограммы испытуемых растворов препаратов коры ореха черного и стандартных образцов

Примечания: А – ВЭЖХ-хроматограмма мирицитрина; Б – ВЭЖХ-хроматограмма мирицетина; В – ВЭЖХ-хроматограмма испытуемого раствора настойки коры ореха черного; Г – ВЭЖХ-хроматограмма испытуемого раствора сухого экстракта коры ореха черного. 1 – мирицитрин; 2 – мирицетин.

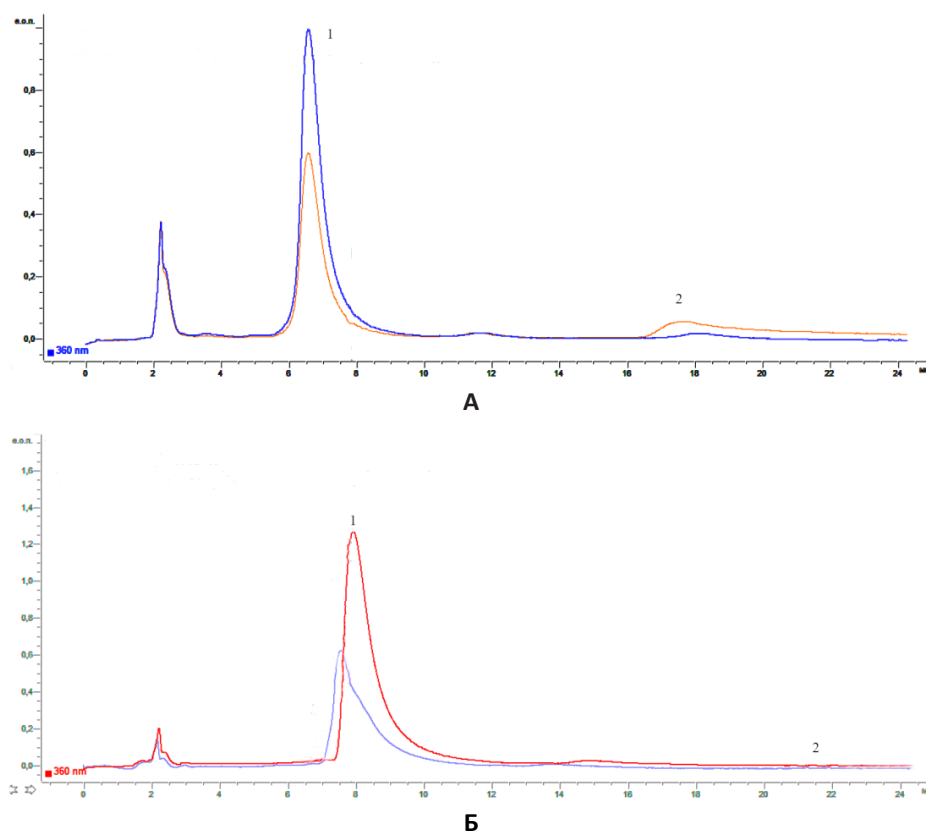


Рисунок 5 – ВЭЖХ-хроматограммы испытуемых растворов препаратов коры ореха черного с добавлением стандартного образца мирицитрина

Примечания: А – ВЭЖХ-хроматограмма испытуемого раствора настойки коры ореха черного с добавлением мирицитрина и мирицетина; Б – ВЭЖХ-хроматограмма испытуемого раствора сухого экстракта коры ореха черного с добавлением мирицитрина и мирицетина. 1 – мирицитрин; 2 – мирицетин.

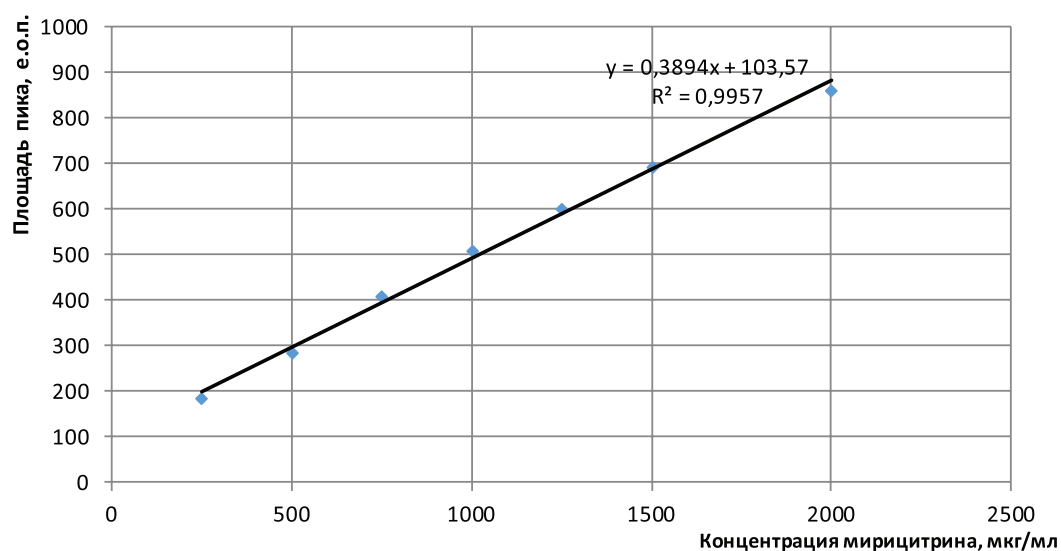


Рисунок 6 – График зависимости площади пика от концентрации мирицитрина в пробе и уравнение линейной регрессии.

Для оценки показателя промежуточной прецизионности производился расчет относительного стандартного отклонения, дисперсии, критерия Стьюдента и F-критерия Фишера (табл. 8). Оценку промежуточной прецизионности образцов настойки и сухого экстракта проводили на двух приборах марки «Милюхром-6». Для каждого образца проводились исследования в количестве одиннадцати экспериментов (табл. 8). Результаты расчета величины относительного стандартного отклонения не превышали 2%, ошибка единичного определения содержания мирицитрина в образцах настойки на «Милюхром-6₁» и «Милюхром-6₂» составила 8,45% и 13,87% соответственно; ошибка единичного определения содержания мирицитрина в образцах сухого экстракта составила 2,06% и 2,73% соответственно (табл. 8).

Расчет критерия Фишера позволяет утверждать, что средние результаты анализа образцов настойки и сухого экстракта на разных хроматографах статистически достоверны ($P=95\%$) и не отличаются друг от друга. Из таблицы 8 видно, что рассчитанное значение F-критерия Фишера при анализе настоек и сухого экстракта меньше табличной величины. Следовательно, дисперсии результатов анализа обоих химиков статистически эквивалентны (табл. 7). Таким образом, разработанная методика соответствует требованиям валидации по показателю промежуточной прецизионности.

Результаты оценки промежуточной прецизионности разработанной методики при анализе 11 проб

образцов настойки и сухого экстракта свидетельствуют об удовлетворительной воспроизводимости результатов анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных спектральных и хроматографических исследований свидетельствуют о целесообразности стандартизации препаратов коры ореха черного путем определения суммы флавоноидов в пересчете на мирицитрин с использованием метода УФ-спектрофотометрии при длине волны 416 нм; определения содержания доминирующего и диагностически значимого флавоноида – мирицитрина с использованием метода ВЭЖХ и детектированием на УФ-детекторе при длине волны 360 нм. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на мирицитрин в настойке и сухом экстракте коры ореха черного составляет $(0,84 \pm 0,07)\%$ и $(12,38 \pm 0,24)\%$ соответственно. Ошибка единичного определения суммы флавоноидов в настойке и сухом экстракте коры ореха черного с доверительной вероятностью 95% составляет $\pm 8,34\%$ и $\pm 2,10\%$ соответственно. Содержание мирицитрина в настойке и сухом экстракте коры ореха черного составляет $(0,42 \pm 0,06)\%$ и $(8,45 \pm 0,25)\%$ соответственно. Ошибка единичного определения суммы флавоноидов в настойке и сухом экстракте коры ореха черного с доверительной вероятностью 95% составляет $\pm 7,14\%$ и $\pm 2,96\%$ соответственно.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.А. Куркин – концепция и дизайн исследования, редактирование; Н.И. Зименкина – сбор и обработка материала, написание текста и составление списка литературы, статистическая обработка результатов измерения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н. Орех грецкий – перспективное лекарственное растение (обзор литературы) // Традиционная медицина: Российский фитотерапевтический съезд: сб. науч. тр. съезда 22–23 октября 2010 г. – 2010. – № 3 (22). – С. 118–123.
2. Беленовская Л.М., Буданцев А.Л. Нафтохиноны видов флоры России и их биологическая активность // Растительные ресурсы. – 2006. – Т. 42, № 4. – С. 108–141.
3. Tang L.L., Zhang M., Zhao X.L. Species distribution and community assembly rules of *Juglans mandshurica* in North China // Chinese J. Plant Ecology. – 2019. – Vol. 43, No. 9. – P. 753–761. DOI: 10.17521/cjpe.2018.0161.
4. Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н., Корочинский А.В., Корочинская В.В. Определение нафтохинонов в сырье и фитопрепарате ореха черного – *Juglans nigra* L. // Фармация. – 2013. – № 4. – С. 12–14.
5. Ильинская И.А. К систематике и филогении семейства *Juglandaceae* // Ботанический журнал. – 1990. – Т. 75, № 6. – С. 792–803.
6. Paudel P., Satyal P., Dosoky N.S., Maharjan S., Setzer W.N. *Juglans regia* and *J. nigra*, two trees important in traditional medicine: A comparison of leaf essential oil compositions and biological activities // Nat. Prod. Commun. – 2013. – Vol. 8, No.10. – P. 1481–1486.
7. Зименкина Н.И., Куркин В.А. Разработка подходов к стандартизации коры ореха черного // Разработка подходов к стандартизации коры ореха черного // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 131–136.
8. Аслонова И.Ж., Кароматов И.Д., Тураева Н.И. Химический состав грецкого ореха // Биология и интегративная медицина. – 2019. – № 10(38). – С. 77–83.
9. Пастушенкова А.Л. Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье с противомикробным действием как путь преодоления лекарственной

- устойчивости микроорганизмов к действию антибактериальных препаратов // Клиническая патофизиология. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 20–24.
10. Тушканова О.В., Бойко И.Е. Исследование антибиотической активности юглона, выделенного из околоплодника *Juglans nigra* L. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 1(18). – С. 126–129.
 11. Кикалишвили Б.Ю., Гораслидзе Н.С., Сулаквелидзе Ц.П. Липиды семян грецкого ореха (*Juglans regia* L.) // Web of Scholar. – 2018. – Т. 3, № 6(24). – С. 35–37. DOI: 10.31435/rsglobal_wos/12062018/5765.
 12. Alshatwi A.A., Hasan T.N., Shafi G., Syed N.A., Al-Assaf A.H., Alamri M.S., Al-Khalifa A.S. Validation of the antiproliferative effects of organic extracts from the green husk of *Juglans regia* L. on PC-3 human prostate cancer cells by assessment of apoptosis-related genes // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2012 – Vol. 2012. – Article ID 103026. DOI: 10.1155/2012/103026.
 13. Croitoru A., Fica D., Craciun L. Evaluation and exploitation of bioactive compounds of walnut, *Juglans regia* // Current Pharmaceutical Design. – 2019. – Vol. 25, No. 2. – P. 119–131. DOI: 10.2174/1381612825666190329150825.
 14. Feng S., Fang H., Liu X. Genome-wide identification and characterization of long non-coding RNAs conferring resistance to *Colletotrichum gloeosporioides* in walnut (*Juglans regia*) // BMC Genomics. – 2021. – Vol. 22, No.1. – P. 15. DOI: 10.1186/s12864-020-07310-6.
 15. Дайронас Ж. В., Верниковский В.В. Основные фармакологические свойства извлечений из сырья рода *Juglans* // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 707–710. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14177.
 16. Корочинский А.В., Дайронас Ж.В., Верниковский В.В. Актуальные аспекты медицинского применения ореха черного – *Juglans nigra* L. (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 21–28. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-21-28.
 17. Sharma, P., Verma P.K., Pankaj N.K. Neuroprotective potential of hydroethanolic hull extract of *Juglans regia* L. on isoprenaline induced oxidative damage in brain of Wistar rats // Toxicology Reports. – 2021. – Vol. 8. – P. 223–229. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.01.006.
 18. Железникова А.С. Изучение флавоноидов в листьях некоторых видов рода *Juglans*, интродуцированных в условиях Самарской области // Материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием Аспирантские чтения – 2013: «Молодые учёные в медицине». – 2013. – С. 274–277.
 19. Пастушенкова А.Л. Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье с противомикробным действием как путь преодоления лекарственной устойчивости микроорганизмов к действию антибактериальных препаратов // Клиническая патофизиология. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 20–24.
 20. Caballero E., Soto C., Jara J. Thermal stability data of juglone from extracts of walnut (*Juglans regia*) green husk, and technologies used to concentrate juglone // Data in Brief. – 2019. – Vol. 25. – Art. No. 104081. DOI: 10.1016/j.dib.2019.104081.
 21. Ebrahimia I., Gashti M.P. Extraction of juglone from *Pterocarya fraxinifolia* leaves for dyeing, anti-fungal finishing, and solar UV protection of wool // Coloration Technology. – 2015. – Vol. 131, No. 6. – P. 451–457. DOI: 10.1111/cote.12180.
 22. Gholizadeh J., Sadeghipour H.R., Abdolzadeh A. Bud break accompanies with the enhanced activities of hemicellulase and pectinase and the mobilization of cell wall thickenings in Persian walnut bud scales // Trees – Structure and Function. – 2021. DOI: 10.1007/s00468-021-02122-x.
 23. Lin Y., Liang J., Peng X., Ruan H. Phenolic constituents from the fresh pericarps of *Juglans sigillata* // Nat. Prod. Res. – 2021. – Vol. 35, No.8. – P. 1242–1248. DOI: 10.1080/14786419.2019.1644631.
 24. Bandele O.J., Clawson S.J., Osheroff N. Dietary polyphenols as topoisomerase II poisons: B ring and C ring substituents determine the mechanism of enzyme-mediated DNA cleavage enhancement // Chem. Res. Toxicol. – 2008. – Vol. 21, No.6. – P. 1253–1260. DOI:10.1021/tx8000785.
 25. Constantinou A., Mehta R., Runyan C., Rao K., Vaughan A., Moon R. Flavonoids as DNA topoisomerase antagonists and poisons: structure-activity relationships // Journal of Natural Products. – 1995. – Vol. 58, No.2. – P. 217–225. DOI: 10.1021/np50116a009.
 26. Kumamoto T., Fujii M., Hou D.X. Myricetin directly targets JAK1 to inhibit cell transformation // Cancer Lett. – 2009. – Vol. 275, No.1. – P. 17–26. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.09.027.
 27. Geng S., Ning D., Ma. T. Comprehensive Analysis of the Components of Walnut Kernel (*Juglans regia* L.) in China // Journal of Food Quality. – 2021. – Vol. 2021. – P. 9302181. DOI: 10.1155/2021/9302181.
 28. Дайронас, Ж.В., Зилфикаров И.Н., Верниковский В.В. Разработка и стандартизация лекарственных растительных препаратов из листьев ореха грецкого // Сборник научных трудов Государственного Никитского ботанического сада. – 2018. – Т. 146. – С. 153–158. DOI: 10.25684/NBG.scbook.146.2018.23.
 29. Zhou Y., Yang B., Jiang Y., Liu Z., Liu Y., Wang X., Kuang H. Studies on cytotoxic activity against HepG-2 cells of naphthoquinones from green walnut husks of *Juglans mandshurica* Maxim // Molecules. – 2015. – Vol. 20, No. 9. – P. 15572–15588. DOI: 10.3390/molecules200915572.
 30. Ji L., Khan A., Yang L. Seasonal variation of diversity and co-occurrence patterns of arbuscular mycorrhizal fungal communities in mixed broadleaf-conifer forests // Applied Soil Ecology. – 2021. – Vol. 158. – Art. No. 103782. DOI: 10.1016/j.apsoil.2020.103782.
 31. Regueiro J., Sánchez-González C., Vallverdú-Queralt A., Simal-Gándara J., Lamuela-Raventós R., Izquierdo-Pulido M. Comprehensive identification of walnut polyphenols by liquid chromatography coupled to linear ion trap-Orbitrap mass spectrometry // Food Chem. – 2014. – No.152. – P. 340–348. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.11.158.

АВТОРЫ

Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7513-9352. E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Зименкина Наталья Игоревна – аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1334-6046. E-mail: n.i.zimenkina@samsmu.ru

УДК 615.322:543.645.9



ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛЯ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ ВИДОВ РОДА ГОРЕЦ (*PERSICARIA* MILL.)

А.С. Чистякова, А.А. Гудкова, А.И. Сливкин, Е.Е. Чупандина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации
394018, Россия, г. Воронеж, Университетская пл., д. 1

E-mail: anna081189@yandex.ru

Получена 03.04.2020

После рецензирования 22.11.2021

Принята к печати 06.12.2021

Виды рода горец (*Persicaria* Mill. (L.), относящиеся к семейству гречишных (*Polygonaceae* Juss.), широко распространены на территории России, являются сорняками. Основными компонентами химического состава травы видов рода горец являются флавоноидные гликозиды (рутин, авикулярин, гиперозид и др.). Данных, касающихся сравнительного изучения органических кислот в траве представителей рода горец, в доступной литературе не обнаружено.

Цель. Сравнительное изучение качественного и количественного состава органических кислот видов рода горец (*Persicaria* Mill. (L.), произрастающих в Воронежской области.

Материалы и методы. Объектами исследования служили высушенные образцы травы видов рода горец. Все виды были заготовлены в Воронежской области во время цветения. Количественное содержание аскорбиновой кислоты и суммы органических кислот в пересчете на яблочную (гидроксипропановую) кислоту проводили согласно титриметрических методик, рекомендованных Государственной Фармакопеей Российской Федерации XIV изд. Изучение качественного состава профиля органических кислот и оценку их количественного содержания в траве изучаемых объектов проводили методом капиллярного электрофореза (Капель, СПб, Россия).

Результаты. С помощью фармакопейных титриметрических методик выявлено, что наибольшее содержание суммы органических кислот характерно для травы горца почечуйного (5,60%), наименьшее для травы горца войлочного (4,03%). Аскорбиновой кислотой наиболее богаты горцы почечуйный и перечный (0,17% и 0,15% соответственно). При использовании метода капиллярного электрофореза был установлен состав суммы органических кислот изучаемых растений, представленный щавелевой, муравьиной, лимонной, яблочной, янтарной, пропионовой, молочной, бензойной и другими кислотами.

Заключение. Проведено исследование органических кислот видов рода горец. Установлено, что содержание суммы органических кислот в пересчете на яблочную кислоту и количество аскорбиновой кислоты в изучаемых видах сходно. Методом капиллярного электрофореза изучен полный состав органических кислот и установлено количественное содержание каждого компонента. Выявлено преобладание щавелевой, муравьиной и яблочной кислот во всех изучаемых видах рода горец.

Ключевые слова: род горец; *Persicaria*; лекарственное растительное сырье; органические кислоты; капиллярный электрофорез; титриметрия

Список сокращений: АСК – Аскорбиновая кислота; ГФ – Государственная фармакопея; ОК – органические кислоты; ОФС – общая фармакопейная статья; ФС – фармакопейная статья; БАВ – биологически активные вещества.

STUDY OF ORGANIC ACIDS PROFILE OF GENUS *PERSICARIA* MILL SPECIES

A.S. Chistyakova, A.A. Gudkova, A.I. Slivkin, E.E. Chupandina

Voronezh State University,
1, Universitetskaya Sq., Voronezh, Russia, 394018

E-mail: anna081189@yandex.ru

Received 03 April 2020

After peer review 22 Nov 2021

Accepted 06 Dec 2021

Для цитирования: А.С. Чистякова, А.А. Гудкова, А.И. Сливкин, Е.Е. Чупандина. Изучение профиля органических кислот видов рода горец (*Persicaria* Mill.). *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):44-54. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-44-54

© А.С. Чистякова, А.А. Гудкова, А.И. Сливкин, Е.Е. Чупандина, 2022

For citation: A.S. Chistyakova, A.A. Gudkova, A.I. Slivkin, E.E. Chupandina. Study of organic acids profile of genus *Persicaria* Mill species. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):44-54. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-44-54

The genus *Persicaria* Mill. species belonging to the buckwheat family (*Polygonaceae* Juss.) and widespread in Russia, are weeds. The chemical composition's main components of the genus *Persicaria* Mill. species, are flavonoid glycosides (rutin, avicularin, hyperoside, etc.). The data concerning a comparative study of the organic acids in the herb representatives of genus *Persicaria* Mill., have not been detected in the available literature.

The aim of the research is a comparative study of the organic acids qualitative and quantitative composition in the genus *Persicaria* Mill. species growing in the Voronezh region.

Materials and methods. The objects of the study were dried herb samples of the genus *Persicaria* Mill. species. All the species were harvested in the Voronezh region during the blooming period. The quantitative content of ascorbic acid and the amount of organic acids in terms of malic (hydroxy-succinic) acid was carried out according to the titrimetric methods of the Russian Federation State Pharmacopeia, the XIVth ed. The study of the qualitative composition of the organic acids profile and their quantitative content assessment in the studied objects, the herbs, was carried out by the method of capillary electrophoresis ("Kapel", St. Petersburg, Russia).

Results. With the help of pharmacopoeial titrimetric methods, it was established that the highest content of the organic acids total amount is characteristic of the *Persicaria maculosa* Mill. herb (5,60%), the lowest one – of the *Persicaria tomentosa* (Schrunk) E. P. Bicknell herb (4.03%). *Persicaria maculosa* S. F. Gray and *Persicaria hydropiper* (L.) Delarbre are the richest in ascorbic acid (0.17% and 0.15%, respectively). Using the method of capillary electrophoresis, the composition of the total amount of the studied organic acids has been established. It is represented by oxalic, formic, citric, malic, wine, propionic, lactic, benzoic and other acids.

Conclusion. The study of the organic acids of the genus *Persicaria* Mill. species has been carried out. It has been established that in the studied species, the organic acids total amount in terms of malic acid and the amount of ascorbic acid are similar. By the method of capillary electrophoresis, a complete composition of organic acids has been studied, and the quantitative content of each component has been established. In all the studied *Persicaria* Mill. species, the predominance of oxalic, formic and malic acids has been revealed.

Keywords: genus *Persicaria*; *Persicaria*; medicinal herbal raw materials; organic acids; capillary electrophoresis; titrimetry

Abbreviations: AsA – ascorbic acid; SP – State Pharmacopoeia; OAs – organic acids; GPM – General Pharmacopoeia Monograph; PM – Pharmacopoeial Monograph; BASs – biologically active substances.

ВВЕДЕНИЕ

Органические кислоты (ОК) растений являются активными метаболитами [1], участвуют в синтезе аминокислот [2], детоксикации тяжелых металлов в растениях [2, 3]. Такие ОК, как аскорбиновая кислота (АсК или витамин С), лимонная, яблочная важны для нормальной жизнедеятельности организма человека [4–6], принимают участие в обменных процессах, регулируют деятельность пищеварительной системы, обладают бактерицидным [1], антиоксидантным действием, способствуют уменьшению воспалительной реакции, ускорению регенерации тканей [7–10], активируют клеточное дыхание, синтез белков [4, 5].

Столь широкий спектр фармакологической активности объясняет интерес российских и зарубежных авторов к изучению качественного и количественного содержания ОК в растениях [1, 14–16]. Однако, несмотря на весомый список положительных эффектов ОК, существуют и негативные. Так, ученые Д.О. Боков и соавт. [17] отмечают, что высокое содержание щавелевой кислоты в рационе человека может приводить к развитию мочекаменной болезни, вызванной метаболическими нарушениями (важнейшим фактором является нарушение кислотно-щелочного баланса). Щавелевая кислота, попадающая в мочу, образует соединения с ионами кальция, что приводит к формированию кристаллов-оксалатов.

Виды рода горец (*Persicaria* Mill.), относящиеся к семейству гречишных (*Polygonaceae* Juss.), являются перспективными объектами для изучения. Согласно последним данным международной информацион-

ной базы «The Plant List»¹, род горец включает около 66 видов, которые широко распространены в обоих полушариях. Изучению систематики и количественного состава видов рода посвящены многочисленные работы (S. Hassannejad и соавт.; Г.И. Высочина; Ф.А. Вагабова и соавт.) [18–20], и часть из них затрагивала вопросы хемосистематики видов, базирясь на изучении флавоноидного состава. На основании данных исследований виды рода горец были разделены на 4 ряда *Persicariaeformes* Kom., *Hydropiperiformes* Kom., *Lapathiiformes* Worosh., *Amphibiae* Kom. Однако, учитывая особенности видов рода, которые, произрастая на одной территории, могут скрещиваться между собой, образуя разнообразные полиморфные формы, среди ученых до сих пор существуют разногласия относительно самостоятельности существования некоторых видов (например, в ряду *Lapathiiformes* под сомнением находится вероятность вынесения горца войлочного в отдельный вид).

К использованию в официальной медицине разрешены горец перечный и горец почечуйный, которые включены в Государственную Фармакопею Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV изд.)² и рекомендованы к использованию в качестве кровоостанавливающих средств. Другие представители рода считаются примесными растениями

¹ The Plant List. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://http://www.theplantlist.org>.

² Государственная фармакопея Российской Федерации в 4 т. – 14-е изд. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopeia.php>.

и не подлежат заготовке в качестве лекарственного растительного сырья. Однако, в результате оценки их фармакологической активности, установлены противовоспалительный, антиоксидантный и мембранопротекторные эффекты [21]. Принято считать, что основными компонентами химического состава травы видов рода горец являются флавоноидные гликозиды (рутин, авикулярин, гиперозид, гликозиды кемпферола, кверцетина и др.) [18, 19, 22–24], дубильные вещества, филлохинон [25], соли кальция [26]. Данных, касающихся сравнительного изучения качественного состава и количественного содержания ОК в траве представителей рода горец, в доступной литературе не обнаружено.

ЦЕЛЬ. Сравнительное изучение качественного и количественного состава ОК видов рода горец (*Persicaria* Mill.), произрастающих на территории Воронежской области.

Экспериментальная часть данной работы направлена на решение двух задач. Во-первых, исследования, направленные на оценку количественного содержания суммы органических кислот в пересчете на яблочную, а также АсК в растениях рода горец общедоступными фармакопейными методами (титриметрия). Вторая задача посвящена детальному изучению качественного состава и количественного содержания органических кислот с помощью современного метода анализа (капиллярный электрофорез).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сырье

Объектами исследования служили самостоятельно заготовленные на территории Воронежской области образцы высушенной травы горца почечуйного (*Persicaria maculosa* S.F. Gray), горца щавелелистного (*Persicaria lapathifolia* (L.) Delarbre), место сбора перечисленных видов – поселок Углынец, (30 км к северо-востоку от г. Воронежа); горца войлочного (*Persicaria tomentosa* (Schrank) E.P. Bicknell), собран в Ботаническом саду имени Козо-Полянского, в черте г. Воронеж; горца перечного (*Persicaria hydropiper* (L.) Delarbre), горца малого (*Persicaria minor* (Huds.) Opiz), произрастающих в поселке Рыбачьем (в черте г. Воронежа); горца земноводного двух форм, наземной (*Persicaria amphibia* var. *terrestris* (Leyss.) Munshi & Javeid) и водной (*Persicaria amphibia* (L.) Delarbre), заготовлены в прибрежной зоне реки Воронеж (70 км к северо-востоку от г. Воронежа). Изучаемые виды заготавливали ежегодно с одного и того же места произрастания в течение 2016–2018 гг. Объекты подвергали высушиванию воздушно-теневым способом. Идентификацию изучаемых видов проводили с использованием гербарных образцов и определителей растений кафедры ботаники и микологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ.

Микроскопические исследования

Изучение микроскопических признаков изучаемых видов проводили согласно ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ГФ РФ XIV изд.³ на микроскопе «Биомед 6» при увеличении $\times 100$. Визуализация диагностических признаков проводилась с помощью цифровой видеокамеры «Levenhuk» C310 NG (КНР).

Количественное определение

Содержание АсК и суммы органических ОК в пересчете на яблочную кислоту проводили согласно титриметрических методик ФС.2.5.0106.18 ГФ РФ XIV изд. «Шиповника плоды» и ФС.2.5.0093.18 ГФ РФ XIV изд. «Рябины обыкновенной плоды»⁴.

Анализ количественного содержания отдельных органических кислот проводили методом капиллярного электрофореза («Капель», Россия). Условия разделения: фосфатный буфер. Капилляр: $L_{эфф}/L_{общ} = 40/50$ см, ID = 50 мкм. Ввод пробы: 300 мбар·с. Напряжение: –17 кВ. Температура: +20°C. Детектирование: 190 нм, косвенное⁵ [5, 27].

Реактивы

В работе использовали реактивы марки х.ч. и ч.д.а. (ЗАО «Вектон», Россия). Расчет всех количественных характеристик проводился в пересчете на абсолютно сухое растительное сырье.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы фармакопейными титриметрическими методами в изучаемых видах рода горец было определено содержание АсК и суммы ОК в пересчете на яблочную кислоту. Полученные результаты отражены в таблице 1.

Было установлено, что среди изученных в работе видов, горец почечуйный и горец перечный содержат большее количество АсК ($0,17 \pm 0,01$ и $0,15 \pm 0,01\%$ соответственно). Наименьшее содержание АсК характерно для травы горца войлочного и наземной формы горца земноводного ($0,07 \pm 0,006$ и $0,08 \pm 0,005\%$ соответственно). Суточное потребление АсК, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)⁶, составляет 60–80 мг/сутки ($0,06$ – $0,08$ г/сутки). Учитывая полученные данные по содержанию АсК в изучаемых растениях, они могут служить дополнительными источниками данного соединения, что необходимо учитывать при получении лекарственных растительных препаратов на их основе.

³ Там же.

⁴ Там же.

⁵ Комарова Н.В., Каменцев Я.С. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза Капель. – СПб: Веда, 2006. – 213 с.

⁶ Справочник MSD Профессиональная версия. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.msdmanuals.com/ru-ru/профессиональный/multimedia/table/v2089460_ru.

Таблица 1 – Содержание аскорбиновой кислоты и суммы ОК в пересчете на яблочную кислоту (P>95%, n=7)

Показатель	Ряд <i>Persicariaeformes</i>	Ряд <i>Lapathiiformes</i>		Ряд <i>Hydropiperiformes</i>		Ряд <i>Amphibiae</i>	
	Горец почечуйный	Горец войлочный	Горец щавеле-лиственный	Горец перечный	Горец малый	Горец земноводный (наземная форма)	Горец земноводный (водная форма)
Аскорбиновая кислота, %	0,170±0,010	0,070±0,006	0,110±0,007	0,150±0,010	0,100±0,010	0,080±0,005	0,110±0,010
Сумма органических кислот, в пересчете на яблочную, %	5,60±0,20	4,03±0,12	5,47±0,30	5,16±0,20	4,47±0,16	5,28±0,18	4,73±0,11

Таблица 2 – Содержание органических кислот в видах рода горец (P>95%, n=3)

Объект исследования	Ряд <i>Persicariaeformes</i>	Ряд <i>Lapathiiformes</i>		Ряд <i>Hydropiperiformes</i>		Ряд <i>Amphibiae</i>	
	Горец почечуйный	Горец щавеле-лиственный	Горец войлочный	Горец перечный	Горец малый	Горец земноводный (наземная форма)	Горец земноводный (водная форма)
Органические кислоты, %							
щавелевая	3,36±0,06	0,35±0,02	1,70±0,03	7,36±0,14	2,13±0,04	1,19±0,02	0,48±0,004
муравьиная	< 0,15	2,84±0,03	< 0,15	4,71±0,09	4,47±0,08	6,69±0,12	< 0,15
фумаровая	< 0,005	0,014±0,002	0,023±0,0001	0,017±0,0001	< 0,005	< 0,005	0,008±0,0002
янтарная	< 0,05	< 0,05	< 0,15	< 0,05	< 0,05	0,067±0,001	< 0,05
яблочная	0,130±0,003	0,044±0,001	0,062±0,0001	0,055±0,0001	0,073±0,0002	0,28±0,005	0,66±0,01
лимонная	0,07±0,001	0,28±0,005	0,20±0,004	0,25±0,005	0,12±0,002	0,20±0,002	0,72±0,01
пропионовая	< 0,15	0,22±0,004	0,16±0,002	0,17±0,002	0,03±0,0001	0,16±0,003	< 0,15
молочная	< 0,12	< 0,12	< 0,12	< 0,12	0,29±0,006	< 0,12	< 0,12
бензойная	0,006±0,0001	0,03±0,0001	< 0,005	0,02±0,0005	0,007±0,0001	0,008±0,0001	< 0,005
сорбиновая	< 0,025	0,12±0,002	< 0,025	< 0,025	0,04±0,0008	< 0,025	< 0,025
винная	< 0,005	0,50±0,005	0,46±0,003	0,76±0,007	0,50±0,004	2,15±0,043	1,79±0,035
уксусная	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Сумма	3,56±0,07	4,47±0,09	2,61±0,05	13,42±0,27	7,66±0,15	10,77±0,21	3,66±0,08

Таблица 3 – Определение зависимости содержания щавелевой кислоты от частоты встречаемости и размера друз оксалата кальция

Объект исследования	Ряд <i>Persicariaeformes</i>	Ряд <i>Lapathiiformes</i>		Ряд <i>Hydropiperiformes</i>		Ряд <i>Amphibiae</i>	
	Горец почечуйный	Горец щавеле-лиственный	Горец войлочный	Горец перечный	Горец малый	Горец земноводный (наземная форма)	Горец земноводный (водная форма)
Изучаемый параметр							
Содержание щавелевой кислоты, %	3,36±0,07	0,35±0,08	1,70±0,03	7,36±0,15	2,13±0,04	1,19±0,02	0,48±0,004
Частота встречаемости, штук (1 мм ²)	70±20	120±45	200±30	130±25	150±20	140±30	–
Диаметр друз, мкм	11,6–41,9	11,5–34,9	49,0–81,5	9,3–23,3	11,5–69,9	11,6–34,9	–

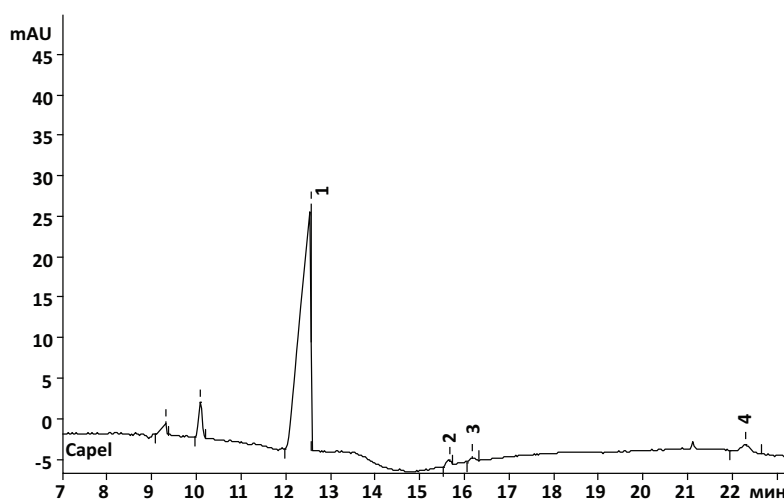


Рисунок 1 – Электрофореграмма органических кислот травы горца почечуйного

Примечание: 1 – щавелевая кислота; 2 – яблочная кислота; 3 – лимонная кислота, 4 – бензойная кислота.

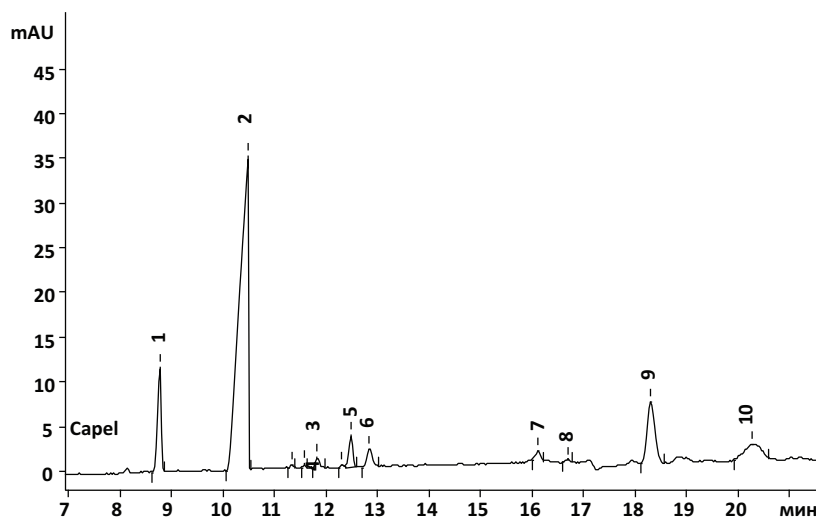


Рисунок 2 – Электрофореграмма органических кислот травы горца щавелелистного

Примечание: 1 – щавелевая, 2 – муравьиная, 3 – фумаровая, 4 – яблочная, 5 – винная, 6 – лимонная, 7 – пропионовая, 8 – молочная, 9 – бензойная, 10 – сорбиновая.

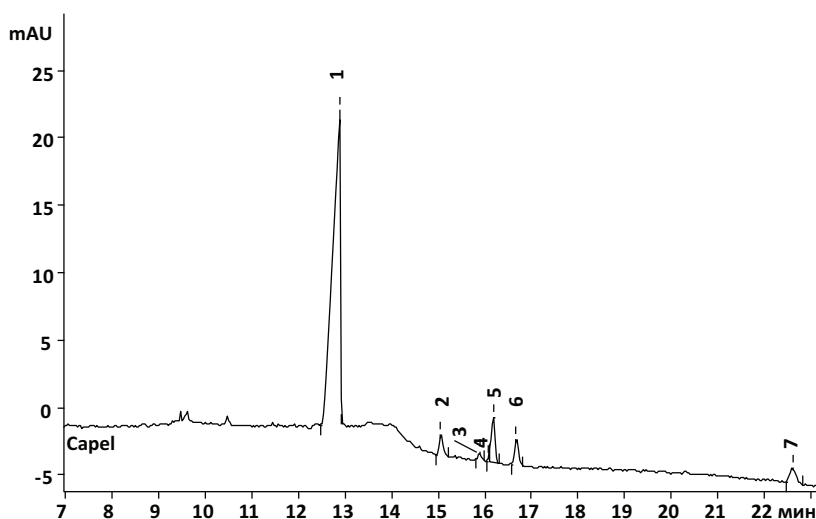


Рисунок 3 – Электрофореграмма органических кислот травы горца войлочного

Примечание: 1 – щавелевая, 2 – фумаровая, 3 – янтарная, 4 – яблочная, 5 – винная, 6 – лимонная, 7 – бензойная.

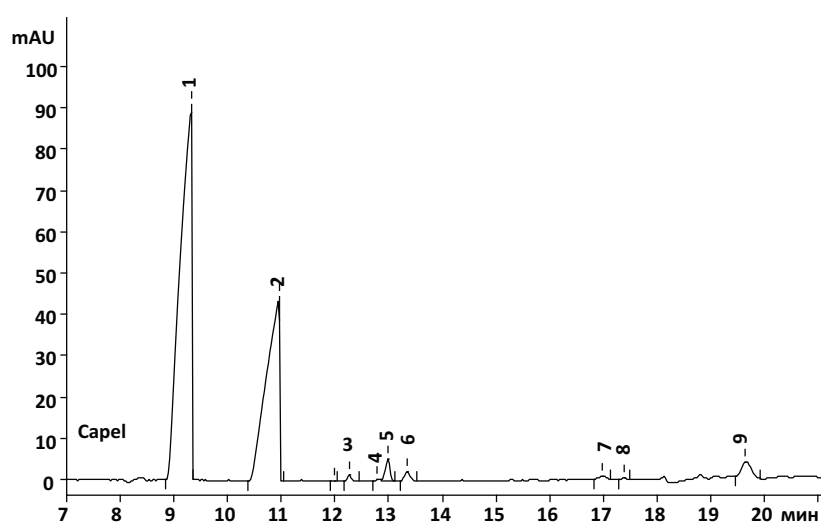


Рисунок 4 – Электрофореграмма органических кислот травы горца перечного

Примечание: 1 – щавелевая, 2 – муравьиная, 3 – фумаровая, 4 – яблочная, 5 – винная, 6 – лимонная, 7 – пропионовая, 8 – молочная, 9 – бензойная.

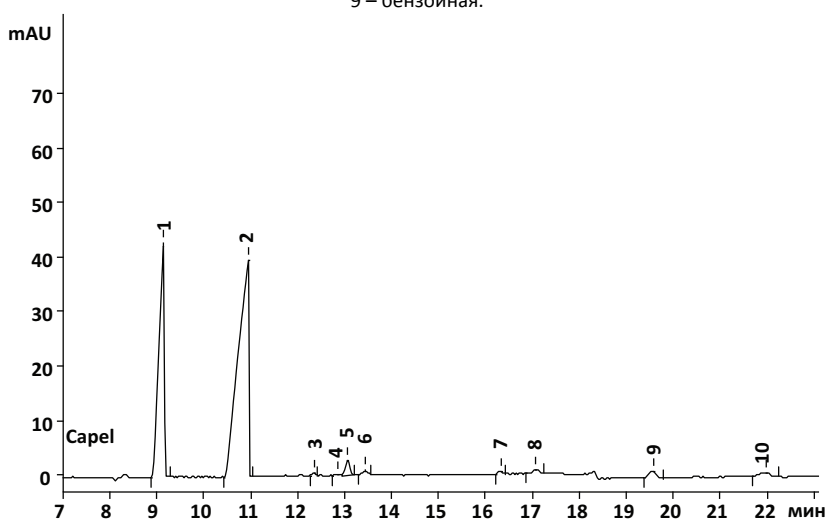


Рисунок 5 – Электрофореграмма органических кислот травы горца малого

Примечание: 1 – щавелевая, 2 – муравьиная, 3 – фумаровая, 4 – яблочная, 5 – винная, 6 – лимонная, 7 – пропионовая, 8 – молочная, 9 – бензойная, 10 – сорбиновая.

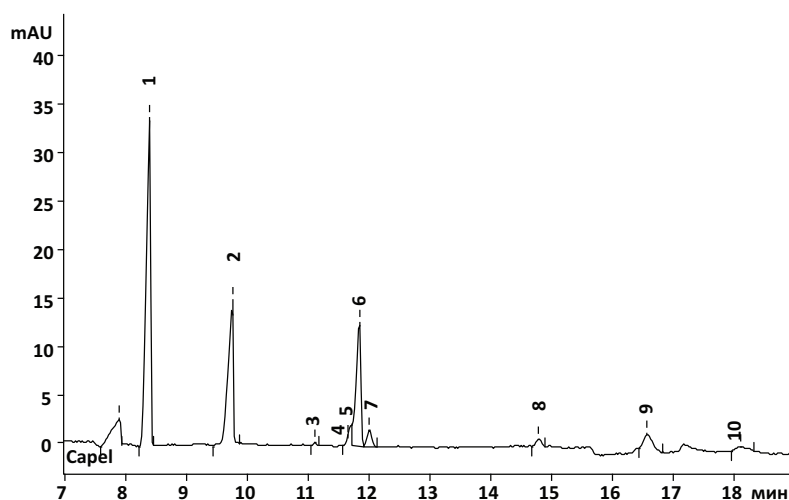


Рисунок 6 – Электрофореграмма органических кислот травы горца земноводного наземной формы

Примечание: 1 – щавелевая, 2 – муравьиная, 3 – фумаровая, 4 – янтарная, 5 – яблочная, 6 – винная, 7 – лимонная, 8 – пропионовая, 9 – бензойная, 10 – сорбиновая.

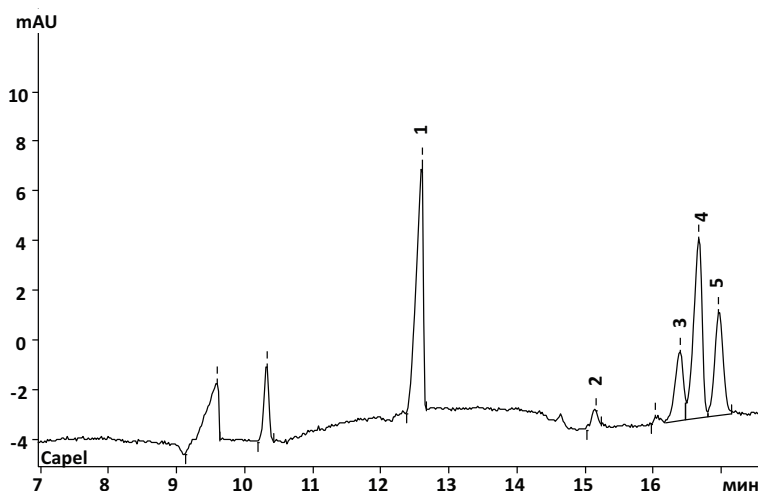


Рисунок 7 – Электрофореграмма органических кислот травы горца земноводного водной формы

Примечание: 1 – щавелевая, 2 – фумаровая, 3 – яблочная, 4 – винная, 5 – лимонная.

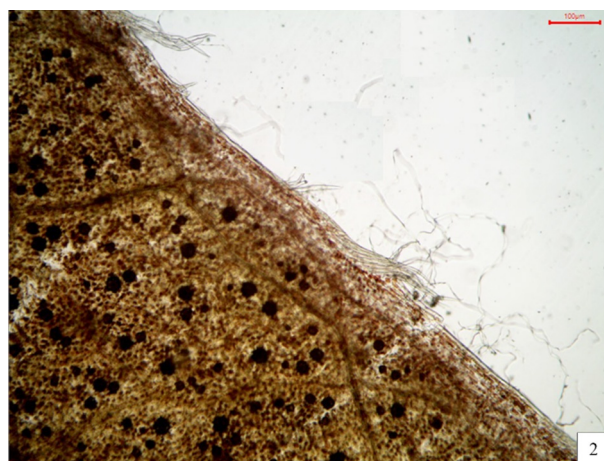


Рисунок 8 – Друзы оксалата кальция на микропрепаратах листа горца почечуйного (1) и горца войлочного (2)

Анализируя суммарное количество ОК в пересчете на яблочную кислоту в изучаемых видах горца, выявлено, что большее их содержание наблюдается в траве горца почечуйного и горца щавелелистного. В траве горца перечного данный показатель на 13% выше ($5,16 \pm 0,20\%$), чем в горце малом ($4,47 \pm 0,16\%$), который является основной примесью при заготовке растительного сырья горца перечного. Различие в количественном содержании как суммы ОК, так и содержании АсК, наблюдается в пределах двух форм одного вида горца земноводного: в наземной форме количество АсК на 27% меньше ($0,08 \pm 0,005\%$), а суммы ОК на 10% больше ($5,28 \pm 0,18$), чем в водной форме ($4,73 \pm 0,11$).

Исследование ОК и АсК в растительном сырье фармакопейными методами имеет ряд недостатков, в частности, яблочная кислота, на которую рекомендуется проводить пересчет содержания суммы ОК, не всегда присутствует в сырье в преобладающем ко-

личестве, может содержаться в свободном виде и в виде калиевых и кальциевых солей. Фармакопейный метод не позволяет установить качественный состав ОК, присутствующих в растительном сырье как в свободном виде, так и в виде солей [5, 14, 28].

Одним из методов, наиболее часто применяемых в анализе растений на наличие ОК, является капиллярный электрофорез, сочетающий в себе простоту, экспрессность, надежность и низкое потребление ресурсов по сравнению с хроматографическими методами анализа [1, 5, 28–32]. Следующим этапом работы являлось изучение полного состава ОК (как в свободной форме, так и в виде солей) методом капиллярного электрофореза. При этом в изучаемых видах горца были идентифицированы щавелевая, муравьиная, фумаровая, янтарная, яблочная, лимонная, пропионовая, молочная, бензойная, сорбиновая, винная, уксусная кислоты и определено их количественное содержание. Полученные данные

приведены в таблице 2, электрофореграммы представлены на рисунках 1–7.

Проводя анализ полученных в ходе исследования данных, необходимо отметить, что, несмотря на близкородственность видов рода горец, наблюдается неоднородность в качественном и количественном составе ОК изучаемых растений. Оценивая картину профилей ОК изучаемых видов, в соответствии с их разделением на ряды, видны яркие отличия ряда *Persicariaeformes* от других. В частности, в траве горца почечуйного достоверно было идентифицировано четыре ОК (щавелевая, яблочная, лимонная, бензойная). В пределах ряда *Lapathiiformes* нужно отметить различия в составе ОК между близкими видами: в траве горца щавелелистного – 9 (щавелевая, муравьиная, фумаровая, яблочная, лимонная, пропионовая, бензойная, сорбиновая, винная), в траве горца войлочного – 6 (щавелевая, фумаровая, яблочная, лимонная, пропионовая, винная). Та же ситуация наблюдается и для видов ряда *Hydropiperiformes*: в траве горца перечного – 8 (щавелевая, муравьиная, фумаровая, яблочная, лимонная, пропионовая, бензойная, винная), в траве горца малого – 9 (щавелевая, муравьиная, яблочная, лимонная, пропионовая, молочная, бензойная, сорбиновая, винная). В рамках ряда *Amphibiae*, в траве наземной формы горца земноводного – 8 (щавелевая, муравьиная, янтарная, яблочная, лимонная, пропионовая, бензойная, винная), в траве водной формы горца земноводного – 5 (щавелевая, фумаровая, яблочная, лимонная, винная). Подобное различие в картинах профиля ОК, наблюдаемое для двух форм одного вида, объяснимо влиянием адаптивного механизма и среды обитания растений на синтез биологически активных веществ (БАВ). Также, анализируя данные таблицы 2, можно отметить схожесть в качественном составе ОК травы горца перечного и наземной формы горца земноводного, что дает возможность предполагать генетическое родство этих видов.

Суммарное содержание ОК, определенное методом капиллярного электрофореза, характерно для травы горца перечного (13,42%), наземной формы горца земноводного (10,77%) и горца малого (7,66%).

Главной ОК в составе травы горцев почечуйного, перечного и войлочного является щавелевая кислота. Для травы горца почечуйного содержание щавелевой кислоты составило 94% от суммы ОК, для горца войлочного – 65%, для горца перечного – 55%. Одной из форм, в которых щавелевая кислота может встречаться в растениях, можно выделить кристаллические включения. Одной из особенностей представителей семейства гречишных, а именно рода горец, является наличие довольно крупных и многочисленных друз оксалата кальция, которые в большом количестве находятся в идиобластах в мезофилле листьев, вдоль проводящих пучков стебля, около основания лепестков венчика. Помимо

определения качественного состава и количественного содержания ОК в изучаемых видах, было проанализировано наличие связи между количественным содержанием щавелевой кислоты, частотой встречаемости и размерами друз оксалата кальция, выявленными в результате микроскопического анализа изучаемых объектов. На рисунке 8 в качестве примера приведена картина микроскопического строения листа горца почечуйного (1) и горца войлочного (2), где отчетливо заметно присутствие большого количества друз оксалата кальция на листе горца войлочного.

В таблице 3 приведены результаты подсчета частоты встречаемости друз оксалата кальция и определения их диаметра с помощью окуляр – микрометра Levenchuk (КНР). Наибольшее содержание щавелевой кислоты характерно для горца перечного, при этом диаметр друз по сравнению с остальными объектами, наименьший (9,3–23,3 мкм) при средней частоте встречаемости (130 ± 25 шт/мм²). Наибольшее количество друз крупного диаметра наблюдается для горца войлочного (200 ± 30 шт/мм²), однако содержание щавелевой кислоты в сырье невысокое ($1,7 \pm 0,03\%$). В водной форме горца земноводного с помощью микроскопического метода анализа друзы оксалата кальция обнаружены не были, количество щавелевой кислоты, установленное методом капиллярного электрофореза, не высокое ($0,48 \pm 0,004\%$). Полученные результаты показывают, что зависимости между содержанием щавелевой кислоты, частотой встречаемости и размером друз оксалата кальция выявлено не было. Щавелевая кислота в изучаемых объектах содержится в основном в свободном виде и лишь незначительная ее часть – в виде солей кальция и др. соединений.

Для видов горца щавелелистного, малого и наземной формы горца земноводного характерно преобладающее количество муравьиной кислоты. Среди исследуемых видов более высокое содержание муравьиной кислоты (6,69%) характерно для наземной формы горца земноводного, что составляет 62% от суммы ОК. В горце перечном и горце малом содержание муравьиной кислоты сходно ($4,71 \pm 0,09$ и $4,47 \pm 0,08\%$ соответственно), что составляет 35 и 58% от суммы ОК в растениях. Меньшее количество наблюдается в горце щавелелистном (2,84%), однако процент от суммы ОК довольно большой и составил 63%. Присутствие муравьиной и щавелевой кислот в столь высоких количествах объясняет появление незначительного раздражения при контакте сока растений с поверхностью кожи, что необходимо учитывать при заготовке сырья.

Лимонная и яблочная кислоты в большем количестве находятся в водной форме горца земноводного (0,72% и 0,66% соответственно), при этом содержание яблочной кислоты на 50%, а лимонной на 70% выше, чем в наземной форме этого вида (0,28%

и 0,2% соответственно). Следует отметить, что лимонная кислота неравномерно распределяется в пределах, выделенных в роде видов горца. Содержание лимонной кислоты в траве горца малого на 50% меньше (0,12%), чем в траве горца перечного (0,25%), примерно одинаково в траве горца щавелелистного (0,28%) и горца войлочного (0,2%), что на 65% выше, чем в горце почечуйном (0,07%). Яблочная кислота играет важную роль в метаболической активности клеток и способствует получению организмом АТФ, поддерживает иммунную систему, является хелатором токсичных металлов. Фармацевтической промышленностью выпускается ряд препаратов, содержащих яблочную кислоту, относящихся к группе метаболических, регидратирующих средств (Стерофундин изотонический), заменителей плазмы (Ионехес), антисептиков (Ацербин)⁷.

Янтарная кислота в малом количестве достоверно обнаружена в наземной форме горца земноводного (0,067%) и, предположительно, является маркерным компонентом для данного вида, так как в остальных видах ее содержание менее предела обнаружения прибора. Янтарная кислота является важным эндогенным внутриклеточным метаболитом цикла Кребса, выполняющим в клетках организма универсальную энергосинтезирующую функцию. На основе янтарной и аскорбиновой кислот, потенцирующих действие друг друга, фармацевтической промышленностью выпускается БАД «Янтавит», обладающая общетонизирующим, ангиопротективным, метаболическим, антигипоксическим, антиоксидантным свойствами⁸.

Пропионовая кислота в большем количестве характерна для горца щавелелистного (0,22%), а молочная – для горца малого (0,29%).

Количество винной кислоты в траве наземной формы горца земноводного почти в 2 раза выше (2,15%), чем в водной форме (1,79%); в остальных растениях количество винной кислоты низкое. В пределах горцев щавелелистного и войлочного ее содержание сходно. Горец почечуйный содержит винную кислоту в количестве меньше предела обнаружения прибора, что может являться особенностью растения и также выступать дополнительным хемотаксономическим признаком сырья.

Такие ОК, как фумаровая, бензойная, сорбиновая присутствуют в растительном сырье горцев в незначительных количествах. Содержание уксусной кислоты ничтожно мало, ниже предельной возможности прибора, что может быть связано с частичной потерей вещества в результате пробоподготовки (уксусная кислота и некоторые другие относятся к классу летучих ОК).

Таким образом проведенное исследование позволило установить качественный состав и количественное содержание ОК в траве видов рода горец и выявить перспективность использования данной группы растений в качестве дополнительных источников важных для жизнедеятельности организма соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено сравнительное изучение ОК в траве растений рода горец. С помощью фармакопейных методик установлено количественное содержание суммы ОК в пересчете на яблочную и АСК в изучаемых видах. Установлено, что наиболее близким по количественному содержанию данных соединений к горцу почечуйному является горец щавелелистный.

Методом капиллярного электрофореза изучен полный состав ОК и установлено их количественное содержание. Несмотря на близкородственность видов рода горец, выявлена неоднородность в качественном и количественном составе ОК изучаемых растений. Показано преобладание щавелевой, муравьиной и яблочной кислот во всех изучаемых видах рода горец. Наибольшее количество органических кислот характерно для горцев перечного и наземной формы горца земноводного. Выявлено, что для ряда *Amphibiae* характерным признаком является большее содержание, чем в других изучаемых видах, яблочной и винной кислот. Янтарная кислота выступает идентификационным соединением наземной формы горца земноводного. Ввиду наличия большого количества муравьиной кислоты в траве горцев перечного, малого и наземной формы земноводного, рекомендовано использование средств индивидуальной защиты при работе с данными объектами во избежание раздражения кожи. На основании проведенного исследования высказано предположение возможного генетического родства между горцами перечным и наземной формой горца земноводного. В процессе эксперимента не установлено зависимости между содержанием щавелевой кислоты, частотой встречаемости и размером друз оксалата кальция. Щавелевая кислота в изучаемых объектах содержится в основном в свободном виде и незначительная ее часть в виде солей кальция и других соединений.

В результате проведенного исследования показано, что изучаемые виды рода горец являются перспективными источниками ОК. Полученные данные могут быть использованы в фармацевтическом анализе при проведении стандартизации растительного сырья. Информация о качественном составе и количественном содержании отдельных компонентов профиля ОК в изучаемых видах позволит скорректировать нормы потребления лекарственных растительных препаратов на их основе.

⁷ Регистр лекарственных средств России: справочник лекарственных препаратов. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru>.

⁸ Там же.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Чистякова – сбор литературных данных, проведение эксперимента, интерпретация результатов, подготовка черновика рукописи; А.А. Гудкова – планирование исследования, заготовка и сушка растительного материала, проведение эксперимента, обработка полученных результатов, подготовка рукописи, участие в разработке концепции и дизайна исследования; А.И. Сливкин – утверждение для публикации рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Е.Е. Чупандина – выполнение экспериментальной части работы, обсуждение результатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Kumar V., Sharma A., Bhardwaj R. Analysis of organic acids of tricarboxylic acid cycle in plants using GC-MS, and system modeling // J. Anal. Sci. Technol. – 2017. – Vol. 8, No.20. DOI: 10.1186/s40543-017-0129-6.
- Osmolovskaya N., Vu D.V., Kuchaeva L. The role of organic acids in heavy metal tolerance in plants // Biological Communications. – 2018. – Vol. 63, No.1. – P. 9–16. DOI: 10.21638/spbu03.2018.103.
- Badea G.I., Radu G.L. Introductory Chapter: Carboxylic Acids – Key Role in Life Sciences. IntechOpen: London, UK, 2018. – 94 p. DOI: 10.5772/intechopen.770214.
- Федотова В.В., Охремчук А.В., Челомбитко В.А. Изучение органических кислот золотарника кавказского (*Solidago caucasica* Kem.-Nath.) и черноголовника многообразного (*Poterium polygamum* Waldst. & Kit.) // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – №16(135), вып.19. – С. 173–175.
- Тринеева О.В., Сливкин А.И., Воропаева С.С. Определение органических кислот в листьях крапивы двудомной // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2013. – № 2. – С. 215–219.
- Бубенчикова В.Н., Старчак Ю.А. Карбоновые кислоты травы тимьяна мелового (*Thymus cretaceus* Klok. et Schost.) // Фармация и фармакология. – 2014. – Т. 5, №6. – С. 4–7. DOI: 10.19163/2307-9266-2014-2-5(6)-4-7.
- Варданян Р.Л., Варданян Л.Р., Айрапетян С.А., Арутюнян Л.Р., Арутюнян Р.С. Антиоксидантное и проантioxidантное действие аскорбиновой кислоты // Химия растительного сырья. – 2015. – №1. – С. 113–119. DOI: 10.14258/jcprm.201501295.
- Руденко О.С., Кондратьев Н.Б., Осипов М.В., Белова И.А., Лаврухин М.А. Оценка химического состава фруктового сырья по содержанию органических кислот и макроэлементов // Вестник ВГУИТ. – 2020. – Т. 82, № 2. – С. 146–153. DOI: 10.20914/2310-1202-2020-2-146-153.
- Магомедова З.М. Фитохимическое исследование лекарственного растительного сырья на содержание органических кислот // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 26–30. DOI: 10.31161/1995-0675-2020-14-3-26-30.
- Шестакова Г.Ю., Гудкова А.А., Чистякова А.С., Агафонов В.А. Органические кислоты синюхи голубой // Бюллетень Государственного Никитского ботанического сада. – 2021. – Т. 1, № 138. – С. 85–91. DOI: 10.36305/0513-1634-2021-138-85-91.
- Oproshanska T., Khvorost O. Potentiometric determination of organic acids in the medicinal plant raw material // Synthesis and Analysis of Biologically Active Substances. – 2021. – No.1 (101). DOI: 10.24959/nphj.21.42.
- Nafees M., Jaskani M.J., Ahmad I.M., Ashraf I., Maqsood A., Ahmar S., Muhammad A.M., Hussain S., Hanif A., Chen J.-T. Biochemical Analysis of Organic Acids and Soluble Sugars in Wild and Cultivated Pomegranate Germplasm Based in Pakistan // Plants. – 2020. – Vol. 9, No.4. – P. 493. DOI:10.3390/plants9040493.
- Sukontaprapun B., Charoenkiatkul S., Thiyajai P., Sukprasansap M., Saetang P., Judprasong K. Key Organic Acids in Indigenous Plants in Thailand // Americ. J. of Plant Sci. – 2019. – Vol. 10. – P. 1855–1870. DOI: 10.4236/ajps.2019.1010131.
- Марахова А.И., Жилкина В.Ю., Сергунова Е.В., Сорокина А.А., Станишевский Я.М., Хачатурян М.А. Изучение качественного и количественного содержания органических кислот в витаминных сборах разными физико-химическими методами // Известия Академии наук. Серия Химическая. – 2016. – № 11. – С. 2779–2782.
- Баханова М.В., Анцупова Т.П. Особенности элементного состава и содержания органических кислот у яблони ягодной // Химия растительного сырья. – 2018. – №1. – С. 211–215. DOI: 10.14258/jcprm.2018011912.
- Chatterjee S.S., Kumar V. Quantitative Systems Pharmacology: Lessons from Fumaric acid and Herbal Remedies // Drug Des. – 2017. – Vol. 6. – Art. No.1000152. DOI: 10.4172/2169-0138.1000152.
- Боков Д.О., Малинkin А.Д., Самылина И.А., Бессонов В.В. Определение органических кислот в пищевых продуктах и лекарственном растительном сырье // Сборник материалов школы молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний», г. Москва, 23–25 ноября 2016. – С. 29–34.
- Hassannejad S., Ghafarbi S. A Taxonomic Revision of Genus *Polygonum* L. sensu lato (*Polygonaceae*) for Flora of Iran // Annual Research & Review in Biology. – 2017. – Vol. 14, No.4. – P. 1–5. DOI: 10.9734/ARRB/2017/27339.
- Высочина Г.И. Фенольные соединения в систематике и филогении семейства гречишные (*Polygonaceae* Juss.). Сообщ. VI. Род кноррингия – *Knorringia* (Chukav.) Tzvel. // Turczaninowia. – 2014. – Т. 17, № 1. – С. 33–41. DOI: 10.14258/turczaninowia.17.1.4.
- Вагабова Ф.А., Гасанов Р.З., Рамазанова А.Р., Курамагомедов М.К. Изменчивость суммарного содержания флавоноидов и антиоксидантной активности надземных органов *Persicaria maculata* (Rafin) флоры Дагестана // Известия Дагестанского государственного педа-

- гогического университета. Сер. Естественные и точные науки. – 2011. – № 4. – С. 34–38.
21. Лукша Е.А. Биологическая активность видов *Persicaria* и *Polygonum* (*Polygonaceae*) флоры Сибири // Растительные ресурсы. – 2015. – Т. 51, №4. – С. 611–619.
22. Мальцева А.А., Чистякова А.С., Сорокина А.А., Сливкин А.И., Логунова С.А. Количественное определение флавоноидов в траве горца почечуйного // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2013. – № 2. – С. 199–202.
23. Куркина А.В. Стандартизация сырья горца почечуйного (*Polygonum persicaria* L.) // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10. – С. 1485–1489.
24. Перова И.Б., Эллер К.И., Мальцева А.А., Чистякова А.С., Сливкин А.И., Сорокина А.А. Флавоноиды травы горца почечуйного // Фармация. – 2017. – Т. 66, № 2. – С. 15–19.
25. Лукша Е.А., Погодин И.С., Иванова Е.В. Оценка содержания фитоменадиона в надземной части растений семейства гречишные флоры Сибири // Бутлеровские сообщения. – 2015. – Т. 41, №3. – С. 103–108.
26. Shiraliyeva G. *Persicaria* Species in Flora of Azerbaijan and Etnobiology of their Use // Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci. – 2017. – Vol. 6, No.1. – P. 527–531. DOI: 10.20546/ijcmas.2017.601.063.
27. Sergunova E.V., Sorokina A.A., Bokov D.O., Marakhova A.I. Qualitative and quantitative determination of organic acids in crude herbal drugs and medicinal herbal preparations for quality control in Russian Federation by modern physicochemical methods // Pharmacog. J. – 2019. – Vol. 11, Issue 5. – P. 1132–1137. DOI: 10.5530/pj.2019.11.176.
28. Truică (Badea) G., Teodor E.D., Radu G.L. Organic acids assessments in medicinal plants by capillary electrophoresis // Revue Roumaine de Chimie. – 2013. – Vol. 58, No.9–10. – P. 809–814.
29. Sochorova L., Torokova L., Baron M., Sochor J. Electrochemical and others techniques for the determination of malic acid and tartaric acid in must and wine // Int. J. Electrochem. Sci. – 2018. – No.13. – P. 9145–9165. DOI: 10.20964/2018.09.20.
30. Зипаев Д.В., Никитченко Н.В., Платонов И.А. Определение органических кислот методом капиллярного электрофореза в сырье пивного напитка с тритикале // Пиво и напитки. – 2017. – № 1. – С. 44–47.
31. Хомов Ю.А., Фомин А.Н. Капиллярный электрофорез как высокоэффективный аналитический метод (обзор литературы) // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6775>.
32. Морзунова Т.Г. Капиллярный электрофорез в фармацевтическом анализе (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – Т. 40, № 3. – С. 39–52.

АВТОРЫ

Чистякова Анна Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ. ORCID ID: 0000-0002-8291-9904. E-mail: anna081189@yandex.ru

Гудкова Алевтина Алексеевна – доктор фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ. ORCID ID: 0000-0002-1275-5000. E-mail: alinevoroneg@mail.ru

Сливкин Алексей Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, фармацевтический факультет, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ. ORCID ID: 0000-0001-6934-0837. E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Чупандина Елена Евгеньевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ. ORCID ID: 0000-0003-2310-4198. E-mail: chupandina@vsu.ru

УДК 615.2



РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК С ТВЕРДОЙ ДИСПЕРСИЕЙ ПРОИЗВОДНОГО НИТРОФУРАНА

А.О. Елагина¹, А.В. Беляцкая¹, И.И. Краснюк (мл.)¹, И.И. Краснюк¹, О.И. Степанова¹,
Т.В. Фатеева², Е.А. Смолярчук¹, С.В. Козин¹, О.Н. Плахотная¹, О.В. Растопчина¹, Д.В. Рау^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»
117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7

³ Институт структуры вещества Национального исследовательского совета (ISM-CNR)
100-00133, Рим, Италия, Виа дель Фоссо дель Кавальере

E-mail: a.o.elagina@gmail.com

Получена 23.10.2021

После рецензирования 12.01.2022

Принята к печати 20.01.2022

Цель. С учетом действующей нормативной документации разработать состав и технологию получения шипучих таблеток на основе твердой дисперсии фуразолидона для наружного применения в виде водного раствора.

Материалы и методы. Субстанции: фуразолидон, карбонат натрия безводный (х.ч.), поливинилпирролидон-24000±2000 (х.ч.), яблочная кислота (ч.д.а.), винная кислота (х.ч.), лимонная кислота (х.ч.), бензоат натрия (х.ч.), спирт этиловый 96% (х.ч.), вода очищенная. Получение гранулятов: раздельное влажное гранулирование в псевдооживленном слое («Mysrolab», BOSCH, Германия). Получение таблеток: прессование на ручном гидравлическом испытательном прессе («ПРГ», ВНИР, Россия). Исследовали зависимость распадаемости, истираемости и прочности на раздавливание от давления прессования. Технологические показатели гранулятов, полученные шипучие таблетки, срок годности и условия хранения исследовали согласно Государственной Фармакопее Российской Федерации XIV издания.

Результаты. Получены два состава шипучих таблеток, содержащих в качестве действующего вещества твердую дисперсию фуразолидона, образующие при растворении в 100 мл воды комнатной температуры (20°C) раствор фуразолидона с концентрацией 0,004% менее, чем за 5 мин. Осуществлена валидация методики количественного определения содержания фуразолидона в шипучих таблетках. Проведён комплекс физико-химических методов анализа таблеток. Разработаны нормы качества. Экспериментально подтверждена стабильность разработанных составов быстрорастворимых таблеток в процессе хранения в ходе ускоренных и долгосрочных испытаний. Определен предельный срок годности и условия хранения.

Заключение. Результатом технологических и химико-фармацевтических исследований является создание и оценка качества новой быстрорастворимой лекарственной формы фуразолидона в форме шипучих таблеток.

Ключевые слова: фуразолидон; шипучие таблетки; быстрорастворимые таблетки; твердые дисперсии; растворимость; скорость растворения; поливинилпирролидон

Список сокращений: ФЗ – фуразолидон; ТД – твердая дисперсия; ДВ – действующее вещество; ЛФ – лекарственная форма; ПВП – поливинилпирролидон; ГФ РФ XIV – Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания; ВВ – вспомогательные вещества; НД – нормативная документация; ГЖ – гранулирующая жидкость.

Для цитирования: А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Т.В. Фатеева, Е.А. Смолярчук, С.В. Козин, О.Н. Плахотная, О.В. Растопчина, Д.В. Рау. Разработка состава и технологии шипучих таблеток с твердой дисперсией производного нитрофурана. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):55-68. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-55-68

© А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Т.В. Фатеева, Е.А. Смолярчук, С.В. Козин, О.Н. Плахотная, О.В. Растопчина, Д.В. Рау, 2022

For citation: A.O. Elagina, A.V. Belyatskaya, I.I. Krasnyuk (Jr.), I.I. Krasnyuk, O.I. Stepanova, T.V. Fateeva, E.A. Smolyarchuk, S.V. Kozin, O.N. Plakhotnaya, O.V. Rastopchina, J.V. Rau. Development of nitrofurantoin derivative: composition and technology of effervescent tablets with solid dispersions. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):55-68. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-55-68

DEVELOPMENT OF NITROFURAN DERIVATIVE: COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF EFFERVESCENT TABLETS WITH SOLID DISPERSIONS

A.O. Elagina¹, A.V. Belyatskaya¹, I.I. Krasnyuk (Jr.)¹, I.I. Krasnyuk¹, O.I. Stepanova¹,
T.V. Fateeva², E.A. Smolyarchuk¹, S.V. Kozin¹, O.N. Plakhotnaya¹, O.V. Rastopchina¹, J.V. Rau^{1,3}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University

Bldg. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991

² All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants

Bldg. 7, Grin St., Moscow, Russia, 117216

³ Istituto di Struttura della Materia, Consiglio Nazionale delle Ricerche (ISM-CNR)

Via del Fosso del Cavaliere, 100-00133 Rome, Italy

E-mail: a.o.elagina@gmail.com

Received 23 Oct 2021

After peer review 12 Jan 2022

Accepted 20 Jan 2022

Taking into account the current Product specification file, the aim of the work was to develop the composition and technology for obtaining effervescent tablets based on solid dispersions of furazolidone in the form of an aqueous solution for external use.

Materials and methods. The used substances were: furazolidone, anhydrous sodium carbonate (chemically pure), polyvinylpyrrolidone-24000±2000 (chemically pure), malic acid (analytically pure), tartaric acid (chemically pure), citric acid (chemically pure), sodium benzoate (chemically pure), ethyl alcohol 96% (chemically pure), purified water. Preparation of granulates is separate wet granulation in a fluidized bed (Mycrolab, BOSCH, Germany). Obtaining tablets is the process of pressing on a manual hydraulic test press ("PRG", VNIR, Russia). The dependence of disintegration, abrasion capacity and crushing resistance on compacting pressure was investigated. Technological parameters of granulates, epy obtained effervescent tablets, shelf life and storage conditions were investigated according to the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIVth ed.

Results. Two compositions of effervescent tablets containing solid dispersions of furazolidone as an active substance were obtained, which, when dissolved in 100 ml of water at room temperature (20°C), form a solution of furazolidone with a concentration of 0.004% in less than 5 minutes. The method of quantitative determination of the furazolidone content in the effervescent tablets was validated. A complex of physicochemical methods for the analysis of tablets was carried out. Quality standards have been developed. The developed compositions stability of instant tablets during storage during accelerated and long-term tests has been experimentally confirmed. The preliminary shelf life and storage conditions have been determined.

Conclusion. The result of technological and chemical-pharmaceutical research is the creation and evaluation of the quality of a new instant furazolidone dosage form as effervescent tablet formulations.

Keywords: furazolidone; effervescent tablets; instant tablets; solid dispersions; solubility; dissolution rate; polyvinylpyrrolidone

Abbreviations: FZ – furazolidone; SD – solid dispersions; AS – active substance; DF – dosage form; PVP – polyvinylpyrrolidone; SP RF XIV – State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition; Es – excipients; PSF – Product Specification File; GL – granulation liquid.

ВВЕДЕНИЕ

Фуразолидон (ФЗ) – типичный представитель группы производных нитрофурана, противомикробное и противопрозоидное лекарственное средство, успешно применяемое в терапии уже более 80-ти лет для лечения протозойных инфекций (лямблиоз, трихомониаз), а также инфекционных заболеваний, вызванных бактериями (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Helicobacter pylori*) [1]. Особый интерес для изучения ФЗ представляет, как препарат, имеющий высокую эффективность в отношении ряда бактерий, резистентных к антибиотикам и сульфаниламидам и, при

этом, характеризующийся низкой резистентностью микроорганизмов к нему вследствие специфического механизма действия¹.

Отдельное направление использования ФЗ – это применение для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и/или желудка. ФЗ используют как препарат второй волны выбора при неэффективности лечения пациента препаратами метронидазола, антибиотиков и сульфаниамидов или, в случае непереносимости, кларитромицина или амоксицилина. ФЗ назначают самостоятельно или в тройной терапии с препаратами

¹ Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. – М.: Новая Волна; 2016. – С. 1216.

на основе висмута, а также с использованием препаратов, блокирующих H_2 -рецепторы и ингибирующих протонный насос [2].

Клиническими рекомендациями МЗ от 23.01.19 2019 года (МКБ 10: N30.0/N30.1/N30.2/N30.8) ФЗ рекомендован для профилактики и лечения заболеваний мочеполовой системы, таких как уретрит и вагинит, цистит² [3]. Также ФЗ применяется местно для полоскания горла при комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и носоглотки. Наружно применяется при комплексном лечении повреждения кожи, небольших ран, царапин и ожогов, склонных к инфицированию [1].

Субстанция ФЗ (рис. 1) представляет собой желтый или желтый с зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха, негигроскопичный³. ФЗ рекомендован к применению наружно и местно в виде водных растворов с концентрацией 0,004%⁴, однако, его применение ограничено физическими свойствами, а именно: ФЗ практически нерастворим в воде и спирте этиловом 95%⁵. На отечественном рынке зарегистрирована единственная лекарственная форма (ЛФ) ФЗ – таблетки 50 мг для приема внутрь⁶.

Соединения, характеризующиеся плохой растворимостью, относятся ко II и IV классам биофармацевтической классификационной системы (БКС) [4]. На современном фармацевтическом рынке около 40% действующих веществ (ДВ) имеют низкую растворимость в воде, а на стадии разработки процент таких соединений, характеризующихся недостаточной растворимостью по данным различных источников, достигает 75–90% [5–8].

ФЗ, как вещество с плохой растворимостью, но с хорошей проницаемостью, относится ко II классу БКС [4]. Одним из приоритетных методов, позволяющих повысить растворимость и скорость растворения ДВ II класса БКС, является метод твердых дисперсий (ТД). ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ДВ и носителя, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу ДВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [9–11].

При изготовлении ТД в качестве основного вспомогательного вещества (ВВ) используют полимеры различной химической природы. Введение полимера поддерживает переход субстанции ДВ из кри-

сталлического состояния в аморфное: молекулы полимера интеркалируют в кристаллы ДВ, приводя упорядоченную структуру кристалла ДВ к дезинтеграции. Между энтальпией кристаллической решетки и энтальпией сольватации возникает критическая разница в пользу процесса растворения кристалла. Между полимером и ДВ уже в аморфном состоянии улучшаются связи, повышается площадь поверхности взаимодействия между ДВ и биологической жидкостью или растворителем, вследствие чего возрастает растворимость и скорость растворения ДВ [8, 12–14].

В ходе проведенных ранее исследований по повышению растворимости и скорости растворения ФЗ методом ТД было разработано и изготовлено несколько составов с различными носителями: ПВП –10000; –12600; –24000 и ПЭГ-400; –1500; –2000; –3000; –4000; –6000 в соотношениях с ДВ от 1:1 до 1:10. В результате эксперимента в качестве оптимального носителя был выбран ПВП-24000 в соотношении 6:1 по массе к ФЗ. При данном соотношении растворимость ТД ФЗ возрастает в 1,56 раза, а скорость растворения в 3 раза в точке 5 мин от начала растворения [15]. Технология ТД используется для увеличения высвобождения ДВ из ЛФ, повышения биодоступности и фармакологической активности за счет увеличения растворимости и скорости высвобождения ДВ [16–19].

Повышение растворимости и скорости растворения ФЗ вследствие использования метода ТД позволит создать быстрорастворимые шипучие ЛФ ФЗ, что расширит удобство и возможности применения данного соединения вследствие возможности получения раствора нужной концентрации менее, чем за 5 минут [20]. Ускорение процесса растворения ДВ достигается в результате протекания кислотно-основной реакции с выделением углекислого газа, выступающего в роли супер-разрыхлителя [21, 22]. При этом шипучие ЛФ выгодно отличаются высокой стабильностью и удобством при хранении и транспортировке по сравнению с жидкими ЛФ [23]. Высокая скорость растворения ДВ, скорость и полнота проявления фармакологического эффекта, точность дозирования, микробиологическая и физико-химическая стабильность, экономическая целесообразность, а главное удобство применения обеспечивают высокую приверженность пациентов к приёму шипучих ЛФ [20, 24–26]. Учитывая многочисленные преимущества шипучих ЛФ, целесообразно расширение их ассортимента.

В соответствии с рекомендациями Pharmaceutical development ICH Harmonised Tripartite Guideline Q8(R2)⁷ для наиболее оптимального управления процессом разработки необходимо определить критические параметры рецептуры и процесса производства, влияющие на ключевые характеристики ЛФ.

⁷ Pharmaceutical development Q8(R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline. – London, 2009. – P. 28.

² Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 23.01.2019. (МКБ 10: N30.0/N30.1/N30.2/N30.8)

³ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т.1-4. М., 2018. С. 5004. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>.

⁴ Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд.

⁵ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.

⁶ Регистр лекарственных средств России (РЛС). Фуразолидон. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1371.htm

При данных условиях полученная в процессе разработки информация определяет требования к показателям качества и в дальнейшем становится частью системы непрерывного контроля качества производства лекарственного препарата [27].

Для шипучих таблеток разрабатываемой ЛФ ключевой характеристикой является распадаемость. Данный показатель может зависеть от ряда факторов: растворимость ДВ, количества и соотношения кислотного и основного компонентов шипучей системы в составе, а также величины давления при прессовании таблеток. Таким образом, критическими параметрами рецептуры для шипучих таблеток ФЗ является: наличие ТД, как компонента, повышающего растворимость и скорость растворения ДВ; количество и соотношение газообразующих компонентов шипучей системы. Давление прессования при получении таблеток становится критическим показателем процесса производства.

ЦЕЛЬ. С учетом действующей нормативной документации разработать состав и технологию получения шипучих таблеток на основе твердой дисперсии фуразолидона для применения в виде водного раствора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Препараты и реактивы

Субстанция фуразолидона (ОАО «Ирбитский Химфармзавод», Россия), карбонат натрия безводный (х.ч.) (Купавнареактив, Россия), поливинилпирролидон-24000±2000 («Sigma-Aldrich», США), яблочная кислота (АльбаХим, Россия), винная кислота (АльбаХим, Россия), лимонная кислота (АльбаХим, Россия), бензоат натрия (Tengzhou Tenglong Chemical, Китай), спирт этиловый 96%, ч.д.а. (ООО «Константа-Фарм М», Россия), вода очищенная.

Приборы и аппаратура

Весы лабораторные MWP-150 (CAS, Южная Корея), весы аналитические GH-202 (AND, Япония), спектрофотометр UNICO 2800X SpectroQuest (Unitedproducts & instruments, США), магнитная мешалка MSH Basic (IKA, Германия), иономер лабораторный «И-160МИ» (ООО «Измерительная техника», Россия), влагомер MA35M («Sartorius Weighing Technology», Германия), установка для грануляции «Mycrolab» (BOSCH, Германия), просеивающая машина AS 200 Control (Retsch, Германия), тестер уплотнения SVM 223 (Erweka, Германия), тестер сыпучести GTL (Erweka, Германия), тестер сжатия TBF 1000 (Copley Scientific, Великобритания), тестер истираемости PT F30ERA (Pharma Test, Германия), угломер, ручной гидравлический «Пресс испытательный» марка ПРГ (ВНИР, Россия), климатическая камера KK115 (Pol-EKO, Польша). Фильтрацию проводили через шприцевые насадки (Minisart, Германия) диаметр пор 0,45 мкм, фильтрующий материал – нейлон.

Технология изготовления кислотных гранулятов

В продуктовый контейнер установки для грануляции «Mycrolab» по отдельности загружали порошки двух наиболее широко применяемых в технологии шипучих таблеток кислот – винной и яблочной, массой 1 кг, предварительно измельченные и последовательно просеянные через сита с диаметром отверстий 250 м и 45 м; гранулировали фракцию частиц более 45 м и менее 250 м. Для получения гранулирующей жидкости (ГЖ) растворяли ПВП-24000 в спирте этиловом 96% при нагревании на водяной бане (65±5°C). Проводили гранулирование в псевдоожиженном слое, параметры гранулирования стандартные.

Технология изготовления основного гранулята с ТД ФЗ

Проводили аналогично получению кислотных гранулятов, с тем отличием, что в контейнер установки для грануляции «Mycrolab» загружали порошок карбоната натрия безводного, ГЖ – раствор ФЗ и ПВП-24000 в спирте этиловом 96% (нагревание на водяной бане при температуре 65±5°C).

Технология изготовления гранулятов составов №1 и №2

Для получения гранулятов составов №1 и №2 основной и кислотный гранулят смешивали в соотношениях – 1,0:1,3 и 1,0:1,1 соответственно, и вводили скользящее ВВ – бензоат натрия в количестве 2% от опудриваемой массы.

Технология изготовления таблеток

В работе использовали ручной гидравлический «Пресс испытательный» (марка ПРГ, ВНИР, Россия). При различных величинах давления прессования на плоскоцилиндрических пуансонах диаметром 25,0 мм изготавливали модельные таблетки массой 3,800 и 3,500 г для составов №1 и №2 соответственно.

Определение подлинности ФЗ

Качественная реакция на ФЗ – бурое окрашивание при взаимодействии с натрия гидроксидом. Одну таблетку растворяли в 100 мл воды очищенной, отбирали пробу объемом 10 мл и смешивали с 10 мл смеси вода – раствор гидроксида натрия 30% (3:2) и нагревали, наблюдали бурое окрашивание.

Количественное определение ФЗ

В связи с тем, что растворы ФЗ имеют четко выраженный максимум УФ-спектра, количественное определение оптимально проводить с помощью метода спектрометрии в УФ-области. В работе использовали спектрофотометр и кюветы кварцевые (толщина поглощающего слоя 10 мм).

В две мерные колбы на 500 мл помещали одну таблетку массой 3,800 г (состав № 1) и 3,500 г (состав

№ 2), растворяли в 100 мл воды очищенной, раствор перемешивали на магнитной мешалке в течение 5 мин (скорость 200 об/мин). Доводили объем полученного раствора до метки водой очищенной, перемешивали. Отобранные пробы объемом 5 мл фильтровали. Измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 367 ± 2 нм (максимум поглощения ФЗ), раствор сравнения – вода очищенная. Предварительно было установлено отсутствие влияния ВВ на максимумы спектра поглощения ФЗ и его интенсивность. Рассчитывали концентрацию ФЗ, используя калибровочный график.

Данная методика количественного определения разработана более 20-ти лет назад кафедрами аналитической, физической и коллоидной химии и фармацевтической технологии Института фармации «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). С успехом используется для количественного определения малорастворимых действующих веществ из различных фармакологических групп, введенных в твердые дисперсии с различными полимерами для увеличения биологической доступности из ряда твердых и мягких лекарственных форм. Подробное описание данной методики раскрыто в ряде печатных работ, патентов РФ на изобретение [15, 28–41] и в поданных в Роспатент заявках на изобретение № 2021105988 от 10.03.2021 г. «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ её получения», авторы И.И. Краснюк, И.И. Краснюк (мл), О.И. Степанова, А.В. Беляцкая, А.О. Елагина; заявках на изобретение № 2021129748 от 13.10.2021 г. «Быстрорастворимая лекарственная форма метронидазола и способ её получения» авторы: И.И. Краснюк (мл), С.Р. Нарышкин, И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая, О.И. Степанова.

Определение срока хранения таблеток

С целью изучения стабильности и сроков годности образцы таблеток были заложены на хранение согласно ОФС.1.10009.15 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»⁸ в пластиковых тубах из полипропилена, закупоренных крышками с водопоглотителями. Долгосрочные испытания проводили на 3 сериях каждого состава при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$; ускоренные испытания проводили на 3 сериях каждого состава при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ с использованием климатической камеры. Контрольные точки при долгосрочных испытаниях: в день изготовления и в процессе хранения (через каждые 3 мес. в течение первого года хранения и через каждые 6 мес. в течение 2 года). При ускоренных испытаниях контрольные точки: в день изготовления и в процессе хранения (3 и 6 мес.). В контрольных точках исследовали показатели: описание, однородность массы, распадаемость, истираемость, механи-

ческая прочность на раздавливание, потеря в массе при высушивании, pH раствора, количественное и качественное определение ДВ.

Статистическую обработку результатов проводили согласно ОФС 1.1.0013.15 «Валидация аналитических методик»⁹ ($p = 95\%$, $n = 5$) с использованием методов вариационной статистики при помощи пакета офисных программ «Microsoft Office 2010», а также табличного процессора «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительно осуществлена валидация методики количественного определения содержания фуразолидона в шипучих таблетках на образцах препарата и модельных смесях, полученных в лабораторных условиях. Исследовали следующие характеристики: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (на двух уровнях сходимость, промежуточная прецизионность), аналитическая область методики.

Для определения специфичности методики на спектрофотометре последовательно снимали спектры водных растворов: субстанции фуразолидона, шипучих таблеток фуразолидона, ВВ. Специфичность метода УФ-спектрофотометрии была доказана по совпадению максимумов и минимумов спектров раствора шипучих таблеток ФЗ и раствора субстанции, а также ввиду отсутствия влияния ВВ на результаты анализа (рис. 2).

Далее готовили 5 образцов стандартных растворов фуразолидона с концентрациями 0,032 мг/мл, 0,036 мг/мл, 0,04 мг/мл, 0,044 мг/мл и 0,048 мг/мл (от 80 до 120%). Проводили измерение оптической плотности пяти полученных после разведения образцов стандартных растворов фуразолидона с концентрациями: 0,0064 мг/мл, 0,0072 мг/мл, 0,0080 мг/мл, 0,0088 мг/мл и 0,0096 мг/мл. Линейный регрессионный анализ полученных данных, рассчитанный методом наименьших квадратов, позволил установить, что зависимость оптической плотности фуразолидона от его концентрации линейна и описывается уравнением $y = 70,000x - 0,002$ (рис. 3). Коэффициент корреляции (r), равный 0,99809, отвечает необходимому условию $|r| \geq 0,99$ ¹⁰.

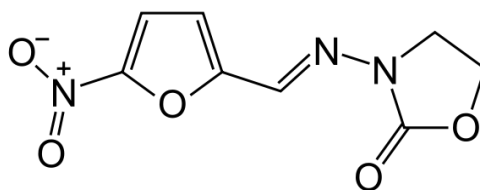
Диапазон экспериментальных данных, удовлетворяющих линейной модели, в интервале концентраций от 80 до 120% можно рассматривать как аналитическую область методики.

Правильность методики подтверждали анализом серии модельных смесей, которые готовили из ВВ с добавлением навески, соответствующей также диапазону от 80 до 120% от номинального содержания ФЗ в препарате. Результаты анализа оценивали, сравнивая полученные результаты с ожидаемым значением величины, а именно содержанием ФЗ в модельной смеси, мг (табл. 1).

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

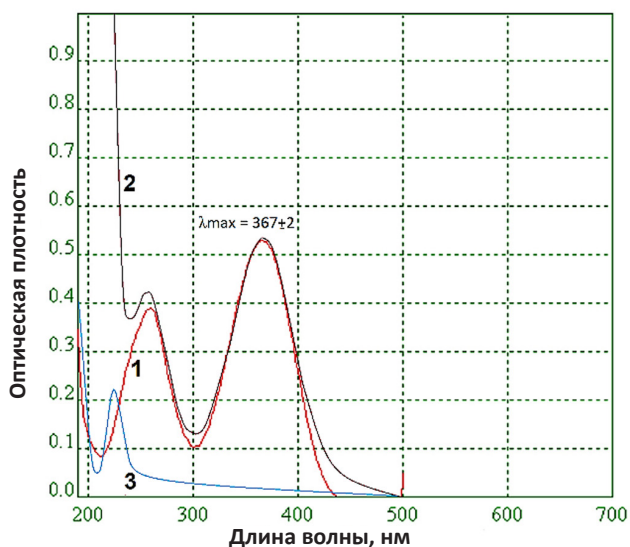
⁸ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.



225,16 г/моль

Рисунок 1 – Структурная формула фуразолидона

Примечание: 3-[[5-Нитрофуран-2-ил)метилен]амино]-1,3-оксазолидин-2-он

**Рисунок 2 – Ультрафиолетовые спектры поглощения водных растворов субстанции фуразолидона (1), шипучих таблеток ФЗ (2) и вспомогательных веществ (3)****Таблица 1 – Результаты оценки правильности методики количественного определения фуразолидона**

Внесено ФЗ, мг	Найдено ФЗ, мг	Открываемость, %	Метрологические характеристики, (p = 95%, n = 9)
3,20	3,14	98,13	$\bar{X} = 99,66\%$
3,40	3,37	99,12	SD = 1,65
3,60	3,64	101,11	RSD = 1,66%
3,80	3,73	98,16	$\Delta\bar{x} = 1,27$
4,00	4,08	102,00	$\Delta x = 3,81$
4,20	4,11	97,86	$\bar{\epsilon} = 1,27\%$
4,40	4,46	101,36	$t_{\text{выч}} = 0,62$
4,60	4,64	100,87	$t_{\text{табл.}} = 2,31$
4,80	4,72	98,33	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 99,66 \pm 1,27$

Таблица 2 – Результаты определения сходимости аналитической методики количественного определения содержания фуразолидона в шипучих таблетках

№ п/п	Состав №1		Состав №2	
	Найдено ФЗ, мг	Метрологические характеристики, (n = 6)	Найдено ФЗ, мг	Метрологические характеристики, (n = 6)
1	4,06	$\bar{X} = 4,01$	3,93	$\bar{X} = 3,98$
2	4,02	$S^2 = 0,002937$	4,04	$S^2 = 0,003840$
3	3,94	SD = 0,054	4,00	SD = 0,062
4	4,01	RSD = 1,35%	3,97	RSD = 1,56%
5	3,95		4,04	
6	4,07		3,95	

Таблица 3 – Результаты исследования промежуточной прецизионности методики количественного определения содержания фуразолидона в шипучих таблетках

№ п/п	Исследователь 1		Исследователь 2		Метрологические характеристики, (n = 6)			
	Состав №1	Состав №2	Состав №1	Состав №2	Исследователь 1		Исследователь 2	
	Найдено ФЗ, мг	Найдено ФЗ, мг	Найдено ФЗ, мг	Найдено ФЗ, мг	Состав №1	Состав №2	Состав №1	Состав №2
1	3,95	4,04	3,99	4,03	$\bar{X} = 3,98$	$\bar{X} = 4,01$	$\bar{X} = 3,93$	$\bar{X} = 3,98$
2	4,03	4,02	3,93	4,02	$S^2 = 0,0024$	$S^2 = 0,0012$	$S^2 = 0,0016$	$S^2 = 0,0015$
3	3,96	4,06	3,95	3,94	$SD = 0,049$	$SD = 0,035$	$SD = 0,040$	$SD = 0,039$
4	4,06	3,98	4,01	4,01	$RSD = 1,23\%$	$RSD = 0,87\%$	$RSD = 1,01\%$	$RSD = 0,98\%$
5	3,97	4,01	3,98	3,97	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} =$ $3,98 \pm 0,05$	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 4,01$ $\pm 0,04$	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,93$ $\pm 0,04$	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,98$ $\pm 0,04$
6	3,95	3,97	4,04	3,95	$t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} =$ $1,00$	$t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} =$ $0,70$	$t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} =$ $1,23$	$t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} =$ $1,26$
					$F_{\text{выч.}} = 1,5$	$F_{\text{выч.}} = 1,27$	$F_{\text{выч.}} = 1,5$	$F_{\text{выч.}} = 1,27$
					$t_{(95\%, 5) \text{ таб.}} = 2,57; F_{(99\%, 5, 5) \text{ таб.}} = 10,97$			

Примечание: $t_{(95\%, 5) \text{ выч.}} < t_{(95\%, 5)}$; $F_{\text{выч.}} < F_{(99\%, 5, 5) \text{ таб.}}$ – различия между полученными результатами случайны, не отягощены систематической ошибкой.

Таблица 4 – Составы разработанных таблеток, содержащих в качестве действующего вещества твердую дисперсию фуразолидона

Ингредиент	Состав № 1		Состав № 2	
	на 1 дозу (таблетку)		на 1 дозу (таблетку)	
	г	%	г	%
Фуразолидон	0,004	0,105	0,004	0,114
ПВП-24000	0,061/	1,605/	0,061/	1,743/
(в основном и кислотном грануляте)	0,006	0,158	0,005	0,143
Карбонат натрия безводный	1,558	41,000	1,574	44,971
Винная кислота	2,095	55,132	–	–
Яблочная кислота	–	–	1,786	51,029
Бензоат натрия	0,076	2,000	0,070	2,000
Итого масса:	3,800	100,000	3,500	100,000

Таблица 5 – Фракционный состав гранулятов, полученных методом отдельного гранулирования, а также составов, подготовленных к таблетированию

Название образца	Размер (p) частиц, мм					
	более 2,0	2,0>p>1,25	1,25>p>710	710>p>315	315>p>0,1	менее 0,1
Содержание фракции (%), n=5; $\bar{X}_{\text{ср.}} \pm \Delta\bar{X}$						
Гранулят 1	–	0,16±0,03	9,06±0,32	65,91±2,93	24,46±1,15	0,16±0,02
Гранулят 2	–	–	26,73±0,93	45,34±1,13	23,38±0,84	4,33±0,17
Гранулят 3	–	–	–	25,20±1,74	72,0±1,34	2,45±0,14
Состав №1	–	–	19,03±1,17	54,73±2,57	22,96±1,31	2,32±0,16
Состав №2	–	0,08±0,02	4,53±0,31	45,25±2,37	48,20±2,46	1,33±0,07

Примечание: гранулят 1 – основной гранулят (ФЗ + карбонат натрия безводный + ПВП-24000); гранулят 2 – кислотный гранулят (винная кислота + ПВП-24000); гранулят 3 – кислотный гранулят (яблочная кислота + ПВП-24000).

Таблица 6 – Показатели качества разработанных гранулятов на момент изготовления

Показатели	Грануляты			Составы	
	№1	№2	№3	№1	№2
Внешний вид	Гранулы желтого цвета	Гранулы белого цвета		Смесь гранул белого и желтого цвета	
Насыпной объем, ($\bar{X}_{\text{ср.}} \pm \Delta\bar{X}$, n=3), (г/мл) до уплотнения	0,89±0,03	0,77±0,02	0,78±0,03	0,83±0,02	0,81±0,02
после уплотнения, (г/см³)	1,01±0,05	0,85±0,03	0,87±0,04	0,93±0,03	0,92±0,03
Сыпучесть ($\bar{X}_{\text{ср.}} \pm \Delta\bar{X}$, n=3), (г/с)	14,90±0,11	11,03±0,07	11,06±0,04	13,01±0,09	12,90±0,07
Угол естеств. откоса ($\bar{X}_{\text{ср.}} \pm \Delta\bar{X}$, n=5), (°)	35±2	25±2	25±2	30±2	32±2
Остаточная влажность ($\bar{X}_{\text{ср.}} \pm \Delta\bar{X}$, n=5), (%)	1,15±0,12	1,04±0,11	0,61±0,09	1,11±0,10	1,07±0,09

Таблица 7 – Показатели качества быстрорастворимых таблеток, содержащих твердую дисперсию фуразолидона на момент изготовления

Показатели	Методы (норматив)	Состав №1	Состав №2
Описание	ГФ РФ XIV ОФС.1.4.1.0015.15 Визуальный	Таблетки шипучие белого цвета с вкраплениями от бледно-желтого до ярко-желтого цвета, цилиндрические, плоские, с фаской с обеих сторон, растворяются в воде с выделением пузырьков, образуя зеленовато-желтый, прозрачный раствор без запаха. Допускается шероховатость и мраморность	
Подлинность	ГФ РФ XIV ОФС.1.2.1.1.0003.15 ФС.2.1.0203.18 УФ-спектрофотометрия, качественная реакция	УФ-спектры водного раствора от 230 до 400 нм должны соответствовать по характеристическим пикам стандарту ФЗ. Качественная реакция с гидроксидом натрия, появляется бурое окрашивание	
Количественное определение ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5), (г/л)	ГФ РФ XIV ОФС.1.2.1.1.0003.15 УФ-спектрофотометрия	0,040±0,004	0,040±0,004
Механическая прочность на раздавливание ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=10), (Н) ¹	ГФ РФ XIV ОФС.1.4.2.0011.15 (не менее 50 Н)	77,2±3,0	79,6±5,0
Истираемость ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5), (%)	ГФ РФ XIV ОФС.1.4.1.0004.15 (не более 3%)	1,00±0,23	0,50±0,31
Потеря в массе при высушивании	ГФ РФ XIV ОФС.1.2.1.0010.15 (менее 2%)	1,5±0,5	1,3±0,5
Распадаемость ($t_{cp} \pm \Delta t$, n=5), (с)	ГФ РФ XIV ОФС.1.4.1.0015.15 (менее 5 мин)	135±15	125±15
pH ($X_{cp} \pm \Delta X$, n=5)	ГФ РФ XIV ОФС.1.2.1.0004.15	6,0±0,5	6,0±0,5
Упаковка	ГФ РФ XIV ОФС.1.1.0025.18 По 10 таблеток в пластиковой тубе из полипропилена, закупоренной крышкой с влагопоглотителем		
Маркировка	ГФ РФ XIV ОФС.1.1.0025.18 Предупредительная надпись: «Таблетку перед употреблением необходимо растворить в ½ стакане (100 мл) воды»		
Хранение	ГФ РФ XIV ОФС.1.1.0010.18 В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C		
Срок годности	ГФ РФ XIV ОФС.1.1.0009.18 2 года		

Примечание: ¹ – нагрузка на боковую грань, разрушающая таблетку.

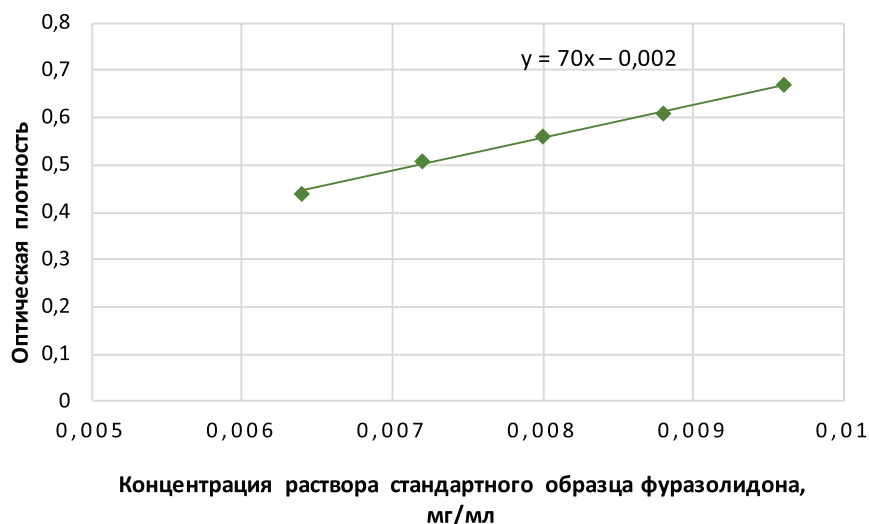


Рисунок 3 – Регрессионная прямая для количественного определения содержания фуразолидона методом спектрофотометрии

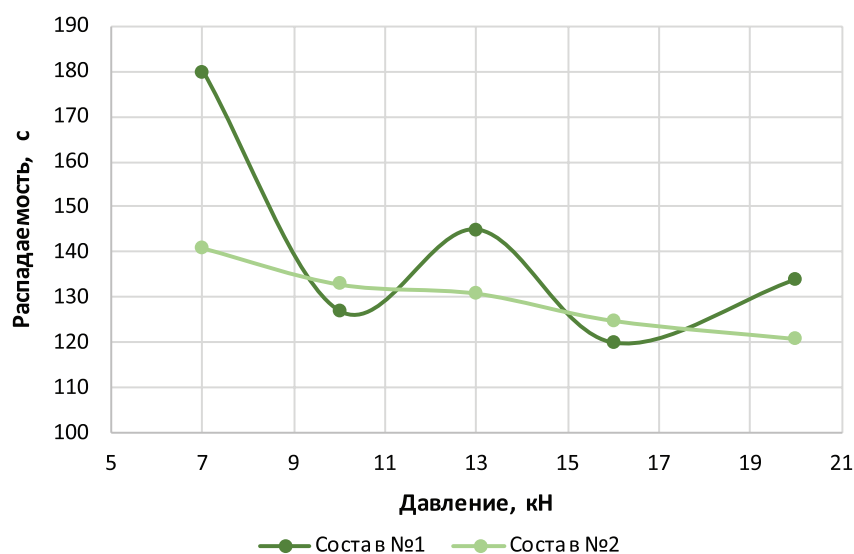


Рисунок 4 – Зависимость влияния давления прессования на распадаемость шипучих таблеток фуразолидона

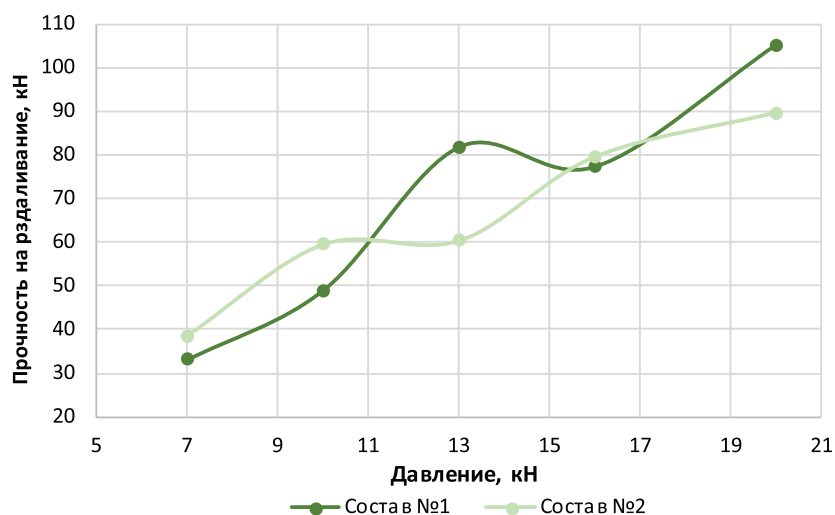


Рисунок 5 – Зависимость влияния давления прессования на прочность на раздавливание шипучих таблеток фуразолидона

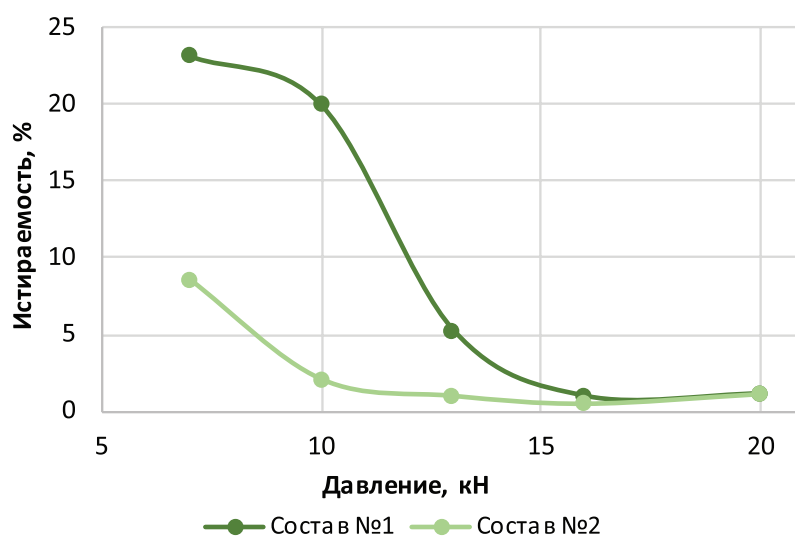


Рисунок 6 – Зависимость влияния давления прессования на истираемость шипучих таблеток фуразолидона



Рисунок 7 – Шипучие таблетки, содержащие в качестве действующего вещества твердую дисперсию фуразолидона

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, относительные погрешности среднего результата ($\bar{E}$) – менее 2,0%; полученные результаты лежат в диапазоне доверительного интервала среднего результата анализа ($\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$), который составил $99,66 \pm 1,27$, и приближаются к истинному значению. Численное значение коэффициента Стьюдента ($t_{\text{выч.}}$), рассчитанное по результатам анализа, составило 0,62. Табличное значение коэффициента Стьюдента ($t_{\text{табл.}}$) равно 2,31, т.е. $t_{\text{выч.}} < t_{\text{табл.}}$. Следовательно, предлагаемая методика характеризуется удовлетворительной правильностью.

Прецизионность исследовали путем анализа таблеток ФЗ составов №1 и №2 в шестикратной повторности в виде параметров «Сходимость» и «Внутрилабораторная (промежуточную) прецизионность». Для оценки внутрилабораторной прецизионности исследования испытуемых образцов проводили с помощью разных аналитиков и в разные дни с использованием того же оборудования. Полученные результаты (табл. 2, 3) свидетельствуют об удовлетворительной прецизионности предложенной методики количественного определения ФЗ в шипучих таблетках на уровнях: повторяемость и внутрилабораторная прецизионность.

Таким образом, с помощью валидационной оценки установлены: правильность, прецизионность, специфичность и линейность в аналитической области разработанной методики количественного определения ФЗ в шипучих таблетках.

При разработке составов быстрорастворимых таблеток использовали термостабильные безводные компоненты шипучей системы – карбонат натрия и органические кислоты, что повышает стабильность и срок хранения разработанных составов. Гидрокарбонаты не использовали в качестве основного компонента шипучей системы вследствие их нестабильности при нагревании (начиная с 60°C), и наличия связанной (кристаллизационной) воды, уменьшающей стабильность и срок хранения быстрорастворимых ЛФ.

В ходе выбора газообразующей системы были изучены различные комбинации и массовые соот-

ношения органических кислот (винной, яблочной, лимонной) с карбонатом натрия. Основными критериями при скрининге служили такие показатели качества ЛФ, как распадаемость, pH водного раствора и способность к прессованию. Составы, содержащие лимонную кислоту, характеризовались низкой способностью к прессованию и распадаемостью, поэтому были исключены из дальнейших исследований. Поскольку рецептура составов помимо шипучей системы содержит ДВ и ВВ (ПВП-24000 и бензоат натрия), которые также способны влиять на показатель pH, соотношение основного и кислотного гранулятов определялось экспериментально.

При разработке шипучих таблеток особое внимание уделяли опасности преждевременного протекания реакции нейтрализации между основными и кислотными компонентами газообразующей системы, что может привести к таким нежелательным последствиям, как: снижение качества готовых таблеток (изменение цвета, прозрачности водных растворов таблеток), сокращение сроков хранения, увеличение процента брака, увеличение продолжительности технологического процесса. В связи с этим грануляты получали отдельным влажным гранулированием, используя в качестве растворителя ГЖ спирт этиловый 96%. Использование в качестве ГЖ этанольного раствора компонентов ТД более перспективно, так как позволяет получить ТД методом «удаления растворителя»^{11,12} [42].

Основной и кислотные компоненты составов №1 и №2 (табл. 4) отдельно гранулировали нагретым до $65 \pm 5^\circ\text{C}$ спиртовым раствором ФЗ и ПВП-24000 в случае основного гранулята и 1% спиртовым раствором ПВП-24000 в случае кислотных гранулятов. Таким образом, стадия получения ТД ФЗ объединена в один технологический этап со стадией гранулирования, что значительно упростило технологический процесс: снизило число технологических операций (исключен технологический этап получения ТД, тре-

¹¹ Тенцова А.И. Биофармацевтические аспекты применения твердых дисперсий. Эпоха в Фармации. – М.: Перо, 2014. – С. 62–66.

¹² Рубан Е.А. Современные направления в технологии твердых лекарственных средств. – Харьков: НФаУ, 2016. – 88 с.

бующий оценки качества и стандартизации промежуточного продукта), уменьшило нагрузку на оборудование и материальные затраты. Данное решение также упростило процесс разработки, позволяя легко провести дозирование и эмпирически подобрать pH . В предложенной технологии стадии получения ТД, смешивания компонентов, грануляции и сушки проводятся в одном аппарате, что способствует созданию непрерывного производства с высокой производительностью [43, 44].

Для получения таблеточной массы основной и кислотный грануляты смешивали в соотношениях (по массе) – 1,0:1,3 для состава №1 и 1,0:1,1 для состава №2, соответственно. Данные составы позволяют получить раствор ФЗ для наружного применения с минимальным значением показателя распадаемости и с комфортным для наружного применения значением $pH \approx 6,0 \pm 0,5$.

В качестве скользящего ВВ использован бензоат натрия, в количестве 2% от опудриваемой массы, поскольку его хорошая растворимость в воде позволяет получать прозрачные растворы при растворении разработанных составов.

Фракционный состав гранулятов состава №1 и №2, а также основного и кислотных гранулятов представлены в таблице 5.

Данные таблицы 5 свидетельствуют о том, что грануляты однородны, характеризуются равномерной сыпучестью и соответствующей прессуемостью.

Как видно, из приведенных данных (табл. 6), анализируемые грануляты №1 и №2, а также основной и кислотные грануляты обладают хорошими технологическими характеристиками. Все образцы характеризуются высокими показателями насыпной массы, сыпучестью, минимум в два раза превышающей требуемые значения (не менее 4–5 г/с), что в перспективе, обеспечит хорошие показатели скорости объемного потока таблеточной массы в прессовании. Остаточная влажность – критический показатель для стабильности быстрорастворимых таблеток, определяющий возможность преждевременного начала реакции нейтрализации шипучей системы – менее 1,5%, что оптимально для шипучих таблеток [45]. Угол естественного откоса также характеризует исследуемые составы как хорошо сыпучие, так как его значения для всех образцов находятся в интервале 20–35°. Такие технологические показатели гранулятов составов №1 и №2, как сыпучесть, влажность, насыпная масса, удовлетворяют требованиям нормативной документации (НД), обуславливая удовлетворительную прессуемость.

Для выявления оптимального режима таблетирования исследовали зависимость распадаемости, истираемости и прочности таблеток на раздавливание от величины давления прессования. В диапазоне давления прессования 5–20 кН распадаемость разработанных составов соответствует требованиям Го-

сударственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания (рис. 4).

Давление прессования свыше 16 кН позволяет получить таблетки с механической прочностью на раздавливание более 70 Н (77,2 Н и 79,6 Н, соответственно) (рис. 5).

Потеря в массе при проведении испытания на истираемость не превышает 3% при давлении прессования свыше 14 и 10 кН для составов №1 и №2, соответственно (рис. 6).

Таким образом, разработанные составы шипучих таблеток ФЗ обладают удовлетворительными показателями качества при давлении прессования свыше 16 кН. Следовательно, таблетки составов №1 и №2 получали при оптимальном давлении прессования (рис. 7).

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что полученные быстрорастворимые шипучие таблетки ФЗ предложенных составов №1 и №2 на момент изготовления по основным качественным, количественным и технологическим показателям качества удовлетворяют предъявляемым требованиям НД (табл. 7).

С помощью долгосрочных и ускоренных испытаний было выявлено, что таблетки характеризуются постоянством основных технологических характеристик: описание, однородность массы, распадаемость, истираемость, механическая прочность на раздавливание, потеря в массе при высушивании, pH , подлинность, количественное содержание ДВ в течение всего срока хранения. Полученные данные позволяют рекомендовать срок хранения таблеток составов №1 и №2, расфасованных в полимерные тубы, в сухом, защищенном от света месте при температуре 25°C в течение 2-х лет.

Результаты, полученные в ходе данного исследования, могут быть использованы для внедрения в производство высокоэффективного антимикробного лекарственного средства для наружного применения – быстрорастворимых шипучих таблеток ФЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны два состава шипучих таблеток, включающих ТД ФЗ, газообразующую систему – кислотный и основной компоненты, а также скользящее ВВ, позволяющие получать водный раствор ФЗ с концентрацией ДВ 0,004% и pH 6,0±0,5 меньше, чем за 5 мин без нагревания и приложения механических усилий. Осуществлена валидация методики количественного определения содержания ФЗ в шипучих таблетках. В соответствии с требованиями ГФ РФ XIV, проведена оценка качества разработанных шипучих таблеток, содержащих ТД ФЗ. Выявлено, что технологические характеристики полученных составов (описание, однородность массы, распадаемость, истираемость, механическая прочность на раздавливание, потеря в массе при высушивании, pH раство-

ра, подлинность и количественное определение ДВ) находятся в пределах нормативных значений и удовлетворяют всем требованиям качества. Экспериментально, методами долгосрочных и ускоренных испытаний, определен предварительный срок годности

шипучих таблеток ФЗ – 2 года в сухом защищенном от света месте при температуре не более 25°C.

По результатам работы подана заявка в Роспатент № 2021105988 от 10.03.2021 г. «Быстрорастворимая лекарственная форма ФЗ и способ ее получения».

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Источник финансирования: средства федерального бюджета: грант программы УМНИК-2020 Фонда содействия инновациям. Договор № 16508ГУ/2021 от 31.05.2021.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.О. Елагина – написание текста статьи, изготовление и оценка качества шипучих таблеток, анализ, обработка и подготовка графического материала; А.В. Беляцкая – общее руководство и планирование эксперимента, производство гранулятов; И.И. Краснюк (мл.) – прессование таблеток, оценка качества таблеток; И.И. Краснюк – общее руководство и планирование эксперимента; О.И. Степанова – сбор и обработка данных литературы; Т.В. Фатеева – оценка качества таблеток; Е.А. Смолярчук – анализ, обработка и подготовка графического материала; С.В. Козин – анализ, обработка и подготовка графического материала; О.Н. Плахотная – оценка качества таблеток; О.В. Растопчина – оценка качества таблеток; Д.В. Рау – оценка качества таблеток. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беляцкая А.В., Кашликова И.М., Елагина А.О., Краснюк (мл.) И.И., Краснюк И.И., Степанова О.И. Нитрофураны для наружного применения (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 38–47. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-38-47.
2. Pellicano R., Zagari R.M., Zhang S., Saracco G.M., Moss S.F. Pharmacological considerations and step-by-step proposal for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in the year 2018 // *Minerva Gastroenterol Dietol.* – 2018. – Vol. 64, No.3. – P. 310–321. DOI: 10.23736/S1121-421X.18.02492-3.
3. Голуб А.В. Нитрофураны в терапии неосложненных инфекций мочевых путей // Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. – 2010. – № 3. – С. 32.
4. Charalabidis A., Sfouni M., Bergström C., Macheras P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines // *Int. J. Pharm.* – 2019. – Vol. 566. – P. 264–281. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.041.
5. Fridgeirsdottir G.A. Harris R., Fischer P.M., Roberts C.J. Support Tools in Formulation Development for Poorly Soluble Drugs // *J. Pharm. Sci.* – 2016. – Vol. 105, No.8. – P. 2260–2269. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.05.024.
6. Kalepu S., Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects // *Acta Pharmaceutica Sinica B.* – 2015. – Vol. 5, No.5. – P. 442–453. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.07.003.
7. Siepmann J., Faham A., Clas S.D. Lipids and polymers in pharmaceutical technology: Lifelong companions // *Int. J. Pharm.* – 2019. – Vol. 558. – P. 128–142. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.080.
8. Singh N., Sarangi M.K. Solid Dispersion – a Novel Approach for Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs in Oral Drug Delivery System // *J. Pharm. Sci.* – 2017. – Vol. 3, No.2. – P. 1–8. DOI: 10.19080/GJPPS.2017.03.555608.
9. Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I. (Jr), Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Abgaryan Zh.A., Kudina T.P., Vorob'yov A.N., Nesterenko I.S. Study of the solubility of ketoprofen from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone // *Moscow University Chemistry Bulletin.* – 2019. – Vol. 74, No.2. – P. 93–99. DOI: 10.3103/S0027131419020056.
10. Huang S., Mao C., Williams R.O. (3rd), Yang C.Y. Solubility Advantage (and Disadvantage) of Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions // *J. Pharm. Sci.* – 2016. – Vol. 105, No.12. – P. 3549–3561. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.08.017.
11. Younis M.A. Solid Dispersion Technology, a Contemporary Overview on a well Established Technique // *Universal Journal of Pharmaceutical Research.* – 2017. – Vol. 2, No.3. – P. 15–19. DOI: 10.22270/ujpr.v2i3.RW1.
12. Ewing A.V., Clarke G.S., Kazarian S.G. Stability of indomethacin with relevance to the release from amorphous solid dispersions studied with ATR-FTIR spectroscopic imaging // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol. 60. – P. 64–71. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.05.001.
13. Van Duong T., Van den Mooter G. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part I: crystalline and semi-crystalline carriers // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2016. – Vol. 13, No.11. – P. 1583–1594. DOI: 10.1080/17425247.2016.1198768.
14. Van Duong T., Van den Mooter G. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part II: amorphous carriers // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2016. – Vol. 13, No.12. – P. 1681–1694. DOI: 10.1080/17425247.2016.1198769.
15. Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Elagina A.O., Kashlikova I.M., Stepanova O.I., Kuzmenko A.N., Iskenderova S.G., Kannieva D.R., Vorob'yov A.N. Study of the solubility of furazolidone from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone // *Moscow University Chemistry Bulletin.* – 2020. – Vol. 75. – P. 43–46. DOI: 10.3103/S0027131420010046.
16. Краснюк И.И. (Мл.), Беляцкая А.В., Краснюк И.И., Степанова О.И., Овсянникова Л.В., Грих В.В., Алленова Т.М., Одинцова Е.Б. Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации // *Фармация.* – 2016. – № 6. – С. 7–11.

17. Teodorescu M., Bercea M., Morariu S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: perspectives and challenges // *Biotechnology Advances*. – 2019. – Vol. 37. – P. 109–131. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.008.
18. Ben Osman Y., Liavitskaya T., Vyazovkin S. Polyvinylpyrrolidone affects thermal stability of drugs in solid dispersions // *Int. J. Pharm.* – 2018. – Vol. 551, No.1–2. – P. 111–120. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.09.020.
19. Шикова Ю.В., Кадыров А.Р., Зайцева О.Е., Симонян Е.В., Васильева Н.А., Солдатов Е.С. Использование в технологии получения лекарственных препаратов современных вспомогательных веществ – высокомолекулярных соединений // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – Т. 20, №1. – С. 222–226.
20. Ipci K., Öktemer T., Birdane L. Effervescent tablets: a safe and practical delivery system for drug administration // *ENT Updates*. – 2016. – Vol. 6, No.1. – P. 46–50. DOI: 10.2399/jmu.2016001009.
21. Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В., Степанова О.И., Король Л.А. Разработка состава и технологии быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина // *Фармация*. – 2015. – № 3. – С. 36–39.
22. Тригубчик О.В., Грошовый Т.А. Изучения фармако-технологических свойств продуктов Sorb-Cel для создания шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты // *Научные ведомости*. – 2015. – Т. 219, № 22. – С. 191–200.
23. Aslani A., Jahangiri H. Formulation, Characterization and Physicochemical Evaluation of Ranitidine Effervescent Tablets // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. – 2013. – Vol. 3, No.2. – P. 315–322. DOI: 10.5681/apb.2013.051.
24. Saigal N., Baboota S., Ahuja A., Ali J. Fast-dissolving intra-oral drug delivery systems // *Expert Opin. Ther. Patents*. – 2008. – Vol. 18, No.7. – P. 769–781. DOI: 10.2399/jmu.2016001009.
25. García E.R., Thalhauser S., Loscertales H.R. Current evidence in the stability of medicines in dose administration aids: implications for patient safety // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2018. – Vol. 15, No.6. – P. 577–587. DOI: 10.1080/17425247.2018.1480610.
26. Shahiwal A. Formulation approaches in enhancement of patient compliance to oral drug therapy // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2011. – Vol.8, No.11. – P. 1521–1529. DOI: 10.1517/17425247.2011.628311.
27. Pramod K., Tahir M.A., Charoo N.A., Ansari S.H., Ali J. Pharmaceutical product development: A quality by design approach // *Int. J. Pharm. Investig.* – 2016. – Vol. 6, No.3. – P. 129–138. DOI: 10.4103/2230-973X.187350.
28. Способ получения таблеток рутин: пат. 2523562 Рос. Федерация N 2013123463/15; заявл. 23.05.13; опубл. 20.07.14, Бюл. № 20. С. 1–5.
29. Способ получения капсул диклофенака: пат. 2602681 Рос. Федерация № 2015147739/15; заявл. 09.11.15; опубл. 20.11.16, Бюл. № 32. С. 1–6.
30. Способ получения мази нифедипина (варианты): пат. 2629843 Рос. Федерация № 2016119829; заявл. 24.05.16; опубл. 04.09.17. Бюл. №25. С. 1–8.
31. Krasnyuk I.I.(Jr), Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Korol L.A., Valeeva A.M., Grikh V.V., Ovsyannikova L.V., Kosheleva T.M. Effect of Solid Dispersions on the Dissolution of Ampicillin // *BioNanoScience*. – 2017. – Vol. 7, No.2. – P. 340–344. DOI: 10.1007/s12668-016-0342-6. (2017) 7: 340.
32. Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I.(Jr), Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Kosheleva T.M., Kudina T.P., Vorob'ev A.N., Maryanyan M.M. Dissolution of ketoprofen from poly(ethylene glycol) solid dispersions // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2019. – Vol. 52, No.12. – P. 1001–1006. DOI: 10.1007/s11094-019-01941-0.
33. Способ получения геля нифедипина пат. 2684326 Рос. Федерация № 2017139594; заявл. 15.11.17; опубл. 08.04.19, Бюл. №10. С. 1–2.
34. Krasnyuk I.I.(Jr), Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Galkina I.V., Lutsenko S.V., Litvinova T.M. Novel Solid Dispersions Increasing the Solubility of Prothionamide // *BioNanoScience*. – 2019. – Vol. 9, No.4. – P. 833–838. DOI: 10.1007/s12668-019-00659-3.
35. Средство для лечения микоза ногтей: пат. 2699653 Рос. Федерация № 2019108302; заявл. 22.03.19; опубл. 09.09.19. Бюл. №25. С. 1.
36. Belyatskaya A.V., Kashlikova I.M., Krasnyuk I.I.(Jr), Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Vorob'ev A.N. Development of Compositions and Production Technology for Gels with a Solid Dispersal of Nitrofuril // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2020. – Vol. 53, No.10. – P. 981–985. DOI: 10.1007/s11094-020-02109-x.
37. Средство для лечения повреждений кожи и способы его получения (варианты): пат. 2716158 Рос. Федерация № 2019109124, заявл. 28.03.19; опубл. 06.03.20. Бюл. №7. С. 1–2.
38. Косенкова С.И., Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В., Степанова О.И., Мазяркин Е.В., Корочкина Т.В., Ю.Я. Харитонов. Изучение стабильности вязкого раствора нафтифина гидрохлорида с комбинацией полиэтиленгликолей для наружного применения // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 67–71. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-67-71.
39. Krasnyuk I.I. (Jr.), Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Kuzmenko A.N., Lucenko S.V., Kasimovskaya N.A., Matyushin A.A., Mazyarkin E.V., Vorob'yov A.N., Nesterenko E.N. Influence of Polymers on the Physicochemical Properties of Benzonal in Solid Dispersions // *Moscow University Chemistry Bulletin*. – 2021. – Vol. 75, No.6. – P. 388–390. DOI: 10.3103/S0027131420060127.
40. Krasnyuk I.I. (Jr.), Naryshkin S.R., Krasnyuk I.I., Belyatskaya A.V., Stepanova O.I., Bobrov I.S., Yankova V.G., Vorobiev A.N. Effect of solid dispersions on the solubility of metronidazole // *Pharmacy & Pharmacology*. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 195–204. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-195-204.
41. Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способы её получения (варианты): пат. 2764032 Рос. Федерация № 2019109124, заявл. 28.03.19; опубл. 06.03.20. Бюл. №3. С. 36–39.
42. Николаева Л.Л., Гулякин И.Д., Оборотова Н.А., Бунятян Н.Д. Анализ поливинилпирролидона в лекарственных формах // *Фармация и фармакология*. – 2016. – Т. 4, № 2(15). – С. 88–94.
43. Сеткина С.Б. Хишова О.М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 162–172.
44. Беляцкая А.В. Особенности технологии изготовления быстрорастворимых (шипучих) гранул и таблеток // *Фармация*. – 2008. – №3. – С. 21–22.
45. Валеева Э.Р., Лебедева Ю.Е., Козлова Ж.М. Влияние количества газообразующего компонента и давления прессования на растворимость шипучих таблеток напроксена // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2017. – №7–2 (61). – С. 105–108.

АВТОРЫ

Елагина Анастасия Олеговна – аспирант кафедры фармацевтической технологии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-5255-3991. E-mail: a.o.elagina@gmail.com

Беляцкая Анастасия Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-8214-4483. E-mail: av.beliatskaya@mail.ru

Краснюк Иван Иванович (мл.) – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-8557-8829. E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Краснюк Иван Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-7242-2988. E-mail: krasnyuki@mail.ru

Степанова Ольга Ивановна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-9885-3727. E-mail: o.i.nikulina@mail.ru

Фатеева Татьяна Владимировна – заведующая лабораторией микробиологических исследований

ФГБНУ ВИЛАР. ORCID ID: 0000-0002-8231-0621. E-mail: fateeva2151@mail.ru

Смолярчук Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-2615-7167. E-mail: smolyarchuk@mail.ru

Козин Сергей Валерьевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4722-8315. E-mail: enfadado@yandex.ru

Плахотная Ольга Николаевна – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-7266-2933. E-mail: plahotnaya.o@mail.ru

Растопчина Ольга Вячеславовна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-5443-6980. E-mail: rastop0309@yandex.ru

Рау Джульетта Владимировна – доктор философии, профессор, Институт строения вещества, Национальный исследовательский совет (ISM-CNR), Рим, Италия; доцент, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии. ORCID ID: 0000-0002-7953-1853. E-mail: giulietta.rau@ism.cnr.it

УДК 615.3 +519.2



ПРИМЕНЕНИЕ МНОГОФАКТОРНОГО ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА И ОБОБЩЁННОЙ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ N-БЕНЗИЛ-N-МЕТИЛ-1-ФЕНИЛПИРРОЛО [1,2-А] ПИРАЗИН-3-КАРБОКСАМИД

С.В. Тишков, Е.В. Бlynская, К.В. Алексеев, В.К. Алексеев, Д.И. Гаврилов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, 8

E-mail: sergey-tishkov@yandex.ru

Получена 25.09.2021

После рецензирования 29.12.2021

Принята к печати 11.02.2022

Создание лекарственных средств (ЛС) с анксиолитической активностью, которые не обладают основными побочными эффектами, характерными для лекарственных препаратов (ЛП) данной группы, является важной и социально значимой задачей. Для её выполнения в рамках разработки оригинального ЛС с анксиолитической активностью проводится разработка состава и технологии таблеток ГМЛ-1 (N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло [1,2-а] пирозин-3-карбоксамид).

Цель. Изучение с помощью четырёхфакторного дисперсионного анализа влияния факторов состава на технологические свойства таблеток ГМЛ-1 и подборе типа, количества, стадии добавления дезинтегранта и смазывающего вспомогательного вещества (ВВ).

Материалы и методы. Используемые материалы: субстанция: ГМЛ-1 (N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а] пирозин-3-карбоксамид). Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза 101 (МКЦ), поливинилпирролидон (КВП), кросповидон, натрия кроскармеллоза (НКК), натрия крахмала гликолят (НКГ), магния стеарат (МС), натрия стеарил фумарат (НСФ). Применялось получение таблеточных смесей с помощью влажной грануляции и таблетирования с изучением их основных фармацевтико-технологических свойств.

Результаты. Разработаны модельные составы и изучены их фармацевтико-технологические свойства. Данные результаты проанализированы, определена степень влияния факторов и их взаимодействия. Взаимодействия факторов в большинстве рассматриваемых случаев не вызывали существенное изменение критериев оптимизации. Время распадаемости при увеличении количества дезинтегранта сокращалось неравномерно. Так, увеличение количества данных ВВ с 4 до 6 мг оказывало более сильное влияние, чем с 2 до 4 мг. На степень высвобождения фактор В воздействовал нелинейно. Фактор А влиял на все рассматриваемые критерии оптимизации, особенно на высвобождение ФС. Наилучшее высвобождение и распадаемость наблюдались при использовании кросповидона, что имело особенное значение при обработке результатов испытаний методом обобщённой желательности.

Заключение. Ввиду противоречивых результатов дисперсионного анализа, для частных факторов, получившиеся значения дополнительно проанализированы с помощью обобщённой функции желательности. Использование данного метода позволило привести противоречивые результаты дисперсионного анализа к одному наиболее оптимальному составу.

Ключевые слова: ГМЛ-1; таблетка; дисперсионный анализ; четырёхфакторный; влияние факторов; взаимодействие факторов; функция желательности

Список сокращений: ЛС – лекарственное средство; ЛП – лекарственный препарат; ЛФ – лекарственная форма; ФС – фармацевтическая субстанция; ВВ – вспомогательные вещества; КВП – поливинилпирролидон; МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза; НКК – натрия кроскармеллоза; НКГ – натрия крахмала гликолят; МС – магния стеарат, НСФ – натрия стеарил фумарат; ОФС – общая фармакопейная статья.

Для цитирования: С.В. Тишков, Е.В. Бlynская, К.В. Алексеев, В.К. Алексеев, Д.И. Гаврилов. Применение многофакторного дисперсионного анализа и обобщённой желательности для оптимизации состава и технологии таблеток, содержащих N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло [1,2-а] пирозин-3-карбоксамид. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):69-81. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-69-81

© С.В. Тишков, Е.В. Бlynская, К.В. Алексеев, В.К. Алексеев, Д.И. Гаврилов, 2022

For citation: S.V. Tishkov, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev, V.K. Alekseev, D.I. Gavrilov. Application of multivariate anova and generalized desirability to optimize the composition and technology of tablets containing N-benzyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo [1,2-a] pyrazine-3-carboxamide. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):69-81. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-69-81

APPLICATION OF MULTIVARIATE ANOVA AND GENERALIZED DESIRABILITY TO OPTIMIZE THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS CONTAINING N-BENZYL-N-METHYL-1-PHENYLPYRROLO [1,2-A] PYRAZINE-3-CARBOXAMIDE

S.V. Tishkov, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev, V.K. Alekseev, D.I. Gavrilov

Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov
8, Baltiyskaya St., Moscow, Russia, 125315

E-mail: sergey-tishkov@yandex.ru

Received 25 Sep 2021

After peer review 29 Dec 2022

Accepted 11 Feb 2022

The creation of drugs with an anxiolytic activity, which do not have the main side effects characteristic of drugs of this group, is an important and socially significant task. For its implementation, within the framework of the development of an original drug with an anxiolytic activity, the composition and manufacturing of GML-1 tablets (N-benzyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo [1,2-a] pyrazine-3-carboxamide) are being developed.

The aim of this article is to study, using a four-factor analysis of variance, the influence of composition factors on the manufacturing properties of GML-1 tablets and the selection of the type, the amount, stage of the disintegrant addition and the type of lubricating excipients used in the technology of wet granulation of GML-1 tablets.

Materials and methods. The materials used are: the substance – GML-1 (N-benzyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo [1,2-a] pyrazine-3-carboxamide). Excipients: microcrystalline cellulose 101 (MCC 101); polyvinylpyrrolidone (PVP); croscopovidone, croscarmellose sodium (CCS), sodium starch glycolate (SSG); magnesium stearate (MS), sodium stearyl fumarate (SSF). To obtain tablet mixtures, wet granulation and tableting with the study of their main pharmaceutical and technological properties was used.

Results. Model compositions were developed and their pharmaceutical and technological properties were studied. These results have been analyzed, the degree of these factors' influence and their interactions have been determined. In most of the cases considered, the interactions of the factors did not cause a significant change in the optimization criteria. With an increase in the amount of a disintegrant, the disintegration time decreased unevenly, so an increase in the amount of these excipients from 4 to 6 mg had a stronger effect than from 2 to 4 mg. Factor B affected the release degree non-linearly. Factor A influenced all the optimization criteria considered, especially a PS release. The best release and disintegration were observed with croscopovidone, which was of a particular importance when processing the test results using a generalized desirability method.

Conclusion. In view of the conflicting variance analysis results, for particular factors, the resulting values were additionally analyzed using the generalized desirability function. The use of this method made it possible to reduce the conflicting variance analysis results to the most optimal composition.

Keywords: GML-1; tablet; analysis of variance; four-factor; influence of factors; interaction of factors; desirability function

Abbreviations: MP – medicinal product; DP – drug product; DF – dosage form; PS – pharmaceutical substance; API – active pharmaceutical ingredient; PVP – polyvinylpyrrolidone; MCC – microcrystalline cellulose; SCC – sodium croscarmellose; SSG – sodium starch glycolate; MS – magnesium stearate; SSF – sodium stearyl fumarate; GPM – General Pharmacopoeia Monograph.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время поиск новых лекарственных средств (ЛС) для терапии невротических расстройств и других нейropsychических заболеваний становится всё более актуальной задачей. Например, общемировая распространенность тревожных расстройств, по разным данным, составляет от 6,0 до 13,6% [1]. Кроме того, применение многих транквилизаторов, в частности бензодиазепинового ряда, ограничено из-за проявления большого количества побочных эффектов и законодательных ограничений. Соответственно, одним из наиболее перспективных направ-

лений психофармакологии является создание ЛС на основе строения лигандов митохондриального транслокаторного белка, действующих на альтернативные фармакологические мишени, не обладающих серьезными побочными эффектами и токсичностью.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Зукосова» разработана и синтезирована оригинальная фармацевтическая субстанция (ФС), являющаяся производным пирролопиразина – N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1) [2, 3], которая обладает анксиолитической активностью (рис. 1) [4]. Данная субстанция, помимо

анксиолитической активности, обладает выраженными антидепрессивным, ноотропным и нейропротекторными эффектами [4–6]. При этом отсутствуют характерные для данной группы ЛП седативное, миорелаксантное и амнестическое действия [7]. Кроме того, в результате токсикологических исследований показано, что ГМЛ-1 обладает низкой острой токсичностью при внутрибрюшинном введении мышам $LD_{50} > 1000$ мг/кг [8]. Полученные данные демонстрируют высокий потенциал данной ФС для создания ЛП.

Для ГМЛ-1 предполагается разработать таблетированную лекарственную форму (ЛФ), исходя из проведённых доклинических исследований и особенностей предполагаемого фармакологического применения [9, 10].

ЦЕЛЬ. Изучение с помощью дисперсионного анализа влияния вида и количества дезинтегранта на технологические свойства таблеток ГМЛ-1, а также вида скользящего ВВ и стадии включения дезинтегранта в таблеточную массу на технологические свойства таблеток ГМЛ-1.

В представленном исследовании с помощью дисперсионного анализа и функции желательности необходимо осуществить подбор состава и технологии таблетированной ЛФ ГМЛ-1, полученной влажным гранулированием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемые материалы

Субстанция – ГМЛ-1 (N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а] пиазин-3-карбоксамид)) (рис. 1).

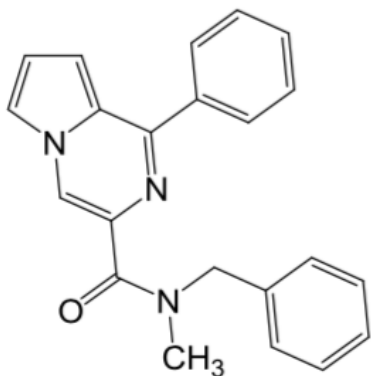


Рисунок 1 – Структурная формула ГМЛ-1

Вспомогательные вещества. Наполнители: микрокристаллическая целлюлоза 101 (МКЦ 101) (Microcel MCC 101, Blanver, Бразилия). Связующее вещество: поливинилпирролидон (ПВП, Kollidon 25, BASF, Германия). В качестве дезинтегрантов использовали кросповидон (Polyplasdone XL, BASF, Германия), кроскармеллозу натрия (НКК) (Solutab, Blanver, Бразилия), натрия крахмала гликолят (НКГ) (Solutab, Blanver, Бразилия);

в качестве скользящих использовали магния стеарат (МС) (Niticka Pharm. Specialities PVT.LTD., Китай), натрия стеарил фумарат (НСФ) (Pruv, JRS Pharma, Германия).

Используемое оборудование и методики

Таблетки получали с помощью ручного гидравлического пресса ПРГ-50. Прочность таблеток на раздавливание (ОФС. 1.4.1.0015.15)¹ проверяли с помощью анализатора прочности TBF 1000 (CopleyScientific®, Великобритания).

Методика определения распадаемости (ОФС.1.4.2.0011.15.)² – тестер распадаемости PTZ-S (Pharma Test, Германия). Методика испытания «растворение» для таблеток ГМЛ-1 разработана аналитической группой ОТО ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» [11, 12] согласно ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твёрдых лекарственных форм» Испытание «растворение» для твёрдых лекарственных форм³. Прибор – «Лопастная мешалка» (Erweka, Германия); среда растворения – 900 мл 3% раствора натрия лаурилсульфата в воде; температура среды растворения – $37 \pm 1^\circ\text{C}$; скорость вращения мешалки – 50 об/мин. Отбор проб осуществлялся каждые 10 мин. После отбора каждой пробы проводили восполнение среды. Измеряли оптическую плотность приготовленных растворов на спектрофотометре при длине волны 256 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 3% водный раствор натрия лаурилсульфата [13].

Статистический анализ

Дисперсионный анализ (ANOVA) применяют для определения степени влияния факторов и их взаимодействий на технологические и физико-химические свойства таблеток [14–16]. В представленной работе использовали перекрёстный сбалансированный полный дисперсионный анализ (параметрическая модель) для определения влияния: А – типа дезинтегрирующих ВВ; В – количества дезинтегрирующих ВВ в таблетке; С – типа смазывающих ВВ; D – процесса внесения дезинтегранта в таблеточную массу и воздействия совокупности данных факторов (параметров) на прочность таблеток на раздавливание, распадаемость таблеток (с), высвобождение ФС (%).

Значения S, R и скорректированный R отражают соответствие в математической модели зависимости случайной величины от переменных для показанной модели дисперсионного анализа (табл. 7). Значение S измеряется в единицах переменной отклика и представляет собой стандартное отклонение для используемых данных. R (R^2) – коэффициент детерминации описывающий степень зависимости переменной, объясняемой рассматриваемыми факторами про-

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. I–IV. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru/pharmacopea.php>

² Там же.

³ Там же.

цесса. Для сравнения моделей с различным числом переменных вводят значение скорректированного коэффициента детерминации (скорр. R^2), который не может быть искусственно завышен и учитывает количество членов в модели [17].

Факторный дизайн эксперимента состоял из комбинаций факторов для описания степени влияния состава, проводился в рандомизированном порядке и для уменьшения экспериментальной ошибки; эксперимент в центральной точке повторяли пять раз в разные дни. Результаты средних ответов для экспериментов приведены в таблице 3. Значения показывали воспроизводимость процесса. Статистическая оценка результатов была выполнена с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), в котором проводили сравнение дисперсий с помощью критерия Фишера с использованием коммерчески доступного пакета статистического программного обеспечения (Minitab 18, Пенсильвания, США). Критерий Фишера использовался для сравнения дисперсий вариационных рядов и по его относительной величине табличного значения определяли степень слияния факторов. Кроме того, для математического анализа результатов использовалась функция обобщенной желательности, позволяющая определить наиболее оптимальный модельный состав. Во время оптимизации состава необходимо объединить частные отклики технологических, физико-химических свойств, чтобы получить таблетку с желаемыми характеристиками. Применение функции желательности позволяет осуществить данный процесс в одном измерении и дает возможность определить наиболее подходящий состав по всем критериям желательности.

Комбинация откликов в функции обобщенной желательности требует вычисления индивидуальных функций желательности [18, 19], которые могут иметь односторонние и двухсторонние ограничения. В рамках данного исследования будут рассматриваться только односторонние ограничения, поскольку используемые параметры оптимизации имеют только верхние и, соответственно, нижние допустимые значения. Для преобразования выбранных частных параметров оптимизации в некоторую субъективную оценку или частную желательность необходимо использовать следующие уравнения при одностороннем ограничении:

$$d = \exp[-\exp(-y)], \quad (1)$$

Перевод значений размерных (натуральных) показателей фармацевтико-технологических характеристик (x) в безразмерные (y) показатели, при принятом нами условии линейной зависимости между ними, осуществляется следующим образом: $y = a_0 + a_1 x_1$. Данное выражение возможно рассчитать с помощью следующей системы уравнений:

$$\begin{cases} a_0 + k_1 a_1 = 1,51 \\ a_0 + k_2 a_1 = 0,01 \end{cases}, \quad (2)$$

где: k_1 – наилучшее значение параметра; k_2 – наихудшее значение параметра.

Значение же обобщенной желательности Харрингтона рассчитывается путём преобразования частных показателей желательности (D) в единую комплексную оценку по формуле:

$$D = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n d_i}, \quad (3)$$

где: n – число используемых показателей параметров сравнения в данной системе.

При пересчёте по данной формуле не учитываются коэффициенты весовости частных показателей, которые объединяются в обобщенную функцию желательности Харрингтона (D) путём определения средних геометрических частных желательностей (d_i) [20–23].

РЕЗУЛЬТАТЫ

На предыдущих этапах исследования изучены свойства ФС ГМЛ-1, осуществлен выбор технологии таблеток ГМЛ-1 – влажное гранулирование. Данный выбор обусловлен необходимостью обеспечения однородности дозирования для 1 мг ФС, обладающей неудовлетворительными физико-химическими и технологическими свойствами. Кроме того, подобран наполнитель, связующее и оптимальные количества данных ВВ, проведены предварительные этапы оптимизации технологического процесса [13]. Однако в связи неудовлетворительными технологическими свойствами таблеток ГМЛ-1, особенно по таким показателям, как распадаемость и высвобождение ФС из таблеток, принято решение о дополнительном введении дезинтегрантов.

Для осуществления данного плана исследований на следующем этапе подбирали тип и количество дезинтегранта, а также стадию введения дезинтегрирующих ВВ и вид скользящего ВВ.

Для обеспечения необходимых технологических свойств использовали четырёхфакторный дробный эксперимент и в качестве факторов, влияющих на качество таблеток выделили:

A_1 – тип дезинтегранта: A_1 – кросповидон, A_2 – натрия кроскармеллоза

A_3 – натрия крахмала гликолят;

B – количество дезинтегранта в таблетке: B_1 – 2 мг, B_2 – 4 мг, B_3 – 6 мг;

C – вид смазывающего ВВ: C_1 – 8%, C_2 – 10%;

D – процесс добавления дезинтегранта: D_1 – в таблеточную смесь перед увлажнением, D_2 – половина количества дезинтегранта в таблеточную смесь и оставшаяся часть на стадии опудривания.

Факторы исследованы на трёх или двух уровнях изменения. Интервал варьирования выбранных переменных факторов приведен в таблице 1.

В качестве критериев оптимизации были выбраны: Y_1 – прочность таблеток на раздавливание (Н); Y_2 – распадаемость таблеток (с); Y_3 – высвобождение ФС (%).

Таблица 1 – Характеристика переменных факторов, влияющих на технологические характеристики таблеток ГМЛ-1

Уровни факторов	Факторы			
	А	В	С	Д
	Вид дезинтегранта	Количество дезинтегранта в таблетке, мг	Вид смазывающего ВВ	Процесс добавления дезинтегранта
1	Кросповидон	2	Магния стеарат	В таблеточную смесь перед увлажнением
2	Натрия кросскармеллоза	4	Натрия стеаратофумарат	50% перед увлажнением и 50% во время опудривания
3	Натрия крахмала гликолят	6	–	–

Таблица 2 – Модельные составы таблеток ГМЛ-1

№ п/п	ГМЛ-1	МКЦ 101	ПВП	Дезинтегранты			Смазывающие ВВ	
				Кросповидон	НKK	НКГ	МС	НСФ
1	1,0	90,0	6,0	2,0	–	–	1,0	–
2	1,0	90,0	6,0	2,0	–	–	–	1,0
3*	1,0	90,0	6,0	2,0	–	–	1,0	–
4*	1,0	90,0	6,0	2,0	–	–	–	1,0
5	1,0	88,0	6,0	4,0	–	–	1,0	–
6	1,0	88,0	6,0	4,0	–	–	–	1,0
7*	1,0	88,0	6,0	4,0	–	–	1,0	–
8*	1,0	88,0	6,0	4,0	–	–	–	1,0
9	1,0	88,0	6,0	6,0	–	–	1,0	–
10	1,0	88,0	6,0	6,0	–	–	–	1,0
11*	1,0	88,0	6,0	6,0	–	–	1,0	–
12*	1,0	88,0	6,0	6,0	–	–	–	1,0
13	1,0	90,0	6,0	–	2,0	–	1,0	–
14	1,0	90,0	6,0	–	2,0	–	–	1,0
15*	1,0	90,0	6,0	–	2,0	–	1,0	–
16*	1,0	90,0	6,0	–	2,0	–	–	1,0
17	1,0	89,0	6,0	–	4,0	–	1,0	–
18	1,0	88,0	6,0	–	4,0	–	–	1,0
19*	1,0	88,0	6,0	–	4,0	–	1,0	–
20*	1,0	88,0	6,0	–	4,0	–	–	1,0
21	1,0	88,0	6,0	–	6,0	–	1,0	–
22	1,0	88,0	6,0	–	6,0	–	–	1,0
23*	1,0	88,0	6,0	–	6,0	–	1,0	–
24*	1,0	88,0	6,0	–	6,0	–	–	1,0
25	1,0	90,0	6,0	–	–	2,0	1,0	–
26	1,0	90,0	6,0	–	–	2,0	–	1,0
27*	1,0	90,0	6,0	–	–	2,0	1,0	–
28*	1,0	90,0	6,0	–	–	2,0	–	1,0
29	1,0	88,0	6,0	–	–	4,0	1,0	–
30	1,0	88,0	6,0	–	–	4,0	–	1,0
31*	1,0	88,0	6,0	–	–	4,0	1,0	–
32*	1,0	88,0	6,0	–	–	4,0	–	1,0
33	1,0	88,0	6,0	–	–	6,0	1,0	–
34	1,0	88,0	6,0	–	–	6,0	–	1,0
35*	1,0	88,0	6,0	–	–	6,0	1,0	–
36*	1,0	88,0	6,0	–	–	6,0	–	1,0

Примечание: * – добавление дезинтегранта в таблеточную смесь и при опудривании гранулята.

Таблица 3 – Результаты исследования технологических характеристик таблеточных смесей и таблеток (средние значения)

№ состава	Y ₁	Y ₂	Y ₃
	Прочность, Н	Распадаемость, с	Высвобождение ФС, %
1	108,1±0,03	268±0,3	78,8±1,0
2	97,4±0,02	244±0,2	79,3±0,5
3	95,8±0,02	231±0,2	77,6±0,6
4	91,4±0,03	227±0,1	78,9±0,4
5	109,3±0,05	212±0,4	89,1±0,5
6	89,9±0,04	190±0,2	87,8±0,3
7	88,7±0,04	196±0,1	81,7±0,3
8	80,1±0,02	189±0,1	83,6±0,8
9	95,4±0,03	170±0,1	83,1±1,0
10	96,1 ±0,06	165±0,2	85,3±0,5
11	75,9±0,02	157±0,5	80,2±0,4
12	78,7±0,03	159±0,2	85,1±0,2
13	117,3±0,03	249±0,5	84,6±0,3
14	114,6±0,01	243±0,4	83,1±0,2
15	106,2±0,02	239±0,6	80,4±0,1
16	107,9±0,02	238±0,5	79,6±0,4
17	105,9±0,03	351±0,6	71,5±0,2
18	104,4±0,03	349±0,3	71,3±0,3
19	93,1±0,04	230±0,5	72,7±0,4
20	90,0±0,03	224±0,4	72,8±0,5
21	99,8±0,03	210±0,2	77,2±0,2
22	102,5±0,04	213±0,2	79,4±0,3
23	88,9±0,02	201±0,1	77,6±0,6
24	85,5±0,03	200±0,2	78,1±0,5
25	127,7±0,04	378±0,5	81,4±0,3
26	115,6±0,03	367±0,2	80,9±0,2
27	100,5±0,05	360±0,6	76,4±0,3
28	99,7±0,02	355±0,5	73,2±0,6
29	101,9±0,03	351±0,4	71,5±0,3
30	101,1±0,04	349±0,4	71,3±0,3
31	99,4±0,06	233±0,2	70,7±0,5
32	98,9±0,08	232±0,6	70,9±0,6
33	115,2±0,05	212±0,6	69,7±0,4
34	108,1±0,02	224±0,5	69,5±0,4
35	89,4±0,03	215±1,0	68,3±0,3
36	85,5±0,04	214±0,9	67,8±0,4

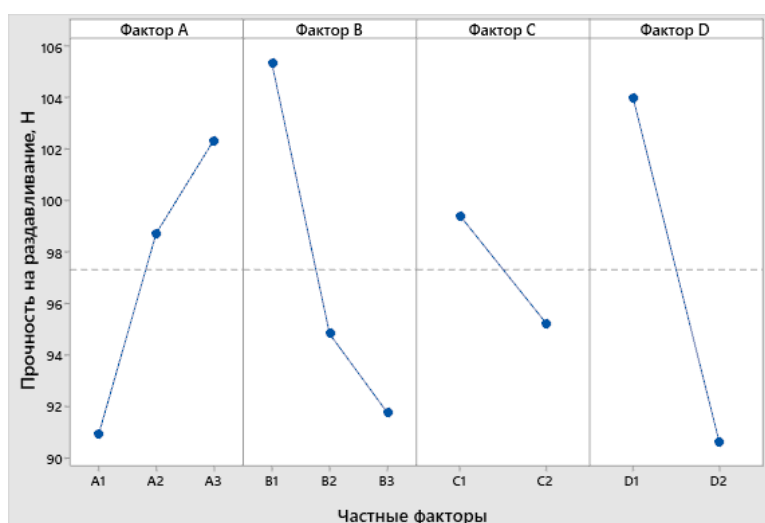


Рисунок 2 – График влияния основных эффектов факторов на средние значения прочности на раздавливание таблеток ГМЛ-1

Таблица 4 – Дисперсионный анализ показателя прочность на раздавливание таблеток ГМЛ-1

Источник дисперсии	Число степеней свобод	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	F _{эксп}	F _{табл}
Фактор А	2	2465,7	1232,86	81,02	3,14
Фактор В	2	3686,2	1843,11	121,12	3,14
Фактор С	1	474,0	474,05	31,15	3,99
Фактор D	1	4847,4	4847,39	318,55	3,99
Фактор А * Фактор В	4	128,3	32,07	2,11	2,52
Фактор А * Фактор С	2	53,2	26,60	1,75	3,14
Фактор А * Фактор D	2	109,6	54,81	3,60	3,14
Фактор В * Фактор С	2	106,3	53,13	3,49	3,14
Фактор В * Фактор D	2	377,7	188,85	12,41	3,14
Фактор С * Фактор D	1	10,9	10,89	0,72	3,99
Фактор А * Фактор В * Фактор С	4	236,1	59,03	3,88	2,52
Фактор А * Фактор С * Фактор D	2	79,7	39,86	2,62	3,14
Фактор А * Фактор В * Фактор D	4	768,3	192,09	12,62	3,14
Фактор В * Фактор С * Фактор D	2	85,0	42,49	2,79	–
Остаток	76	1156,5	15,22	–	–
Сумма	107	14585,0	–	–	–

Таблица 5 – Дисперсионный анализ показателя распадаемость таблеток ГМЛ-1

Источник дисперсии	Число степеней свобод	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	F _{эксп}	F _{табл}
Фактор А	2	140526	70262,9	183,07	3,14
Фактор В	2	159138	79568,8	207,32	3,14
Фактор С	1	1836	1836,2	4,78	3,99
Фактор D	1	36834	36834,4	95,97	3,99
Фактор А * Фактор В	4	61568	15392,0	40,10	2,52
Фактор А * Фактор С	2	604	302,2	0,79	3,14
Фактор А * Фактор D	2	6426	3212,9	8,37	3,14
Фактор В * Фактор С	2	175	87,5	0,23	3,14
Фактор В * Фактор D	2	22852	11425,9	29,77	3,14
Фактор С * Фактор D	1	11	10,6	0,03	3,99
Фактор А * Фактор В * Фактор С	4	726	181,6	0,47	2,52
Фактор А * Фактор С * Фактор D	2	970	485,0	1,26	3,14
Фактор А * Фактор В * Фактор D	–	–	–	–	–
Фактор В * Фактор С * Фактор D	2	814	407,2	1,06	3,14
Остаток	80	30704	383,8	–	–
Сумма	107	463184	–	–	–

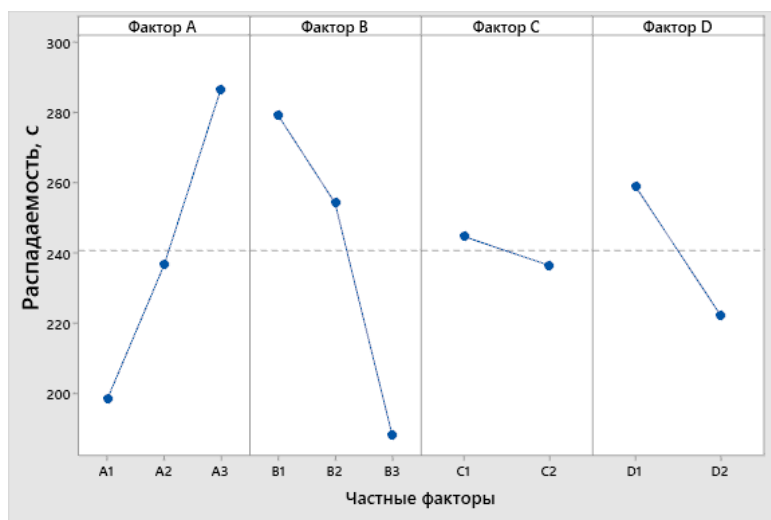


Рисунок 3 – График влияния факторов на средние значения распадаемости таблеток ГМЛ-1

Таблица 6 – Дисперсионный анализ результатов теста растворения таблеток ГМЛ-1

Источник дисперсии	Число степеней свобод	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	F _{эксп}	F _{табл}
Фактор А	2	1896,08	948,041	131,44	3,14
Фактор В	2	263,74	131,872	18,28	3,14
Фактор С	1	0,91	0,914	0,13	3,99
Фактор D	1	76,71	76,713	10,64	3,99
Фактор А * Фактор В	4	1145,10	286,275	39,69	2,52
Фактор А * Фактор С	2	14,10	7,051	0,98	3,14
Фактор А * Фактор D	2	25,68	12,839	1,78	3,14
Фактор В * Фактор С	2	21,77	10,886	1,51	3,14
Фактор В * Фактор D	2	18,95	9,475	1,31	3,14
Фактор С * Фактор D	1	1,02	1,015	0,14	3,99
Фактор А * Фактор В * Фактор С	4	20,35	5,087	0,71	2,52
Фактор А * Фактор С * Фактор D	—	—	—	—	—
Фактор А * Фактор В * Фактор D	2	20,59	10,294	1,43	3,14
Фактор В * Фактор С * Фактор D	2	1,44	0,720	0,10	3,14
Остаток	80	577,04	7,213	—	—
Сумма	107	4083,48	—	—	—

Таблица 7 – Стандартные отклонения и коэффициенты детерминации переменных показателей модели таблеток ГМЛ-1

Технологические характеристики	S	R ²	R ² (скор.)
Прочность таблеток на раздавливание, Н	3,90089	92,07%	88,84%
Распадаемость, с	13,3661	97,07%	95,87%
Высвобождение ФС, (%)	2,49791	88,39%	83,65%

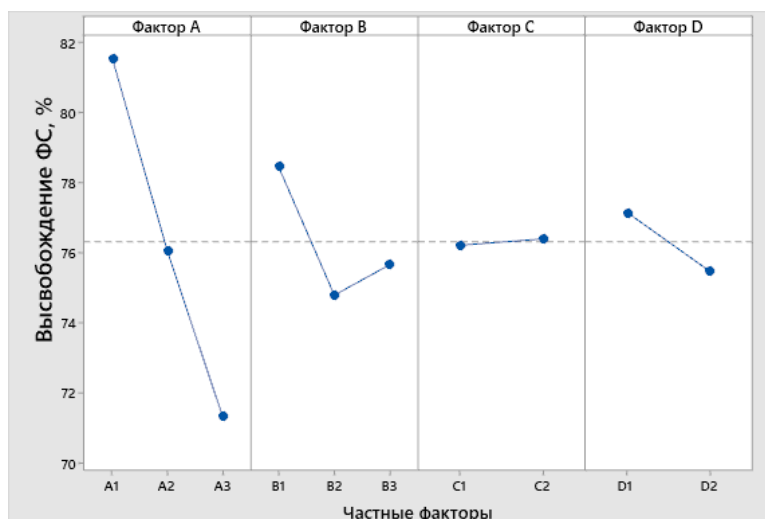


Рисунок 4 – График основных эффектов влияния частных факторов на средние значения кинетики растворения таблеток ГМЛ-1

Составы модельных смесей и результаты оценки показателей таблеток представлены в таблицах 2 и 3.

Результаты испытаний анализировали методом дисперсионного анализа, получая F -критерий Фишера для каждого члена в модели. Экспериментальные значения F -критерия Фишера сравнивали с табличным значением, который описан для уровня значимости $\alpha = 0,05$ степеней свобод для каждого

фактора. Показанное сравнение позволяет выявить степень влияния каждого фактора на критерии оптимизации модельных таблеток ГМЛ-1 ($\alpha = 0,05$; $F_{\text{эксп}} > F_{\text{табл}}$), а также взаимодействия факторов (табл. 4–8) [24]. Полученные данные дополнительно сравнивали со средними значениями частных факторов для объяснения полученных закономерностей.

При обработке результатов дисперсионного анализа значений прочности на раздавливание таблеток

Таблица 8 – Значения параметров частной и обобщённой желательности

№ п/п	Y_1	Y_2	Y_3	d_1	d_2	d_3	D
1	108,1±0,03	268±0,3	78,8±1,0	0,677	0,625	0,634	0,645
2	97,4±0,02	244±0,2	79,3±0,5	0,588	0,671	0,644	0,633
3	95,8±0,02	231±0,2	77,6±0,6	0,573	0,694	0,609	0,623
4	91,4±0,03	227±0,1	78,9±0,4	0,532	0,701	0,636	0,619
5	109,3±0,05	212±0,4	89,1±0,5	0,686	0,726	0,802	0,736
6	89,9±0,04	190±0,2	87,8±0,3	0,517	0,759	0,785	0,675
7	88,7±0,04	196±0,1	81,7±0,3	0,505	0,750	0,689	0,639
8	80,1±0,02	189±0,1	83,6±0,8	0,416	0,760	0,722	0,611
9	95,4±0,03	170±0,1	83,1±1,0	0,570	0,786	0,714	0,684
10	96,1 ±0,06	165±0,2	85,3±0,5	0,576	0,792	0,749	0,699
11	75,9±0,02	157±0,5	80,2±0,4	0,372	0,802	0,661	0,582
12	78,7±0,03	159±0,2	85,1±0,2	0,401	0,799	0,746	0,621
13	117,3±0,03	249±0,5	84,6±0,3	0,742	0,662	0,738	0,713
14	114,6±0,01	243±0,4	83,1±0,2	0,724	0,673	0,714	0,703
15	106,2±0,02	239±0,6	80,4±0,1	0,663	0,680	0,665	0,669
16	107,9±0,02	238±0,5	79,6±0,4	0,676	0,682	0,650	0,669
17	105,9±0,03	351±0,6	71,5±0,2	0,660	0,439	0,466	0,513
18	104,4±0,03	349±0,3	71,3±0,3	0,648	0,443	0,461	0,510
19	93,1±0,04	230±0,5	72,7±0,4	0,548	0,696	0,496	0,574
20	90,0±0,03	224±0,4	72,8±0,5	0,518	0,706	0,498	0,567
21	99,8±0,03	210±0,2	77,2±0,2	0,609	0,729	0,600	0,643
22	102,5±0,04	213±0,2	79,4±0,3	0,632	0,724	0,646	0,666
23	88,9±0,02	201±0,1	77,6±0,6	0,507	0,742	0,609	0,612
24	85,5±0,03	200±0,2	78,1±0,5	0,472	0,744	0,619	0,602
25	127,7±0,04	378±0,5	81,4±0,3	0,802	0,372	0,684	0,588
26	115,6±0,03	367±0,2	80,9±0,2	0,731	0,399	0,675	0,582
27	100,5±0,05	360±0,6	76,4±0,3	0,615	0,416	0,583	0,530
28	99,7±0,02	355±0,5	73,2±0,6	0,608	0,429	0,508	0,510
29	101,9±0,03	351±0,4	71,5±0,3	0,627	0,439	0,466	0,504
30	101,1±0,04	349±0,4	71,3±0,3	0,620	0,443	0,461	0,503
31	99,4±0,06	233±0,2	70,7±0,5	0,606	0,691	0,446	0,571
32	98,9±0,08	232±0,6	70,9±0,6	0,601	0,692	0,451	0,573
33	115,2±0,05	212±0,6	69,7±0,4	0,728	0,726	0,421	0,606
34	108,1±0,02	224±0,5	69,5±0,4	0,677	0,706	0,415	0,584
35	89,4±0,03	215±1,0	68,3±0,3	0,512	0,721	0,385	0,522
36	85,5±0,04	214±0,9	67,8±0,4	0,472	0,722	0,372	0,502

Таблица 9 – Состав таблеток ГМЛ-1, 1 мг по результатам исследований и использованию методов математического анализа

Состав	Количество, г
ГМЛ-1	0,001
МКЦ 101	0,088
Kollidon 25	0,006
Кросповидон	0,004
Магния стеарат	0,001
Масса таблетки	0,100

ГМЛ-1 (табл. 4.) наблюдали значимое превышение экспериментальных значений F -критерия выше теоретического $F_{80,2,0,95}$ у факторов А и В, $F_{80,1,0,95}$ у факторов С и D, а также относительное превышение при взаимодействии факторов В и D. Соответственно все факторы представленного дисперсионного анализа и взаимодействие фактора В и D оказывали влияние на прочность таблеток ГМЛ-1.

Наибольшее влияние на показатель прочности

таблеток на раздавливание оказывала стадия добавления дезинтегранта в таблеточную массу. Используя рис. 2, данное явление можно объяснить снижением связующей способности для таблеточной массы во время прессования при нахождении между гранулами дезинтегранта. Вторым по величине оказываемого воздействия было количество дезинтегранта, а также его вид, что объясняется изменением процессов хрупкой и пластической деформации при изменении

факторов А и В. Наименьшее влияние оказывал вид скользящего ВВ, ввиду его низкого количества в таблеточной массе. Среди взаимодействий факторов выделяется взаимодействие между количеством и стадией добавления дезинтегранта, поскольку данные факторы косвенно взаимосвязаны, однако их влияние незначительно. Распределение средних значений прочности таблеток ГМЛ-1 на раздавливание по частным факторам продемонстрировано на рис. 2.

Показанные на рис. 2 графики позволяют сделать вывод о наименьшей прочности таблеток при применении дезинтегранта кросповидона и наиболее высокой прочности для составов с натрия крахмала гликолятом. Наблюдалось также неравномерное снижение прочности при повышении количества дезинтегранта, а также более низкой прочности для составов, содержащих натрия стеарата фумарат и дезинтегрант в обсыпке гранул.

На показатель распадаемости ожидаемо оказывали достоверное влияние факторы А и В, а также фактор D. Наиболее значимое воздействие оказывало количество дезинтегранта, а уже вслед за данным фактором влиял вид данного ВВ и процесс его внесения в таблеточную массу. Данные эффекты объяснимы функциональным назначением показанной группы веществ. На время распадаемости также сказывались взаимодействия между видом, количеством и процессом добавления дезинтегранта на стадии опудривания ввиду того, что общее количество ВВ влияет на его содержание внутри гранул и в обсыпке, соответственно, усугубляя влияние данного фактора. Фактор С наименьшим образом сказывался на времени распадаемости из-за относительно низких количеств, смазывающих ВВ в таблетках ГМЛ-1.

Возможно, частично благодаря уменьшению прочности таблеток, составы с кросповидоном (рис. 3) показали меньшее время распадаемости, а составы с натрия крахмала гликолятом большее значение данного показателя. При увеличении количества ВВ ожидаемо снижалась продолжительность распадаемости (рис. 3), разница между составами с 4 и 6 мг гораздо выше разницы между таблетками с 2 и 4 мг. Разделение дезинтегранта и добавление его на разных стадиях технологического процесса в среднем позволяет сократить представленный показатель на 40 с. Несмотря на небольшое влияние вида смазывающих ВВ, включение в состав натрия стеаратофумарата позволяет сократить значения данного параметра благодаря гидрофильным группам в составе ВВ.

Исследование факторов, обуславливающих степень высвобождения ГМЛ-1 в тесте растворения, показало (табл. 6), что вид дезинтегранта сказывается на показанном параметре оптимизации намного сильнее остальных факторов ввиду различной природы полимеров, которые помимо дезинтегрирующего влияния, возможно, оказывают солюбилизирующее действие. Более, чем в два раза меньшее влияние на

высвобождение ГМЛ-1 проявляет взаимодействие вида и количества дезинтегрантов. После них основное влияние оказывает фактор В (количество дезинтегранта) и фактор D (процесс ввода дезинтегранта в состав таблетки).

Влияние частных факторов на прочность таблеток ГМЛ-1 находит отражение в графиках средних значений высвобождения (рис. 4) из которых можно сделать вывод о наилучшей степени высвобождения ФС из таблеток ГМЛ-1 при применении кросповидона. Наихудшие результаты наблюдались при применении натрия крахмалагликолята, количественного содержания дезинтегранта 4 мг и добавлении половины дезинтегранта на стадии опудривания.

В таблице 7 показаны значения коэффициентов детерминации, скорректированных коэффициентов детерминации, которые иллюстрируют связь между факторами, рассматриваемыми в данной модели и откликами параметров оптимизации дисперсионного анализа [23].

Исходя из показанных в таблице 9 коэффициентов детерминации для данной математической модели, можно сделать вывод о применимости представленной модели и высокой степени связанности рассматриваемых факторов с критериями оптимизации. Данный вывод сделан поскольку в таблице показаны высокие значения коэффициента детерминации (R^2) от 88,39 до 97,07% и скорректированного коэффициента детерминации (скор. R^2) от 83,65 до 95,87% для всех рассматриваемых технологических характеристик. Наименьшие значения R^2 среди других показателей наблюдались при анализе высвобождения ФС ввиду того, что на продемонстрированный показатель, в большей степени, оказывали влияние случайные факторы, не включённые в данную модель дисперсионного анализа, например, условия проведения теста растворения, влияния других ВВ и т. д.

В связи с разнонаправленностью влияния частных факторов дисперсионного анализа и различной степенью влияния данных факторов, для подбора одного наиболее рационального модельного состава применили метод обобщённой желательности. Для определения значения обобщённой желательности в соответствии с разделом «Материалы и методы» преобразовывали в безразмерные величины, рассмотренные в таблице 2 значения откликов (табл. 3): прочность таблеток на раздавливание (Н), распадаемость (с); высвобождение ФС (%). Полученные значения откликов (Y) по данным параметрам преобразовывали в частные желательности (d), значения которых распределялись на кривой желательности от 0 до 1, где 1 – наилучшее значение параметра, а 0 – абсолютно неудовлетворительные результаты. Затем частные желательности преобразовывались в обобщённую (D) путём нахождения среднего геометрического. Значения параметров оптимизации, а также рассчитанные частные и обобщённые желательности продемонстрированы в таблице 8.

Анализируя полученные данные и значения функций частных и обобщённых желательностей, можно сделать вывод о том, что абсолютно неудовлетворительных модельных составов значения D , которых меньше 0,2 среди рассмотренных, не наблюдается. Модельный состав № 5 обладает значением функции обобщённой желательности (0,736), которое наиболее приближено к единице и, соответственно, подходит по совокупности исследуемых параметров. Кроме того, представленный состав имеет наиболее высокие значения высвобождения ФС ГМЛ-1, что в условиях труднорастворимой субстанции является ключевым параметром оптимизации. Исходя из полученных результатов обобщённой желательности и дисперсионного анализа, выбран следующий состав модельных таблеток ГМЛ-1, 1 мг (табл. 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате дисперсионного анализа сделан вывод об отсутствии одного фактора, влияющего наиболее интенсивно на все технологические характеристики. Однако, ввиду низкого содержания в таблетках смазывающих ВВ на изученные технологические характеристики, их вид оказывал наименьшее воздействие, либо, в случае высвобождения ФС, не оказывал статистически значимого результата. Показатель прочности таблеток на раздавливание, в большей степени, обуславливает процесс добавления дезинтегранта в таблеточную массу ГМЛ-1. Продолжительность распадаемости, в большей степени, обусловлена количеством дезинтегранта, а степень высвобождения ФС – видом дезинтегранта. Среди частных факторов дисперсионного анализа следует выделить кросповидон, который наиболее интенсивно уменьшает прочность таблеток на раздавливание, время распадаемости и увеличивает степень высвобождения ФС ГМЛ-1. При этом, количество дезинтегранта на степень высвобождения действовало нелинейно, например, при количественном содержании 4 мг – высвобождение ФС уменьшалось, а при 2 мг – высвобождение наблюдалось в наибольшем виде. Кроме того, добавление половины дезинтегранта на стадии опудривания уменьшало прочность таблеток на раздавливание, время распадаемости и степень высвобождения ФС. Взаимодействия факторов, в большинстве случаев, не оказы-

вали статистически значимого влияния, однако наблюдалось взаимное влияние факторов В и D на показатели прочности таблеток и на распадаемость. Взаимодействия факторов А и В статистически значимо воздействовали на процесс высвобождения ФС. Применение дисперсионного анализа в данной разработке не позволило выявить наиболее оптимальный состав, однако, была установлена статистически значимая связь между полученными результатами и варьируемыми факторами. Кроме того, имеющиеся данные по преимущественному влиянию факторов и особенностям их взаимодействия на фармацевтико-технологические характеристики позволяет сделать долгосрочные выводы для дальнейших разработок. Отбор наиболее оптимального фактора удобно проводить другими методами, например, с помощью функции обобщённой желательности, основанной на экспертных оценках исследователей. В данном методе каждый модельный состав вне зависимости от факторов оптимизации рассматривается отдельно и совокупность его фармацевтико-технологических характеристик определяет его положение на кривой желательности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использованные в данной работе методы математического планирования показали свою эффективность при оптимизации состава и технологического процесса добавления дезинтегранта в состав модельных таблеток. Дисперсионный анализ позволил выявить факторы, влияющие на прочность, распадаемость и высвобождение ФС из таблеток ГМЛ-1. Показано, что основное количество взаимодействий факторов не вызывало существенного изменения рассматриваемых критериев оптимизации. Кроме того, рассмотрение влияния каждого фактора привело к противоречивым результатам и не позволило выявить наиболее оптимальный состав.

Использование метода обобщённой желательности позволило привести противоречивые результаты дисперсионного анализа к одному наиболее оптимальному составу. В результате использования методов математического анализа подобран состав № 5, обладающий наиболее оптимальным составом и технологией приготовления таблеток ГМЛ-1 и отвечающий всем технологическим требованиям.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.В. Тишков – получение материала исследования, написание текста рукописи; Е.В. Блынская – разработка дизайна исследования, обобщение материала исследования; К.В. Алексеев – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных; В.К. Алексеев – обзор публикаций по теме, анализ материала; Д.И. Гаврилов – обзор публикаций по теме, анализ материала, проведение эксперимента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Корабельникова Е.А. Современный подход к диагностике и терапии тревожных расстройств // Терапия. – 2018. – Т. 7, №8. – С. 63–68. DOI: 10.18565/therapy.2018.7-8.63-68
2. Середенин С.Б., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. Деева О.А., Ярков С.А., Яркова М.А., Жердев В.П., Алексеев К.В., Дурнев А.Д., Незнамов Г.Г. 1-Арил-пиролло[1,2-а] пиазин-3-карбоксамиды с нейротропной активностью. Патент 2572076 РФ (2014 г.). Дата приоритета: 26.03.2014.
3. Середенин С.Б., Яркова М.А., Поварнина П.Ю., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. Лиганды транслокаторного белка TSPO, обладающие антидепрессивной и ноотропной активностью. Патент РФ № RU 2699568 C2 (2019 год). Дата приоритета: 21.12.2015.
4. Ярков С.А., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. Яркова М.А., Середенин С.Б. Фармакологическое изучение новых соединений—регуляторов 18 кДа транслокаторного белка // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 1. – С. 7–11. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-1-7-11.
5. Zhang M.R., Kumata K., Maeda J., Yanamoto K., Hatori A., Okada M., Higuchi M., Obayashi S., Suhara T., Suzuki K. 11C-AC-5216: a novel PET ligand for peripheral benzodiazepine receptors in the primate brain // J. Nucl. Med. – 2007. – Vol. 48, No.11. – P. 1853–1861. DOI: 10.2967/jnumed.107.043505.
6. Яркова М.А., Мокров Г.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Анксиолитическое действие оригинальных производных пирроло [1, 2-а] пиазина, лигандов TSPO, зависит от биосинтеза нейростероидов // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 8. – С. 3–6. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-8-3-6.
7. Яркова М.А., Поварнина П.Ю., Мокров Г.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Антидепрессивный и ноотропный эффекты оригинальных лигандов транслокаторного белка TSPO // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 4. – С. 3–7. DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-4-3-7.
8. Новицкий А.А., Бочков П.О., Шевченко Р.В., Грибакина О.Г., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., Колыванов Г.Б., Жердев В.П., Мокров Г.В., Гудашева Т.А., Яркова М.А., Середенин С.Б. Фармакокинетика потенциального анксиолитика ГМЛ-1 у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 6. – С. 24–28. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-6-24-28.
9. Юдина Д.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В. Разработка состава таблеток ГМЛ-1, полученных методом влажного гранулирования: выбор наполнителя и связующего // Фармация. – 2018. – Т. 67, № 3. – С. 35–40. DOI: 10.29296/25419218-2018-03-07.
10. Яркова М.А., Блынская Е.В., Юдина Д.В., Мокров Г.В., Гудашева Т.А., Алексеев К.В. Разработка и оценка анксиолитического действия таблетированной лекарственной формы ГМЛ-1 // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 4. – С. 39–43. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-4-39-43.
11. Гаевая Л.М., Грушевская Л.Н., Сергеева М.С., Дуденкова М.Е., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М. Разработка методики определения показателя «Растворение» для таблеток нового соединения с анксиолитической активностью ГМЛ-1 // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 5s. – С. 50–50a. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5s-50-50a.
12. Гаевая Л.М., Грушевская Л.Н., Сергеева М.С., Илларионов А.А., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М., Байбуртский Ф.С., Мокров Г.В. Физико-химические свойства и разработка методик анализа субстанции нового оригинального анксиолитического препарата ГМЛ-1 // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 9. – С. 43–48. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-9-43-48.
13. Юдина Д.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Марахова А.И. Фармацевтическая разработка-инструмент контроля качества оригинального лекарственного средства с анксиолитическим действием // Фармация. – 2018. – Т. 67, № 8. – С. 27–36. DOI: 10.29296/25419218-2018-08-05.
14. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Алексеев В.К. Применение дисперсионного анализа с целью подбора вспомогательных веществ для получения лиофилизированных таблеток ГК-2 // Вестник ВГУ. Серия Химия. Биология. Фармация. – 2019. – № 1. С. 117–126.
15. Khoshvaght H., Delnavaz M., Leili M. Optimization of acetaminophen removal from high load synthetic pharmaceutical wastewater by experimental and ANOVA analysis // Journal of Water Process Engineering. – 2021. – Vol. 42. – P. 102–107. DOI: 10.1016/J.JWPE.2021.102107
16. Rashwan S., Abdelkader B., Abd Almonem A., Abou-Arab T., Nemitallah M., Habib M. A., Ibrahim A. Experimental and statistical ANOVA analysis on combustion stability of CH₄/O₂/CO₂ in a partially-premixed gas turbine combustor // Journal of Energy Resources Technology. – 2022. – Vol. 144, No.6. – Art. No.062301. DOI: 10.1115/1.4051755.
17. Blynskaya E., Tishkov S., Alekseev K., Povarnina P., Marakhova A., Sachivkina N. Development and optimization of the lyophilized tablets containing a dipeptide mimetic of the Nerve Growth Factor using the desirability function and analysis of variance (ANOVA) // International Journal of Pharmaceutical Research. – 2020. – Vol.12. – P. 925–940. DOI: 10.31838/ijpr/2020.SP1.14.
18. Wu J., Jiang Z., Wan L., Song H., Abbass K. Robust Optimization for Precision Product using Taguchi-RSM and Desirability Function // Arabian Journal for Science and Engineering. – 2021. – Vol. 46, No.3. – P. 2803–2814. DOI: 10.1007/s13369-020-05326-4.
19. D'Addona D.M., Raykar S.J., Singh D., Kramar D. Multi Objective Optimization of Fused Deposition Modeling Process Parameters with Desirability Function // Procedia CIRP. – 2021. – Vol. 99. – С. 707–710. DOI: 10.1016/j.procir.2021.03.117.
20. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Алексеев В.К., Минаев С.В. Разработка состава и технологии таблеток-лиофилизатов ГК-2 // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – Т. 3, №25. – С. 18–25.
21. Dadhich M., Prajapati O.S., Sharma V. Investigation of boiling heat transfer of titania nanofluid flowing through horizontal tube and optimization of results utilizing the desirability function approach // Powder Technology. – 2021. – Vol. 378. – P. 104–123. DOI: 10.1016/j.powtec.2020.09.077
22. Castillo D.E., Montgomery D.C., McCarville D.R. Modified Desirability Functions for Multiple Response Optimization // Journal of Quality Technology. – 1996. – Vol. 28, No.3. P. 337–345. DOI: 10.1080/00224065.1996.11979684.

23. Costa N.R., Lourenço J., Pereira Z.L. Desirability function approach: a review and performance evaluation in adverse conditions // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. – 2011. – Vol. 107, No.2. – С. 234–244. DOI: 10.1016/j.chemolab.2011.04.004.
24. Ganeshpurkar A., Pandey V., Asati S., Maheshwari R., Tekade M., Tekade R.K. *Experimental Design and Analysis of Variance // Dosage Form Design Parameters*. – Academic Press, 2018. – P. 281–301. DOI: 10.1016/B978-0-12-814421-3.00008-7.

АВТОРЫ

Тишков Сергей Валерьевич – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». ORCID ID: 0000-0002-8321-6952. E-mail: sergey-tishkov@yandex.ru

Блынская Евгения Викторовна – доктор фармацевтических наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». ORCID ID: 0000-0002-9494-1332. E-mail: mrsaureussnape@yandex.ru

Алексеев Константин Викторович – доктор фармацевтических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарствен-

ных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». ORCID ID: 0000-0003-3506-9051. E-mail: conwieck@yandex.ru

Алексеев Виктор Константинович – младший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». ORCID ID: 0000-0003-3542-0024. E-mail: conwieck@yandex.ru

Гаврилов Дмитрий Игоревич – младший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». ORCID ID: 0000-0001-8821-4174. E-mail: dimagavrilov@list.ru

УДК 615.32; 615.015.44



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИЗВЛЕЧЕНИЙ РАСТЕНИЙ ВИДА *COSMOS BIPINNATUS* CAV.

Е.О. Куличенко, О.А. Андреева, Е.О. Сергеева, С.С. Сигарева,
А.Ю. Терехов, Э.Т. Оганесян, С.Ю. Сидорская

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
375532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 11

E-mail: evgenia.kuli4enko@yandex.ru

Получена 29.06.2020

После рецензирования 20.12.2021

Принята к печати 07.02.2022

Цель. Определить антиоксидантную, противовоспалительную и гиполипидемическую активности извлечений, полученных экстракцией спиртом этиловым 70% трех видов Космеи дваждыперистой.

Материалы и методы. Антиоксидантное действие изучалось *in vitro* с применением модели железо-индуцированного перекисного окисления липидов в системе лецитиновых липосом. Исследование противовоспалительной активности проводилось на 30-ти крысах-самцах линии «Wistar». В качестве препарата сравнения использовали диклофенак (перорально, доза 13 мг/кг в пересчете на массу взрослого человека). Вещества животным вводили в виде водной суспензии, стабилизированной Твин-80. Для моделирования воспалительного процесса создавали модель «ватной гранулемы». Гиполипидемическую активность исследуемых экстрактов исследовали на 36-ти белых крысах-самцах линии «Wistar». Для изучения гиполипидемической активности исследуемых извлечений применяли твиновую модель для создания гиперлипидемического состояния у крыс, в сыворотке подопытных животных определяли концентрацию общего холестерина и триглицеридов.

Результаты. Проведенные модельные эксперименты позволили сделать вывод о том, что спиртовые извлечения, полученные из высушенных соцветий космеи дваждыперистой сортов «Dazzler», «Rosea» и «Purity» обладают антиоксидантной, противовоспалительной и гиполипидемической видами активности. Установлено, что извлечения из космеи дваждыперистой сортов «Dazzler» и «Rosea» способствуют лучшему снижению накопления перекисных соединений по сравнению с извлечением, полученным из сорта «Purity». Анализ данных по противовоспалительной активности показывает, что все исследуемые объекты достоверно ($p=0,05$) снижают стадию экссудации по сравнению с контрольной группой животных на 50% (сорт «Purity»), 52% (сорт «Rosea») и 40% (сорт «Dazzler»).

Эксперимент по изучению гиполипидемической активности у контрольной группы животных выявил достоверное, по отношению к значениям интактной группы, увеличение уровня холестерина в сыворотке крови на 78%, а уровня триглицеридов (ТГ) на 64%. Введение животным извлечений, полученных из космеи дваждыперистой сортов «Purity», «Rosea», «Dazzler», привел к снижению содержания холестерина в сыворотке крови на 44%, 47%, 50%, а триглицеридов на 52%, 52% и 57%, соответственно. Оба показателя достигли уровня нормы и достоверно не отличались от значений у здоровых (интактных) животных.

Заключение. Согласно проведенным исследованиям можно сделать вывод, что спиртовые извлечения, полученные из космеи дваждыперистой, обладают выраженным антиоксидантным, противовоспалительным и гиполипидемическим действиями.

Ключевые слова: *Cosmos bipinnatus* Cav.; Космея дваждыперистая; гиполипидемическая активность; холестерин; триацилглицериды; противовоспалительная активность; антиоксидантная активность; ТБК-активные продукты

Список сокращений: ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; ДМСО – диметилсульфоксид; ТГ – триглицериды; ТБК – тиобарбитуровая кислота; ПОЛ – перекисное окисление липидов.

Для цитирования: Е.О. Куличенко, О.А. Андреева, Е.О. Сергеева, С.С. Сигарева, А.Ю. Терехов, Э.Т. Оганесян, С.Ю. Сидорская. Фармакологическая активность извлечений растений вида *Cosmos bipinnatus* Cav. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):82-92. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-82-92

© Е.О. Куличенко, О.А. Андреева, Е.О. Сергеева, С.С. Сигарева, А.Ю. Терехов, Э.Т. Оганесян, С.Ю. Сидорская, 2022

For citation: E.O. Kulichenko, O.A. Andreeva, E.O. Sergeeva, S.S. Sigareva, A.Yu. Terekhov, E.T. Oganesyanyan, S.Yu. Sidorskaya. Pharmacological activity of extracts from plants of *Cosmos bipinnatus* Cav. species. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):82-92. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-82-92

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF EXTRACTS FROM PLANTS OF *COSMOS BIPINNATUS* CAV. SPECIES

E.O. Kulichenko, O.A. Andreeva, E.O. Sergeeva, S.S. Sigareva,
A.Yu. Terekhov, E.T. Oganesyan, S.Yu. Sidorskaya

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

E-mail: evgenia.kuli4encko@yandex.ru

Received 29 June 2020

After peer review 20 Dec 2021

Accepted 07 Feb 2022

The aim of the study is to determine antioxidant, anti-inflammatory and hypolipidemic activities of the extracts from *Cosmos bipinnatus* Cav. three varieties, obtained by the extraction with 70% ethyl alcohol.

Materials and methods. The antioxidant effect was studied *in vitro* using a model of iron-induced lipid peroxidation in the lecithin liposome system. The study of the anti-inflammatory activity was carried out on 30 male rats of the "Wistar" line. Diclofenac was used as a reference drug (p. o., the dose of 13 mg/kg in terms of the weight of an adult). The substances were administered to animals in the form of an aqueous suspension stabilized with Tween-80. To simulate the inflammatory process, a model of "cotton granuloma" was created. A hypolipidemic activity of the extracts was studied on 36 white male rats of the "Wistar" line. To study the hypolipidemic activity of the studied extracts, a tween model was used to create a hyperlipidemic state in rats, the concentrations of total cholesterol and triglycerides was determined in the serum of the experimental animals.

Results. The conducted model experiments made it possible to conclude that the alcohol extracts obtained from the dried inflorescences of the "Dazzler", "Rosea" and "Purity" varieties of *Cosmos bipinnatus* Cav. have antioxidant, anti-inflammatory and hypolipidemic kinds of activities. It has been established that the extracts from the "Dazzler" and "Rosea" varieties (*Cosmos bipinnatus* Cav.) contribute to a better reduction in the accumulation of peroxide compounds, compared to the extract obtained from the "Purity" variety. The data analysis on the anti-inflammatory activity shows that all the studied objects significantly ($p = 0.05$) reduce the stage of exudation compared with the control group animals by 50% (the «Purity» variety), by 52% (the «Rosea» variety) and by 40% (the "Dazzler" variety).

An experiment on the study of a hypolipidemic activity in the control group of the animals revealed a significant, in relation to the values of the intact group, increase in the cholesterol level of the blood serum by 78%, and in the level of triglycerides (TGCs) – by 64%.

The administration of the extracts obtained from *Cosmos bipinnatus* Cav. "Purity", "Rosea", "Dazzler" varieties to the animals, led to a decrease in cholesterol in blood serum by 44%, 47%, 50%, and triglycerides by 52%, 52% and 57%, respectively. Both indicators reached the normal level and did not differ significantly from the values in healthy (intact) animals.

Conclusion. According to the conducted studies, it can be concluded that alcohol extracts obtained from *Cosmos bipinnatus* Cav., have pronounced antioxidant, anti-inflammatory and hypolipidemic kinds of effect.

Keywords: *Cosmos bipinnatus* Cav.; hypolipidemic activity; cholesterol; triacylglycerides; anti-inflammatory activity; antioxidant activity; TBA-active products

Abbreviations: DNA – deoxyribonucleic acid; DMSO – dimethyl sulfoxide; TGCs – triglycerides; TBA – thiobarbituric acid; LPO – lipid peroxidation.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск природных биологически активных соединений является актуальной и трудоемкой задачей. Синтетические лекарственные средства являются фармакологически эффективными, но будучи препаратами широкого спектра действия, зачастую обладают множеством серьезных побочных эффектов. Препараты на основе природных соединений проявляют меньше нежелательных свойств и более эффективны при профилактическом приеме. Использование растений в качестве источника лекарственных средств очень перспективно с точки зрения создания суммарных субстанций, характеризующихся низкой токсичностью и предназначенных для длительного применения при лечении различных заболеваний [1–5].

Родина Космеи дваждыперистой (*Cosmos*

bipinnatus Cav.) – Мексика; в России используется как декоративная культура (растение высотой до 1,5 метров). В зависимости от сорта может иметь белые (сорт «Purity»), розовые (сорт «Rosea») или фиолетовые (сорт «Dazzler») цветки. Цветёт с конца мая и до глубокой осени и очень устойчива к резким изменениям температуры, не подвержена различным инфекциям (рис. 1) [6].

В народной медицине Южной Америки растения рода *Cosmos* Cav. используют в качестве противомаларийного средства [7]. Африканцы используют их для лечения головной боли и расстройств желудка, а также против постельных клопов и вшей, что указывает на инсектицидные свойства данного растения. В восточной традиционной медицине (Япония, Китай) космея дваждыперистая использовалась в качестве заменителя лотоса, как тонизирующее и бодрящее средство [8].

В традиционной медицине Китая и Мексики это растение используют в качестве гепатопротектора и средства для лечения головной боли, желтухи, прерывистой малярийной лихорадки, спленомегалии, метеоризма [9]. Отмечено также использование растений рода *Cosmos* как противовоспалительного и противогрибкового средств; описана его эффективность при лечении артрита, язвы желудка и сахарного диабета [10]. Имеются данные о способности водно-спиртовых экстрактов космеи дваждыперистой действовать как антиоксидант и защищать ДНК от повреждения и окисления. Различные извлечения из соцветий растений рода *Cosmos* оказывают цитотоксические действие против клеточных линий желудочной и колоректальной аденокарциномы, оказывают антидиабетическую активность *in vitro* [9].

Химический состав всех частей растения, главным образом, представлен полифенолами и компонентами эфирного масла. Так, в траве космеи установили наличие халконов (бутеин, оканин, ланцеолетин) [11], фенолоскислот (хлорогеновая и кофейная кислоты), антоцианов (космоцианин), флавоноидов (космозиин, лютеолин-глюкуронид, трифоллин, изокверцитрин, нелюмбозид) [12], танинов [13], эфирных масел: монотерпенов и сесквитерпенов (Е)- β -Оцимен, гермакрин D, сабинин, α -кадиол, α -фарнезин и терпинен-4-ол, β -элемен, β -кариофиллен, гермакрин D и бициклогермакрин [8, 11].

В трубчатых цветках *Cosmos bipinnatus* Cav. обнаружены следующие тритерпеновые спирты: гелианол, тараксерол, β -амирин, циклоартенол, α -амирин, лупеол, 24-метиленициклоартанол. Тритерпеновый состав язычковых цветков растения немного отличается: гелианол, даммарadiенол, β -амирин, тирукалла-7,24-диенол, α -амирин, лупеол, 24-метиленициклоартанол, ψ -таракастерол, таракастерол [15] (рис. 2).

К сожалению, в литературе очень ограничена научная информация, подтверждающая лекарственный потенциал космеи дваждыперистой. Настоящее исследование посвящено изучению биологической активности извлечений из трех сортов данного растения, полученных экстракцией спиртом этиловым 70%.

ЦЕЛЬ. Определение антиоксидантной, противовоспалительной и гиполипидемической активности спиртовых экстрактов трех сортов космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus* Cav.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Для исследования биологической активности были выбраны извлечения, полученные из соцветий трёх сортов космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus* Cav.): «Purity», «Rosea», «Dazzler».

Получение активных субстанций

Сырье собирали в сентябре 2018 года в Ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава

России. Сырье высушивали в условиях теневой сушки. Активные субстанции получали путем исчерпывающей трехкратной экстракции 300 граммов сырья спиртом этиловым 70% в колбе с обратным холодильником на кипящей водяной бане. Каждая экстракция длилась 30 минут. Извлечения объединяли, затем фильтровали и после кратковременного кипячения фильтрат сгущали в вакуумном ротаторно-испарительном аппарате до состояния густого экстракта, после чего остаток сушили в сушильном шкафу при 40–50°C до постоянной массы (рис. 3) [16, 17].

Экспериментальные животные

Противовоспалительную и гиполипидемическую активность определяли на крысах-самцах линии «Wistar», полученных из питомника «Рапполово» (г. Санкт-Петербург) и содержащихся в виварии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России. Вес подопытных животных на момент эксперимента был 250–280 г. Все проводимые манипуляции над животными соответствовали «Правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986 г.).

В течение эксперимента в виварии поддерживали оптимальные условия: температура воздуха – 22±2°C, относительная влажность воздуха – 65±5%. Животных размещали в макролоновом клетках (ТЗ), которые оборудованы углублением для корма и стальными решетками. Для подстилок в клетки насыпали древесные опилки любых хвойных пород. Животных кормили в соответствии со стандартным пищевым рационом и обеспечивали свободным доступом к корму. Вода водопроводная подавалась в стандартных поилках¹.

Препараты сравнения

При испытаниях на антиоксидантную активность, препаратом сравнения служил кверцетин с доказанной активностью. Кверцетин фирмы «Merck» (Германия) в пробу сравнения вводили в концентрации 10 мкг/мл, предварительно растворяя в диметилсульфоксиде ч.д.а. (ДМСО) («Вектон», Россия).

В качестве препарата сравнения при исследовании противовоспалительной активности использовали диклофенак (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 50 мг, производитель ООО «Хемофарм», Россия, г. Обнинск, серия 0291017). Препарат сравнения брали в количестве 13 мг/кг в пересчете на массу взрослого человека: доза была рассчитана с учетом межвидового коэффициента пересчета доз². Вещество вводили в виде водной суспензии, стабилизированной Твин-80 (Ferak Berlin, Германия).

¹ Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010.

² Миронова А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2013. – 944 с.

В испытаниях на гипополидемическую активность в качестве препарата сравнения использовали симвастатин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, производитель ООО «Озон», Россия, Самарская область, г. Жигулевск, серия 090618), препарат вводили в дозе 1,7 мг/кг, доза была рассчитана с учетом межвидового коэффициента пересчета доз³.

Статистическая обработка

Для оценки достоверности результатов проведенных исследований использовался *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез в данном случае принимали, равным 0,05. Объем выборки *n*=6 в каждой группе животных⁴.

При проведении эксперимента по исследованию противовоспалительной активности полученные данные обрабатывали статистически и представляли в виде: $M \pm m$, где: *M* – выборочное среднее, *m* – ошибка среднего.

Дизайн эксперимента

Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

Антиоксидантная активность

Данный вид активности изучался *in vitro* с применением модели железо-индуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ) в системе лецитиновых (фосфотидилхолиновых) липосом (рис. 4). Липосомы получали из лецитина (БАД МосЛецитин, производитель НИИ биомедицинской химии РАМН (Россия) при концентрации липидов 40 мг/мл по методике, описанной в работах И.П. Кодониди и соавт. [20]; М. Atas и соавт. [21]. Для определения эффективности антиоксидантного действия изучали степень ингибирования интенсивности перекисного окисления липидов лецитиновых липосом в опытных образцах по отношению к контрольным. Об интенсивности ПОЛ липосом судили по накоплению ТБК-активных продуктов за 15 мин инкубации. Реакцию проводили на водяной бане при 37°C с непрерывным барботированием. В опытные образцы вносили исследуемые экстракты в виде растворов в ДМСО. В контрольные пробы добавляли только растворитель. Интенсивность поглощения ТБК-активных продуктов измеряли на СФ-102 (НПО Аквилон, Россия) при 532 нм. Процент торможения ПОЛ рассчитывали по отношению к контрольной пробе по формуле:

$$\begin{aligned} \text{АОА} &= \frac{\Delta D_k - \Delta D_{\text{оп}}}{\Delta D_k} \cdot 100\%, \\ \Delta D_k &= D_k - D_k^0; \\ \Delta D_{\text{оп}} &= D_{\text{оп}} - D_{\text{оп}}^0 \end{aligned} \quad (1)$$

³ Там же.

⁴ Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

где: АОА – антиоксидантная активность, %; D_k^0 и $D_{\text{оп}}^0$ – оптическая плотность до инкубации; D_k и $D_{\text{оп}}$ – оптическая плотность после 15 мин инкубации.

Противовоспалительная активность

Для постановки эксперимента использовали водные суспензии спиртовых извлечений разных сортов космеи дваждыперистой. Для увеличения стабильности суспензии, высушенные извлечения предварительно растирали с каплей Твина-80 (рис. 4).

Исследование противовоспалительной активности проводилось на 30-ти крысах-самцах линии «Wistar». Известно, что механизм действия диклофенака связан со снижением скорости синтеза простагландинов, играющих одну из ведущих ролей в развитии воспалительных процессов [22].

Белых крыс вводили в хлоралгидратный наркоз в дозе 350 мг/кг, затем в области спины выстригали шерсть и брили предполагаемое место последующего разреза. На подготовленном месте с соблюдением правил асептики ножницами производили разрез кожи и подкожной клетчатки длиной около 1 сантиметра. Затем в подкожной клетчатке пинцетом через разрез формировали полость, в которую помещали ватный, предварительно простерилизованный шарик массой до 15 мг. После проведенных манипуляций на рану накладывали два-три шва. Животных пробуждали и оставляли в стандартных условиях на неделю. Через 7 суток у усыпленных хлоралгидратом крыс извлекали шарики вместе с наростом вокруг гранулярной тканью. Затем шарики взвешивали и высушивали до постоянной массы при 60°C. Разница массы шарика до и после высушивания говорила о величине экссудативной фазы воспаления, разница между массой высушенного шарика и его исходной массой (до 15 мг) говорила о величине пролиферативной фазы.

Экссудацию рассчитывали по формуле:

$$m_3 = m_1 - m_2, \quad (2)$$

где: m_3 – экссудация, г; m_1 – масса ватного шарика сразу после извлечения из животного, г; m_2 – масса ватного шарика после высушивания, г.

Пролиферацию рассчитывали по формуле:

$$m_4 = m_2 - 0,015, \quad (3)$$

где: m_4 – пролиферация, г; m_2 – масса ватного шарика после высушивания, г; 0,015 – исходная масса ватного шарика, г.

Суспензию исследуемых извлечений вводили в дозе 300 мг/кг. Испытуемые извлечения и препарат сравнения вводили в равных объемах при помощи зондов в желудок в течение 7-ми дней. Контрольной группе животных таким же образом вводили физиологический раствор⁵.

⁵ Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.



Сорт «Dazzler»



Сорт «Rosea»



Сорт «Purity»

Рисунок 1 – Внешний вид космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus* Cav.) разных сортов

Примечание: данные фотографии являются объектами авторского права.

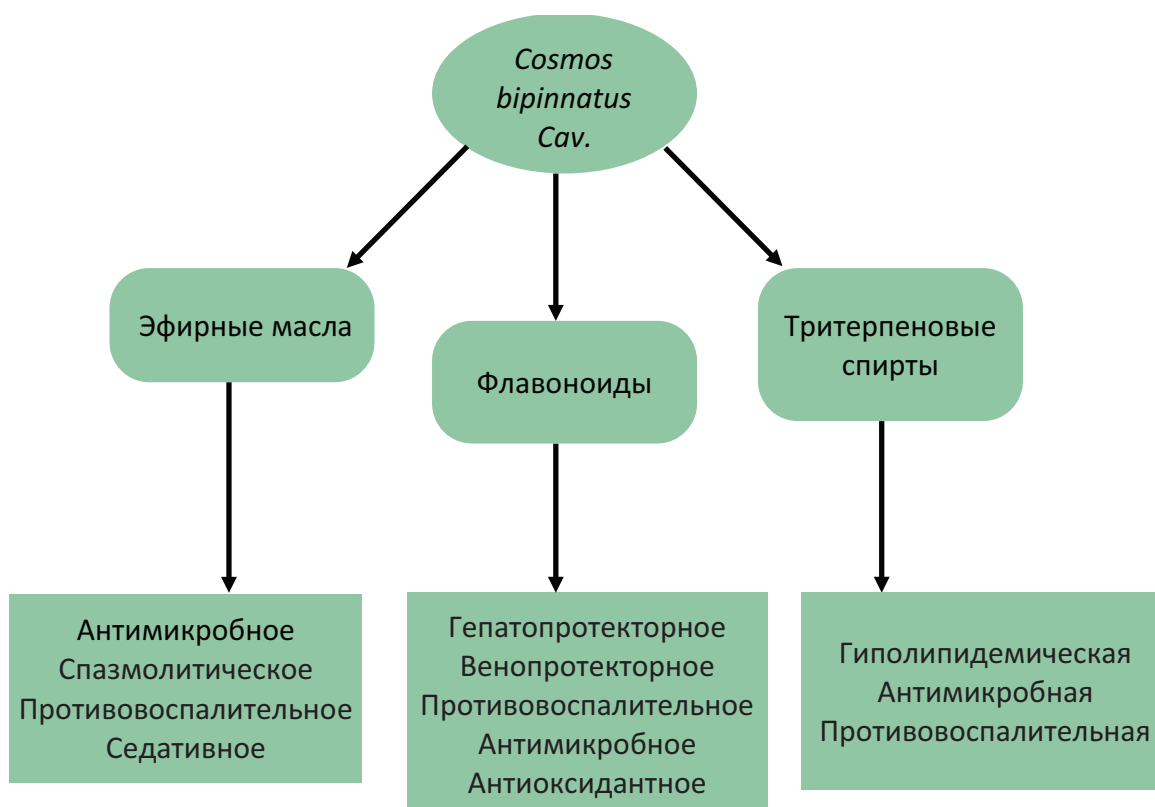
Рисунок 2 – Химический состав *Cosmos bipinnatus* Cav. и прогнозируемая фармакологическая активность основных классов химических веществ

Таблица 1 – Влияние суммы биологически активных веществ спиртовых извлечений из космеи дваждыперистой разных сортов на антиоксидантную активность

Конечная концентрация исследуемых экстрактов, мкг/мл	% снижения ПОЛ, n=3			
	Сорт «Purity», n=3	Сорт «Rosea», n=3	Сорт «Dazzler», n=3	Кверцетин, n=3 (концентрация 10 мкг/мл)
200	-24,3±1,29	-52,4±2,36	-54,3±3,23	-71±4,24

Примечание: n – количество проб для каждой концентрации

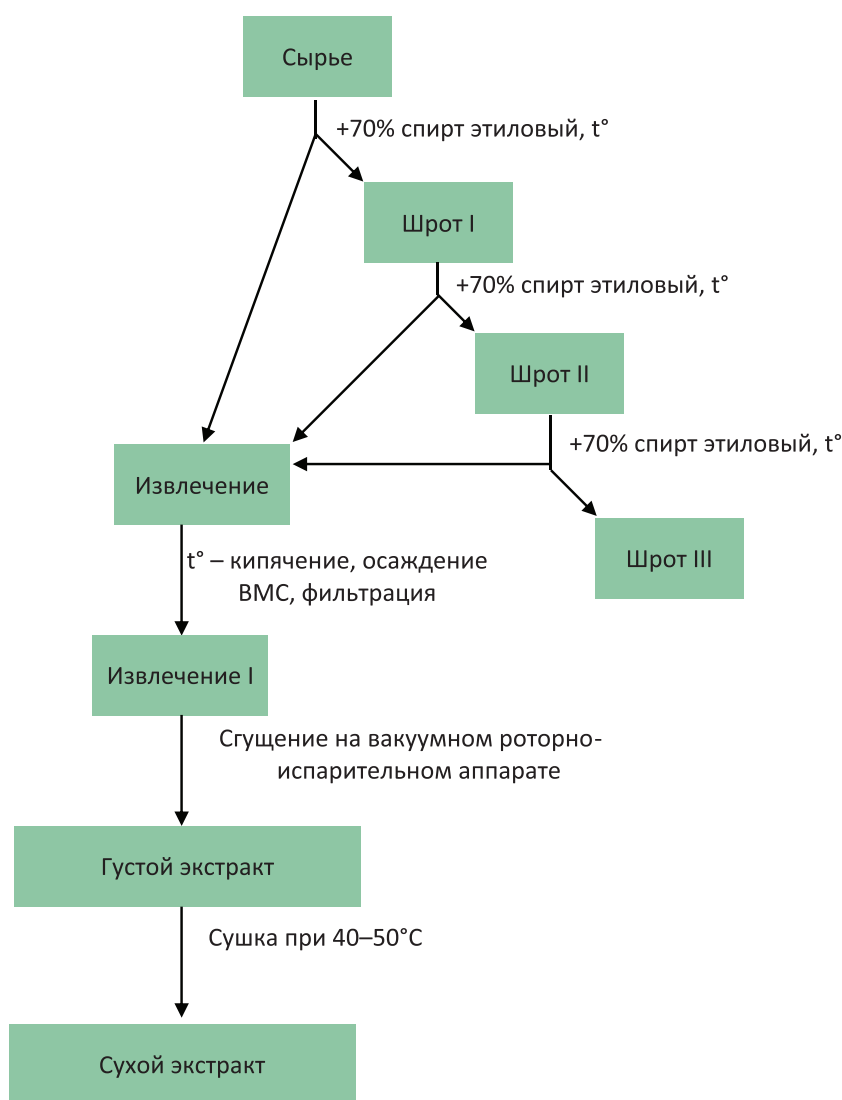


Рисунок 3 – Схема получения активных субстанций из сырья космеи дваждыперистой



Рисунок 4 – Дизайн эксперимента

Таблица 2 – Результаты определения противовоспалительной активности исследуемых извлечений космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) в сравнении с диклофенаком

Объект	Экссудация, мг	Пролиферация, мг
Контроль	210,0 ± 7,1	33,0 ± 2,9
Диклофенак, 13 мг/кг	117,7 ± 8,9* P _к < 0,005 – 44%	30,0 ± 1,7* P _к > 0,1 P _д > 0,1
70%-ное спиртовое извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Purity», доза 300 мг/кг	105,3 ± 26,1* P _к < 0,001 – 50% P _д > 0,1	65,0 ± 9,0*^ P _к < 0,001 + 97% P _д < 0,001 + 117%
70%-ное спиртовое извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Rosea», доза 300 мг/кг	101,8 ± 28,3* P _к < 0,001 – 52% P _д > 0,1	59,0 ± 4,1 *^ P _к < 0,001 + 79% P _д < 0,001 + 97%
70%-ное спиртовое извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Dazzler», доза 300 мг/кг	125,7 ± 4,7* P _к < 0,001 – 40% P _д > 0,1	69,0 ± 4,1 *^ P _к < 0,001 + 109% P _д < 0,001 + 130%

Примечание: P_к – уровень достоверной разницы по отношению к контрольным значениям; P_д – уровень достоверной разницы по отношению к значениям диклофенака; * – достоверно по отношению к контролю; ^ – достоверно по отношению к диклофенаку.

Таблица 3 – Влияние спиртовых извлечений из космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) разных сортов на показатели липидного обмена в крови на фоне твиновой гиперлипидемии

Группы животных и количество	Показатели	
n=6	Холестерин сыворотки крови, ммоль/л	Триглицериды сыворотки крови, ммоль/л
Интактная группа животных	1,8 ± 0,35	1,4 ± 0,28
Контрольная группа животных	3,2 ± 0,28 P _и < 0,001; +78%	2,3 ± 0,06 P _и < 0,001; +64%
Опытная группа, получавшая 70%-ное спиртовое извлечение космеи дваждыперистой (<i>Cosmos bipinnatus Cav.</i>) сорта «Purity»	1,8 ± 0,25 P _к < 0,001; –44% P _и > 0,01	1,1 ± 0,34 P _к < 0,001; –52% P _и > 0,01
Опытная группа, получавшая 70%-ное спиртовое извлечение космеи дваждыперистой (<i>Cosmos bipinnatus Cav.</i>) сорта «Rosea»	1,7 ± 0,19 P _к < 0,001; –47% P _и > 0,01	1,1 ± 0,30 P _к < 0,001; –52% P _и > 0,01
Опытная группа, получавшая 70%-ное спиртовое извлечение космеи дваждыперистой (<i>Cosmos bipinnatus Cav.</i>) сорта «Dazzler»	1,6 ± 0,35 P _к < 0,001; –50% P _и > 0,01	1,0 ± 0,36 P _к < 0,001; –57% P _и > 0,01
Группа сравнения, получавшая симвастатин	2,0 ± 0,50 P _к < 0,001; –38% P _и > 0,01	1,2 ± 0,22 P _к < 0,001; –48% P _и > 0,01

Примечание: P_и – уровень достоверной разницы по отношению к интактным значениям; P_к – уровень достоверной разницы по отношению к контрольным значениям; n – количество животных в группе.

Гиполипидемическая активность

Гиполипидемическую активность исследуемых экстрактов исследовали на 36-ти белых крысах-самцах линии «Wistar». Животных брали массой 250–180 граммов. Экспериментальные животные находились в таких же условиях, что и в предыдущем эксперименте. Разделение животных проводили на 6 групп: 1 – интактные; 2 – контрольные; 3, 4, 5 – опытные, 6 – группа сравнения. Интактные животные содержались в одинаковых условиях с остальными

группами. Контрольная группа животных получала дистиллированную воду в объеме, эквивалентном исследуемому суспензиям. Животным из опытных групп вводили извлечения, полученные из разных сортов космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*): 3-я группа получала извлечение из соцветий космеи дваждыперистой сорта «Purity», 4-я группа получала извлечение из соцветий космеи дваждыперистой сорта «Rosea», 5-я группа получала извлечение из соцветий космеи дваждыперистой сорта

«Dazzler». Шестая группа животных получала препарат сравнения (рис. 4).

Для изучения гиполипидемической активности исследуемых извлечений применяли твиновую модель для создания гиперлипидемического состояния у крыс: однократное внутрибрюшинное введение Твина-80 в количестве 250 мг на 100 г массы тела животного [8]. Извлечения вводили в дозе 300 мг/кг перорально, ежедневно (в течение недели) при помощи зондов в желудок животным. Цель введения суспензии в течение недели – насыщение биологически активными соединениями органов и тканей животных, которые связаны с обменом липидов. На 7-й день после начала запивания, животным внутрибрюшинно вводили Твин-80, а через 12 часов после введения осуществляли забой путем декапитации животных. За 12 часов перед эвтаназией животных лишали пищи.

Показатели холестерина и триацилглицеридов определяли на автоматическом биохимическом анализаторе BS-380 (Mindray, Китай).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Антиоксидантная активность

Исследование растительных экстрактов на антиоксидантную активность в моделях на целостных многоклеточных микроорганизмах позволяет оценить только интенсивность влияния веществ на свободно-радикальные процессы и активность звеньев антиоксидантной системы организма, но при этом не всегда удается выяснить механизм их антиоксидантного действия. Опыты *in vitro* зачастую дают четкое понимание антиоксидантного действия исследуемых веществ или их совокупности [10, 26].

Метод железо-индуцированного перекисного окисления основывается на способности окислителей, которые содержатся в исследуемых извлечениях, тормозить образование продуктов ПОЛ. Их содержание определяется по способности образовывать с тиобарбитуровой кислотой окрашенные комплексные соединения.

В данном опыте за величину антиоксидантной активности принимали степень ингибирования перекисного окисления липидов лецитиновых липосом вводимыми в реакцию извлечениями. Полученные результаты сравнивали с результатами контрольных проб. В опытные пробирки вносили исследуемые экстракты: 70%-ные извлечения, полученные из космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) трех сортов («Purity», «Rosea», «Dazzler») в концентрации 200 мкг/мл. В контрольные пробы добавляли только растворитель ДМСО. Исходя из полученных результатов, рассчитывали процент снижения перекисного окисления липидов по отношению к контрольной пробе.

В таблице 1 представлены данные о влиянии биологически активных соединений исследуемых

извлечений на накопление комплексов продуктов перекисного окисления липидов с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных продуктов) в конечной концентрации 200 мкг/мл. Данная концентрация была выбрана как наиболее эффективная.

Из таблицы 1 следует, что спиртовые извлечения, полученные из космеи дваждыперистой сортов «Dazzler» и «Rosea», способствуют лучшему снижению накопления перекисных соединений по сравнению с таковыми, полученными из космеи дваждыперистой сорта «Purity». Так, в концентрации 200 мкг/мл спиртовые извлечения, полученные из космеи дваждыперистой сортов «Dazzler» и «Rosea», снижали содержание малонового диальдегида на 54% и 52% соответственно, а спиртовое извлечение, полученное из космеи дваждыперистой сорта «Purity» – всего на 24%. При наращивании дозы исследуемых объектов до 500 мкг/мл значительного снижения перекисного окисления липидов не наступало. Кверцетин в концентрации 10 мкг/мл способствовал подавлению ПОЛ на 71% по сравнению с контролем – ДМСО.

Итак, проведенные модельные эксперименты показали, что исследуемые извлечения обладают антиоксидантным действием. Механизм действия антиоксидантов напрямую зависит от среды, в которой находится субстрат окисления и сам антиоксидант. Механизм действия антиоксидантов в данном опыте, возможно, реализуется путем связывания образующихся свободных липидных радикалов антиоксидантами или образования ими хелатных комплексов с ионами двухвалентного железа [10, 26].

Результаты по изучению антиоксидантной активности показывают, что извлечения, полученные из космеи дваждыперистой трех сортов, проявляют явный антиоксидантный эффект. Активность по отношению к свободным радикалам и способность образовывать с железом хелатные комплексы лежит в основе блокировки индуцирующей способности железа по отношению к свободным радикалам. Наибольшей антирадикальной и антиоксидантной активностью обладают спиртовые извлечения из космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) сортов «Rosea» и «Dazzler». Вероятно, такая особенность обусловлена более богатым полифенольным составом извлечений. Венчики растений этих сортов окрашены в яркие цвета (розовый и фиолетовый), что говорит о возможном высоком содержании антоцианов, известных своей высокой антиоксидантной активностью.

Противовоспалительная активность

Из экспериментальных данных, полученных при исследовании противовоспалительной активности, следует что спиртовые извлечения из космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) сортов «Purity», «Rosea», «Dazzler» снижали стадию экссудации на

50%, 52% и 40% соответственно, достоверно по отношению к контрольной группе животных. Эти показатели сравнивали у опытных групп и контрольной, получавшей диклофенак; в результате достоверных отличий между ними не выявлено. По ограничению экссудации спиртовое извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Purity» достоверно не отличается по действию спиртового извлечения из космеи дваждыперистой сорта «Rosea». Извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Dazzler» незначительно уступает в снижении данного показателя. Результаты эксперимента представлены в таблице 2.

В процессе обсуждения полученных результатов установлено, что все исследуемые вещества достоверно повышали пролиферативную фазу воспаления в сравнении с контрольной группой животных. Лидером по данному показателю стало спиртовое извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Dazzler».

Установлено, что на фоне хронического пролиферативного воспаления (модель «ватной гранулемы») исследуемые вещества, в терапевтической и эффективной дозах 300 мг/кг, обладают достоверной пролиферативной и противовоссудативной активностью, которую можно сопоставить с препаратом сравнения.

В эксперименте по исследованию противовоспалительной активности исследуемых извлечений установлено, что спиртовые извлечения в дозе 200 мг/мл проявляют отчетливую противовоспалительную активность, вызывают уменьшение экссудации в воспалительном очаге, который вызван флогогенными агентами. Лидером по противовоспалительной активности является спиртовое извлечение из космеи дваждыперистой сорта «Dazzler». Возможно, противовоспалительный эффект исследуемых извлечений обусловлен их способностью снижать степень высвобождения естественных медиаторов воспаления организма из тучных клеток и базофилов.

Гиполипидемическая активность

По данным ВОЗ⁶ в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания стоят в первой тройке причин смертности населения земного шара. Одной из причин возникновения и осложнения течения сердечно-сосудистых заболеваний является нарушение обмена липидов, сопровождающееся атеросклерозом. Во всем мире наблюдается тенденция омоложения сердечно-сосудистых заболеваний.

Современные протоколы лечения нарушений обмена липидов обычно основаны на медикаментозном лечении и предотвращении развития атеросклероза. Обычно препараты для коррекции обмена липидов являются синтетическими соединениями. В

настоящее время применяется три основные группы гиполипидемических средств: статины, фибраты, секвестранты жирных кислот. Применение этих групп препаратов обычно приводит к проявлению ряда побочных эффектов: миопатии, астении, анорексии и др. [26].

В работах последних лет часто освещается гиполипидемическое действие растений и разнообразных растительных суммарных препаратов. Доказывается достаточно высокая эффективность таких препаратов сопряженная с низкой токсичностью [24].

Для характеристики степени влияния соединений на липидный профиль крови животных принято определять концентрацию общего холестерина, триацилглицеридов, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности. В описанном исследовании в сыворотке крови определяли содержание общего холестерина и триглицеридов (ТГ).

Введение Твина-80 однократно внутрибрюшинно опытному животному сопровождается выраженной гиперлипидемией. Установлено увеличение общего холестерина сыворотки крови на 78%, а триглицеридов на 64%. Концентрация общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови интактных животных соответствовала норме (табл. 3).

Введение суспензии животным производили в дозе 300 мг/кг. Введение суспензии в такой дозе привело к снижению холестерина в сыворотке крови на 44%, 47%, 50%, при приеме животными извлечений, полученных из космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus* Cav.) сортов «Purity», «Rosea», «Dazzler» соответственно. Также из исследования можно сделать вывод о полной нормализации концентрации холестерина в крови по сравнению со значениями у здоровых (интактных) животных. Уровень триглицеридов крови также снижался на 52%, 52% и 57% в случае применения соответствующих извлечений, полученных из космеи дваждыперистой сортов «Purity», «Rosea», «Dazzler» соответственно и достигло уровня нормы. Значения данных показателей были сопоставимы со значениями препарата сравнения.

При проведении эксперимента по изучению гиполипидемической активности исследуемых извлечений установлено, что введение экстрактов в течение недели перорально животным приводило к достоверному снижению концентрации свободного холестерина в крови и уровня триглицеридов. Степень снижения концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови у всех извлечений находится примерно на одном уровне и превышает гиполипидемический эффект препарата сравнения. Наиболее интенсивно концентрацию общего холестерина сыворотки крови снижало 70%-ное спиртовое извлечение космеи дваждыперистой сорта «Dazzler», а триглицеридов – 70%-ные спиртовые извлечения космеи дваждыперистой сорта «Purity» и «Rosea».

⁶ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). 10 ведущих причин смерти в мире. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

Известно, что некоторые тритерпеновые спирты (например, гелианол), содержащиеся в растениях рода *Cosmos*, обладают противовоспалительной активностью. [15].

Бутеин – халкон, входящий в состав растений рода *Cosmos*, является мощным антиоксидантом в отношении липидов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также обладает противовоспалительной активностью, способен ингибировать ароматазу и циклооксигеназу [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно проведенным исследованиям можно сделать вывод, что спиртовые извлечения, полученные из космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus* Cav.), обладают выраженными антиоксидантным, противовоспалительным и гиполипидемическим действиями.

Проявление описанных выше видов биологической активности можно связать с химическим составом космеи дваждыперистой. В литературных источниках и наших собственных исследованиях, проведенных ранее, показано, что химический состав космеи дваждыперистой включает полифенолы (катехины, антоцианы, флавоноиды), органические кислоты, аминокислоты и полисахариды. Проявление антиоксидантных, противовоспалительных и гиполипидемических свойств 70%-ных спиртовых извлечений из космеи дваждыперистой можно связать с наличием в них описанных классов биологически активных соединений.

Проведенное исследование и данные, полученные в ходе него, позволяют рекомендовать космею дваждыперистую трех сортов («Purity», «Rosea», «Dazzler») как перспективный источник биологически активных соединений с широким спектром активности.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Все иллюстрации, рисунки и фотографии выполнены авторским коллективом и несут оригинальный характер, а также не нарушают ничьих авторских прав.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.О. Куличенко – сбор растительного материала для эксперимента, проведение эксперимента и сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, статистическая обработка полученных результатов, анализ литературы, написание рукописи; О.А. Андреева – сбор растительного материала для эксперимента; Е.О. Сергеева – участие в проведении эксперимента и сбор данных, участие в написании рукописи; С.С. Сигарева – участие в проведении эксперимента; А.Ю. Терехов – участие в планировании исследования и разработке концепции и дизайна исследования; Э.Т. Оганесян – планирование исследования, участие в разработке концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; С.Ю. Сидорская – статистическая обработка полученных результатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Falzon C.C. Balabanova A. Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine // Prim Care. – 2017. – Vol. 44, No.2. – P. 217–227. DOI: 10.1016/j.pop.2017.02.001.
2. Hemler E.C., Hu F.B. Plant-Based Diets for Personal, Population, and Planetary Health // Adv. Nutr. – 2019. – Vol. 10. – P. 275–283. DOI: 10.1093/advances/nmy117.
3. Fresan U., Sabate J. Vegetarian Diets: Planetary Health and Its Alignment with Human Health // Adv. Nutr. – 2019. – Vol. 10. – P. 380–388. DOI: 10.1093/advances/nmz019.
4. Farzaei M.H., Bayrami Z., Farzaei F., Aneva I., Das S.K., Patra J.K., Das G., Abdollahi M. Poisoning by Medical Plants // Arch. Iran. Med. – 2020. – Vol. 23, No.2. – P. 117–127.
5. Nunn A.V.W., Guy G.W., Botchway S.W., Bell J.D. From sunscreens to medicines: Can a dissipation hypothesis explain the beneficial aspects of many plant compounds // Phytother. Res. – 2020. – Vol. 34, No.8. – P. 1868–1888. DOI: 10.1002/ptr.6654.
6. *Cosmos bipinnatus* Cav. in GBIF Secretariat (2017). GBIF Backbone Taxonomy. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gbif.org/ru/dataset/d7dddbf4-2cf0-4f39-9b2a-bb099caae36c>. DOI: org/10.15468/39omei.
7. Botsaris A. S. Plants used traditionally to treat malaria in Brazil: the archives of Flora Medicinal // J. Ethnobiol. Ethnomed. – 2007. – Vol. 3, No.1. – P. 18. DOI: 10.1186/1746-4269-3-18.
8. Olajuyigbe O., Ashafa A. Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oil of *Cosmos bipinnatus* Cav. Leaves from South Africa // Iran. J. Pharm. Res. – 2014. – Vol. 13, No.4. – P. 1417–1423.
9. Cui H.X., Duan F.F., Jia S.S., Cheng F.R., Yuan K. Antioxidant and Tyrosinase Inhibitory Activities of Seed Oils from *Torreya grandis* Fort. ex Lindl // Biomed. Res. Int. – 2018. – Vol. 2018. – Art. No.5314320. DOI: 10.1155/2018/5314320.
10. Diaz-Medina L.K., Colin-Navarro V., Arriaga-Jordan C.M. In vitro nutritional quality and antioxidant activity of three weed species as feed additives for sheep in the Central Highlands of Mexico // Trop. Anim. Health Prod. – 2021. – Vol. 53, No.3. – Art. No.394. DOI: 10.1007/s11250-021-02819-8.
11. Buschhaus C., Hager D., Jetter R. Wax Layers on *Cosmos bipinnatus* Petals Contribute Unequally to Total Petal Water Resistance // Plant Physiol. – 2015. – Vol. 167. – P. 80–88. DOI: 10.1104/pp.114.249235.

12. Saito K. Quantitative variation of flavonoids and related compounds in *Cosmos bipinnatus* // Acta Societatis Botanicorum Poloniae. – 1979. – Vol. 48, No.2. – P. 317–325. DOI: 10.5586/asbp.1979.026.
13. Bate-Smith E.C. Astringent tannins of *Cosmos bipinnatus* // Phytochemistry. – 1980. – Vol. 9. – P. 982.
14. Konarev A.V., Anisimova I.N., Gavrilova V.A., Vachrusheva T.E., Konechnaya G.Y., Lewis M., Shewry P.R. Serine proteinase inhibitors in the *Compositae*: distribution, polymorphism and properties // Phytochemistry. – 2002. – Vol. 59. – P. 279–291. DOI: 10.1016/S0031-9422(01)00463-0.
15. Akihisa T., Yasukawa K., Oinuma H., Kasahara Y., Yamanouchi S., Takido M., Kumaki K., Tamura T. Triterpene alcohols from the flowers of *Compositae* and their anti-inflammatory effects // Phytochemistry. – 1996. – Vol. 43, No.6. – P. 1255–1260. DOI: 10.1016/S0031-9422(96)00343-3.
16. Тихомирова Т.И., Андреева О.А., Червонная Н.М., Аджиахметова С.Л., Лига Л.В. Антиоксиданты листьев ирги круглолистной // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 12–1(114). – С. 193–199. DOI: 10.23670/IRJ.2021.114.12.033.
17. Аджиахметова С.Л., Червонная Н.М., Поздняков Д.И., Оганесян Э.Т. Изучение суммарного содержания антиоксидантов, полисахаридов, элементного состава и аминокислот растительного сырья смородины черной // Химия растительного сырья. – 2021. – № 3. – С. 265–274. DOI: 10.14258/jcprm.2021037774.
18. Kamlesh A.R., Sampada J.S., Rishikes A.V. Synthesis and Biological Evaluation of Amino acid Derivatives of Salicylic Acid As Analgesic and Anti-inflammatory Agents // Am. J. Pharm. Technol. Res. – 2013. – Vol. 3. – P. 613–620.
19. Kumar K.M., Mandal B.K., Sinha M., Krishnakumar V. Terminalia chebula mediated green and rapid synthesis of gold nanoparticles, Spectrochimica Acta Part A // Mol. Biomol. Spectro. – 2012. – Vol. 86. – P. 490–494. DOI: 10.1016/j.saa.2011.11.001.
20. Кодоники И.П., Сочнев В.С., Терехов А.Ю., Сергеева Е.О., Рябухин И.Ю. Синтез и изучение противовоспалительной активности 2-винилпроизводных 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамида // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – С. 91. DOI: 10.17513/spno.31053.
21. Atas M., Eruygur N., Ucar E. The Effects of different nitrogen doses on antioxidant and antimicrobial activity of Stevia (*Stevia rebaudiana* Bert.) // Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand). – 2018. – Vol. 64, No.2. – P. 39–45. DOI: 10.14715/cmb/2018.64.2.8.
22. Thomas G.J., Herranz P., Cruz S.B., Parodi A. Treatment of actinic keratosis through inhibition of cyclooxygenase-2: Potential mechanism of action of diclofenac sodium 3% in hyaluronic acid 2.5. // Dermatol. Ther. – 2019. – Vol. 32, No.3. – e12800. DOI: 10.1111/dth.12800.
23. Nyayiru Kannaian U.P., Edwin J.B., Rajagopal V., Nannu Shankar S., Srinivasan B. Phytochemical composition and antioxidant activity of coconut cotyledon // Heliyon. – 2020. – Vol. 6, No.2. – e03411. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03411.
24. Vallier M.J., Bourvellec C.L., Dangles O. Iron-induced peroxidation of trilinolein nano-emulsions under model gastric conditions and its inhibition by dietary phenolic antioxidants // Food Funct. – 2020. – Vol. 11, No.10. – P. 9144–9156. DOI: 10.1039/d0fo01767a.
25. Ruiz Á.J., Vargas-Uricoechea H., Urina-Triana M., Román-González A., Isaza D., Etayo E., Quintero A., Molina D.I., Toro J.M., Parra G., Merchán A., Cadena A., Yupanqui Lozano H., Cárdenas J.M., Quintero Á.M., Botero R., Jaramillo M., Arteaga J.M., Vesga-Angarita B., Valenzuela-Plata E., Betancur-Valencia M. Dyslipidaemias and their treatment in high complexity centres in Colombia // Clin. Investig. Arterioscler. – 2020. – Vol. 32, No.3. – P. 101–110. DOI: 10.1016/j.arteri.2019.11.005.
26. Sharif H., Akash M.S.H., Irshad K. Pathophysiology of atherosclerosis: Association of risk factors and treatment strategies using plant-based bioactive compounds // J. Food Biochem. – 2020. – Vol. 44, No.11. – Art. No.e13449. DOI: 10.1111/jfbc.13449.

АВТОРЫ

Куличенко Евгения Олеговна – старший преподаватель кафедры микробиологии и иммунологии с курсом биологической химии, аспирант кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0727-6689. E-mail: evgenia.kuli4encko@yandex.ru

Андреева Ольга Андреевна – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7865-0762. E-mail: oa-51934@yandex.ru

Сергеева Елена Олеговна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры патологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7496-3967. E-mail: maklea@yandex.ru

Сигарева Светлана Сергеевна – старший преподаватель кафедры микробиологии и иммунологии с кур-

сом биологической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6510-6602. E-mail: svgritchina@yandex.ru

Терехов Александр Юрьевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой патологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7781-362X. E-mail: tau200@yandex.ru

Оганесян Эдуард Тонинович – профессор, доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2756-9382. E-mail: edwardov@mail.ru

Сидорская Светлана Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры патологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8218-412X. E-mail: sidorskayasvet@yandex.ru

УДК 616-053.2:616.379-008.64:616.839



ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПРЕКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Н.В. Малюжинская¹, И.Н. Шишиморов¹, О.В. Магницкая¹, К.В. Степаненко¹, О.В. Полякова¹,
Г.В. Клиточенко¹, И.В. Петрова¹, С.А. Емельянова², А.П. Скиба¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Волгоградская областная детская клиническая больница»

400076, Россия, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 76

E-mail: kozhevnikova.kv@yandex.ru

Получена 31.08.2021

После рецензирования 10.12.2021

Принята к печати 11.01.2022

Цель. Оценить эффективность препарата тиоктовой кислоты в комплексной терапии сахарного диабета 1 (СД 1) типа у детей с кардиоваскулярной автономной нейропатией на доклинической стадии.

Материалы и методы. Дизайн – проспективное рандомизированное исследование. Проведено клинко-инструментальное обследование 64 детей с признаками доклинической стадии диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии (ДКАН). Когорта ранжирована на 2 группы: в основной и контрольной группах проводилась нормализация гликемического контроля путём коррекции дозы инсулинотерапии; в основной группе дети дополнительно получали препарат тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сутки в течение 3-х месяцев. Для контроля эффективности терапии использовалась методика лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. После фармакологической интервенции наблюдалось улучшение течения заболевания, нормализация показателей углеводного и липидного обмена, усиление вазомоторных механизмов регуляции тканевого кровотока за счёт увеличения эндотелиальной и нейрогенной активности в сочетании со снижением внутрисосудистого тонуса и увеличением эффективной перфузии в тканях, выявлено увеличение вариабельности ритма сердца, диагностирована положительная динамика показателей кардиоваскулярных тестов по D. Ewing, временных (pNN50%, SDNN) и спектральных показателей (VLF). Клинически значимым для уменьшения проявлений нейропатии оказалось достижение и поддержание целевых значений показателей гликемического контроля, а также отсутствие вариабельности гликемии. Неинвазивная методика лазерной доплеровской флоуметрии является информативной для ранней диагностики ДКАН у детей с СД типа 1.

Заключение. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность применения липоевой кислоты в дозе 600 мг/сутки в течение 3-х месяцев у детей с признаками ДКАН на доклинической стадии. Метод лазерной доплеровской флоуметрии для определения показателей и контроля эффективности терапии позволяет реализовать персонализированный подход для назначения превентивного лечения у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Ключевые слова: диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия; α -липоевая кислота; превентивное лечение осложнений у детей с СД типа 1; лазерная доплеровская флоуметрия

Список сокращений: GCP – надлежащая клиническая практика; HbA1c – гликированный гемоглобин; LADA – латентный аутоиммунный диабет взрослых; MODY – диабет зрелого типа у молодых; pNN50% – процент (доля) последовательных интервалов, различие между которыми превышает 50 мс; SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов; VLF – очень низкочастотные; АВА – артериоло-венулярные анастомозы; АЛК – альфа-липоевая кислота; DECAN – Германское исследование кардиальной автономной нейропатии; BCP – вегето-сосудистая регуляция; ДКАН – диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия; ESPALIPON II – эффективность препаратов тиоктовой кислоты; NATHAN I – Неврологическая оценка эффекта тиоктовой кислоты при диабетической нейропатии; ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЧСС – частота сердечных сокращений; СД 1 – сахарный диабет типа 1; ТГ – триглицериды; ЭКГ – электрокардиография; ИМТ – индекс массы тела.

Для цитирования: Н.В. Малюжинская, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, К.В. Степаненко, О.В. Полякова, Г.В. Клиточенко, И.В. Петрова, С.А. Емельянова, А.П. Скиба. Возможности фармакотерапии на преклинической стадии кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):93-103. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-93-103

© Н.В. Малюжинская, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, К.В. Степаненко, О.В. Полякова, Г.В. Клиточенко, И.В. Петрова, С.А. Емельянова, А.П. Скиба, 2022

For citation: N.V. Malyuzhinskaya, I.N. Shishimorov, O.V. Magnitskaya, K.V. Stepanenko, O.V. Polyakova, G.V. Klitochenko, I.V. Petrova, S.A. Emelyanova, A.P. Skiba. Pharmacotherapy possibilities of cardiovascular autonomous neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus at the preclinical stage. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):93-103. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-93-103

PHARMACOTHERAPY POSSIBILITIES OF CARDIOVASCULAR AUTONOMOUS NEUROPATHY IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AT THE PRECLINICAL STAGE

N.V. Malyuzhinskaya¹, I.N. Shishimorov¹, O.V. Magnitskaya¹, K.V. Stepanenko¹, O.V. Polyakova¹, G.V. Klitochenko¹, I.V. Petrova¹, S.A. Emelyanova², A.P. Skiba¹

¹ Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

² Volgograd Regional Children's Clinical Hospital
76, Zemlyachki St., Volgograd, Russia, 400076

E-mail kozhevnikova.kv@yandex.ru

Received 31 Aug 2021

After peer review 10 Dec 2021

Accepted 11 Jan 2022

The aim of the article is to evaluate the effectiveness of the thioctic acid preparation in the complex therapy of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children with cardiovascular autonomic neuropathy at the preclinical stage.

Materials and methods. A design is a prospective randomized study. A clinical and instrumental examination of 64 children with preclinical stage signs of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (DCAN) was carried out. The cohort was divided into 2 groups: in the main and control groups, glycemic control was normalized by adjusting a dose of insulin therapy; in the main group, the children additionally received thioctic acid at the dose of 600 mg/day for 3 months. To control the effectiveness of the therapy, the technique of laser Doppler flowmetry was used.

Results. After the pharmacological intervention, there was an improvement in the disease course, normalization of carbohydrate and lipid metabolism, increased vasomotor mechanisms of the regulation of the tissue blood flow due to an increase in endothelial and neurogenic kinds of activity in combination with a decrease in the intravascular tone and an increase in the effective perfusion in tissues. An increase in the heart rate variability was detected, positive dynamics of cardiovascular tests indicators according to D. Ewing, temporal (pNN50%, SDNN) and spectral indicators (VLF) were diagnosed. Achievement and maintenance of the target values of glycemic control indicators, as well as the absence of glycemic variability, turned out to be clinically significant for reducing the manifestations of neuropathy. The non-invasive technique of laser Doppler flowmetry is informative for the early diagnosis of DCAN in T1DM children.

Conclusion. The carried out studies have demonstrated the effectiveness of the lipoic acid use at the dose of 600 mg/day for 3 months in the children with DCAN signs at the preclinical stage. The method of laser Doppler flowmetry for determining indications and monitoring the effectiveness of therapy makes it possible to implement a personalized approach to prescribing preventive treatment in T1DM children.

Keywords: diabetic cardiovascular autonomic neuropathy; α -lipoic acid; preventive treatment of complications in T1DM children; laser Doppler flowmetry

Abbreviations: GCP – good clinical practice; HbA1c – glycosylated hemoglobin; LADA – Latent Autoimmune Diabetes of Adults; MODY – maturity onset diabetes in youth; pNN50% – the mean number of times an hour in which the change in successive normal sinus (NN) intervals exceeds 50 ms; SDNN – standard deviation normal to normal; VLF – very low frequencies; AVA – arteriolo-venular anastomoses; ALA – α -lipoic acid; DCAN – diabetic cardiovascular autonomic neuropathy; VVR – vegetative-vascular regulation; ESPALIPON II – an octanoic acid bridged with two sulfurs; NATHAN I – Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy; LDF – Laser Doppler Flowmetry; HDLP – High-Density Lipoprotein; LDLP – Low-Density Lipoprotein; HR – heart rate; T1DM – type 1 diabetes mellitus; TG – triglycerids; ECG – electrocardiography; BMI – body mass index.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет типа 1 (СД 1) остается одной из самых актуальных проблем современной педиатрии в связи с высоким уровнем инвалидизации и смертности [1, 2]. Наряду с развитием диабетологии, нерешенными вопросами остаются ранняя диагностика и лечение кардиоваскулярных осложнений у детей [2]. Одним из самых грозных осложнений СД типа 1 у детей является диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия, которая характеризуется денервацией вегетативной нервной системы, регулирующей тонус сосудов и сердечную деятельность [1, 3]. В связи со сложностью диагностики диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии (ДКАН), данные по частоте встречаемости противо-

речивы. При анализе литературы этот показатель колеблется от 20 до 60% [4, 5]. Основным механизмом развития ДКАН являются микроциркуляторные нарушения, которые сопровождаются снижением образования оксида азота, эндоневральной гипоксией, приводящей к ишемическому повреждению нервных волокон [1, 6, 7]. Также важную патогенетическую роль играют метаболические нарушения за счет развития глюкозотоксичности [7–9]. Имеется зависимость между повышением уровня глюкозы в крови и выраженностью окислительного стресса. При гипергликемии происходит усиление перекисного окисления липидов, нарушение образования оксида азота сосудистым эндотелием, увеличение синтеза провоспалительных молекул адгезии, повышение

чувствительности гладкомышечных клеток стенки сосудов к сосудосуживающим стимулам [10–12]. Окислительный стресс сопровождается метаболическими нарушениями при СД типа 1, которые в результате способствуют развитию поздних сосудистых осложнений.

Перспективными лекарственными средствами для лечения ДКАН являются препараты α -липоевой кислоты, оказывающие антиоксидантное, нейротрофическое и гипогликемическое действие [8, 9, 13–15]. При сахарном диабете у взрослых пациентов доказано нейропротективное действие альфа-липоевой кислоты (АЛК) за счет уменьшения образования конечных продуктов гликирования белков в нервных клетках, эндоневральной гипоксии и ишемии, а также повышения концентрации антиоксиданта глутатиона [16–20]. В исследовании DECAN (Германское исследование кардиальной автономной нейропатии) лечение пациентов с СД 1 с ДКАН препаратом тиоктовой кислоты, привело к значительному улучшению функции нервных волокон вегетативной нервной системы, что проявилось увеличением вариабельности сердечного ритма [21]. Эффективность терапии при клинической ДКАН составляет 30% в то время, как регресс нарушений при фармакологической интервенции на доклинической стадии ДКАН наблюдается у 70% больных [22, 23]. Однако исследования на детской популяции единичные, не определены показания и схемы назначения препарата тиоктовой кислоты, не доказана эффективность применения его на доклинической стадии ДКАН. Одним из препятствий развития направления патогенетической терапии ДКАН является отсутствие «золотого стандарта» доклинической диагностики, позволяющего определить показания для назначения у данной категории пациентов. Доказано, что наиболее ранние изменения при СД типа 1 происходят в микроциркуляторном русле. Поэтому весьма важной является ранняя функциональная диагностика кардиоваскулярных осложнений, их динамический контроль и возможность раннего назначения патогенетического лечения [1, 3, 10].

В настоящее время для оценки функционального состояния микроциркуляторного русла используется современная неинвазивная методика лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), которая определяет перфузию тканей измерением доплеровского сдвига частот при зондировании и излучением гелий-неонового лазера при длине волны 632,8 нм и регистрацией этого излучения [9]. В ходе исследования регистрируются колебания потока крови в микроциркуляторном русле [24–27]. Применение ЛДФ для ранней диагностики ДКАН открывает новые перспективы для персонализированных подходов превентивного лечения детей с СД типа 1.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность препарата тиоктовой кислоты в комплексной терапии СД типа 1 у

детей с кардиоваскулярной автономной нейропатией на доклинической стадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Принципы Хельсинкской декларации ВМА¹ и правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (GCP)² послужили основой проведенного проспективного рандомизированного простого сравнительного исследования в параллельных группах. Этический комитет ФГБОУ ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 17 от 16.09.2019 г.) одобрил проведение исследования. Письменное информированное согласие на участие в нём подписано всеми пациентами или их законными представителями до включения в исследование.

Было обследовано 94 ребенка с верифицированным диагнозом СД типа 1 в возрасте от 10 до 17 лет. Критерии невключения: возраст до 10 лет или старше 17 лет; СД типа 2, латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA) и диабет зрелого типа у молодых (MODY); наличие первичной артериальной гипертензии и другой сердечно-сосудистой патологии, не связанной с СД типа 1; одновременное участие в другом клиническом исследовании; отсутствие подписанного информационного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ от участия в исследовании на любом его этапе; декомпенсация углеводного обмена с кетоацидозом; соматические заболевания в острой стадии в сочетании с СД типа 1.

Мониторируемые параметры

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения ГБУЗ «Волгоградской областной детской клинической больницы». Всем пациентам проводилось клинико-anamnestическое и лабораторное обследование, включающее определение глюкозы плазмы натощак, HbA1c, общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПВП. Инструментальное обследование включало: суточное мониторирование ЭКГ с использованием аппаратно-программного комплекса «Кардиотехника-04-3» («Инкарт», Россия) в условиях свободной активности обследуемого суточное мониторирование артериального давления (модель АВРМ-04, «Meditech», Венгрия); проводились кар-

¹ Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (WMA). Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. Принята на 18-й Генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

² Решение № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026110>

диоваскулярные тесты по D. Ewing (тест с медленным дыханием (6 в минуту), тест Вальсальвы, тест Шелонга (ортостатическая проба), тест 30:15, проба с изометрической нагрузкой). Оценка состояния микроциркуляторного русла проводилась с использованием метода ЛДФ с помощью двухканального лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-ОП (НПП «ЛАЗМА», Россия) согласно прилагаемой методике исследования зон кожи с артериоло-венулярными анастомозами и без артериоло-венулярных анастомозов. Оценивалось базовое состояние микроциркуляции, проводился анализ амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии, эндотелиальной и нейрогенной симпатической активности, пассивные частотные диапазоны (респираторный ритм и кардиоритм) [25].

После проведенного обследования у 64-х детей были диагностированы признаки ДКАН разной степени выраженности.

После включения в исследование пациенты с доклинической стадией ДКАН методом простой рандомизации были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 32 ребенка (15 девочек и 17 мальчиков), средний возраст составил $13,53 \pm 2,54$ лет; в контрольную группу – 32 ребенка (16 девочек и 16 мальчиков), средний возраст составил $13,15 \pm 2,03$ лет. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, стажу заболевания, уровню компенсации углеводного и липидного обменов (табл. 1). Все пациенты находились на болюсной инсулинотерапии, была проведена коррекция инсулинотерапии при необходимости. Согласно исследованию ESPALIPON II (эффективность препаратов тиюктовой кислоты) доказана одинаковая эффективность и безопасность применения пероральной и инфузионной форм тиюктовой кислоты в дозировке 600 мг, поэтому пациенты основной группы получали препарат тиюктовой кислоты (Липоевая кислота, Марбиофарм, Россия) в дозе 600 мг 1 раз в день в течение 3 месяцев. Через 3 месяца проводилось повторное обследование.

Статистическая обработка

Для оценки распределения показателей количественных признаков использовали критерий Шапиро-Уилка. В виде средних значений ($M \pm SD$) представлены результаты нормального распределения признаков, при отличном от нормального распределения – медиана (Me) и квартили (25-й и 75-й процентиля). Непараметрический критерий Вилкоксона служил для оценки статистически значимого различия связанных количественных признаков. Таблицы сопряженности с расчётом двустороннего точного критерия Фишера использовали для оценки значимости взаимосвязи между двумя переменными. При $p < 0,05$ разница являлась статистически значимой. Статистический пакет STATISTICA 10.0 (StatSoft, Tulsa, США) применяли для обработки полученных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении 3-х месяцев пациентам под контролем детского эндокринолога корректировалась доза инсулина. Показатели углеводного обмена представлены в таблице 2. За время наблюдения в обеих группах улучшились показатели компенсации углеводного обмена. Через 3 месяца наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина у большинства пациентов, однако в группе детей, получавших липоевую кислоту, произошло более значительное снижение изучаемого показателя, чем в группе контроля ($7,45 [6,4; 8,2]$ и $7,9 [6,84; 9,1]$ соответственно ($p=0,0378$). Наличие положительной динамики сразу в двух исследуемых группах можно, прежде всего, объяснить повышением уровня комплаентности пациентов во время участия в исследовании.

Более выраженное снижение уровня гликированного гемоглобина в основной группе может быть связано с гипогликемическим действием АЛК за счет улучшения утилизации глюкозы периферическими тканями и увеличением чувствительности к инсулину (снижении глюкозо-инсулинового индекса). Улучшение утилизации глюкозы тканями АЛК, по-видимому, связано с фосфорилированием тирозиновых остатков инсулиновых рецепторов, активацией транспортеров глюкозы и рядом других эффектов в инсулинзависимых тканях, что способствует увеличению захвата глюкозы адипоцитами и повышает активность тирозинкиназы и серин/треонинкиназы [28].

В 1999 году в плацебо контролируемом исследовании отмечалось повышение чувствительности к инсулину у больных СД типа 2 через 1 месяц применения АЛК в дозе 600 мг в сутки [29]. Ansar H. и соавт. [17] регистрировали снижение уровня глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после приёма пищи, инсулинорезистентности у больных СД типа 2 на фоне приёма АЛК в дозе 300 мг в сутки. В другом рандомизированном исследовании у больных СД типа 2 приём АЛК в дозе от 300 до 1200 мг в сутки в течение полугода улучшал гликемический профиль и снижал показатели окислительного стресса [30]. Многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование NATHAN I (Неврологическая оценка эффекта тиюктовой кислоты при диабетической нейропатии) показало снижение уровня HbA1c [31].

Систематический обзор и метаанализ [13] 20 рандомизированных клинических исследований, изучающих влияние АЛК на показатели гликемического профиля у пациентов с метаболическими нарушениями, продемонстрировали, что введение в дозе 200-1800 мг в сутки от 2 недель до 1 года приводило к снижению уровня глюкозы и инсулина в плазме крови натощак, концентрацию HbA1c и резистентности к инсулину.

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n = 32)	Контрольная группа (n = 32)	p
Стаж заболевания	5,12±3,1	4,96±4,35	p=0,87
Дебют	7,86±3,12	8,2±4,28	p=0,72
Вариабельность глюкозы	7,93±3,41	7,61±4,07	p=0,73
Уровень HbA1c	8,2 [7,5;9,6]	8,6 [7,3;9,8]	p=0,85
Среднесуточная доза инсулина	0,97 [0,7;1,01]	0,91 [0,67;1,14]	p=0,82
Общий холестерин	4,34±0,86	4,22±0,94	p=0,60
Триглицериды	0,82 [0,48;1,26]	0,79 [0,59;1,21]	p=0,71
ИМТ	19,89±2,68	19,26±2,96	p=0,83

Таблица 2 – Показатели углеводного обмена в исследуемых группах исходно и через 3 месяца терапии препаратом тиаоктовой кислоты

Показатель	Основная группа (n = 32)		Контрольная группа (n = 32)	
	исходно	через 3 месяца терапии	исходно	через 3 месяца терапии
Вариабельность глюкозы	7,93±3,41	6,34±3,15	7,61±4,07	6,45±2,19
Уровень HbA1c	8,2 [7,5; 9,6]	7,45* ¹ [6,4; 8,2]	8,4 [7,3; 9,8]	7,9* ^{2*3} [6,84; 9,1]
Среднесуточная доза инсулина	0,97 [0,7; 1,01]	0,99 [0,81; 1,18]	0,91 [0,67; 1,14]	0,96 [0,75; 1,26]

Примечание: *¹p=0,013 в сравнении с исходным уровнем; *²p=0,019 в сравнении с исходным уровнем; *³p=0,033 в сравнении с 1 группой.

Таблица 3 – Показатели липидного обмена в исследуемых группах исходно и через 3 месяца терапии препаратом тиаоктовой кислоты

Показатель	Основная группа (n = 32)		Контрольная группа (n = 32)	
	исходно	через 3 месяца терапии	исходно	через 3 месяца терапии
Общий холестерин	4,34 [3,91; 5,22]	4,07* ¹ [3,69; 4,51]	4,28 [3,79; 5,31]	4,22* ^{2*3} [3,72; 4,98]
Триглицериды	0,82 [0,48; 1,26]	0,78 [0,46; 1,08]	0,79 [0,59; 1,21]	0,80 [0,58; 1,24]
ЛПНП	2,83 [2,33; 3,04]	2,25* ⁴ [2,07; 2,88]	2,96 [2,30; 3,11]	2,90 [2,28; 3,12]
ЛПВП	1,75 [1,26; 2,06]	1,89* ⁵ [1,34; 2,27]	1,78 [1,22; 2,14]	1,81 [1,20; 2,17]
Индекс атерогенности	1,89±0,82	1,78±0,71	1,87±0,78	1,89±0,97

Примечание: *¹p=0,028 в сравнении с исходным уровнем; *²p=0,039 в сравнении с исходным уровнем; *³p=0,031 в сравнении с 1 группой; *⁴p=0,015 в сравнении с исходным уровнем; *⁵p=0,044 в сравнении с исходным уровнем.

Известно, что у детей и подростков с СД типа 1 показатели липидного профиля зависят от контроля гликемии [3, 8, 9]. Кроме того, дислипидемия и гипергликемия являются основными патогенетическими факторами диабетической нейропатии, которые приводят к нейродегенерации посредством метаболических и воспалительных механизмов. У детей с СД типа 1, сопровождающимся нарушениями липидного обмена, выявлены изменения, свидетельствующие о начальных проявлениях вегетативной дисрегуляции сердечного ритма в виде гиперсимпатикотонии и электрической нестабильности миокарда [27].

В нашем исследовании по показателям липидного обмена все группы исходно были сопоставимыми между собой (табл. 3). Нарушения липидного обмена у 14 детей в группе исследования (43,7%) и у 12 детей из контрольной группы (15,6%) проявлялись в

виде повышения уровня общего холестерина выше целевых значений (>4,5 ммоль/л). У 10 детей из них в первой группе и у 9 из второй определялось повышение ЛПНП (>2,5 ммоль/л). При этом индекс атерогенности был в пределах нормы. Уровень ТГ у большинства детей в группе исследования был в пределах референсных значений, однако у 5 детей интервенционной группы (15,6%) и у 7 детей из контрольной группы (21,8%) он был повышен.

По окончании исследования уровни липидов имели значимые различия между группами. При анализе показателей липидного спектра в основной и контрольной группе выявлено статистически значимое снижение уровня общего холестерина (p=0,028 и p=0,039 соответственно). Необходимо отметить, что в контрольной группе отмечено уменьшение содержания общего холестерина только у детей, имеющих значительное снижение уровня гликированного

Таблица 4 – Показатели базовой микроциркуляции и амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока у детей с сахарным диабетом 1 типа в зоне без артериоло-венулярных анастомозов до начала терапии

Показатель	Основная группа (n = 32)	Контрольная группа (n = 32)	p
	Исходно	Исходно	
M	6,64[4,37; 8,71]	6,28[4,28; 7,57]	p=0,324
σ	0,845 [0,7; 0,96]	0,86 [0,7; 0,97]	p=0,76
Kv	12,89 [9,81; 16,34]	14,29 [10,01; 19,39]	p=0,042
M _{эф}	1,43[1,14; 2,91]	1,51[1,33; 2,06]	p=0,31
Aэ	0,16 [0,12; 0,21]	0,19[0,16; 0,27]	p=0,68
ЭТ	4,67 [3,38; 6,08]	4,28[3,21; 5,89]	p=0,46
Aэ/3 σ	7,16 [5,52; 9,95]	7,27[5,32; 10,05]	p=0,37
Aэ/M	2,61 [1,6; 4,18]	3,41[1,4; 5,11]	p=0,56
Ан	0,21 [0,16; 0,3]	0,26 [0,21; 0,4]	p=0,34
НТ	3,87 [2,87; 5,29]	3,89 [2,6; 5,84]	p=0,047
Ан/3 σ	8,62 [6,81; 11,67]	8,44[6,74; 10,61]	p=0,63
Ан/M	3,62 [1,84; 6,88]	3,04 [1,68; 7,34]	p=0,52
Ам	0,23 [0,17; 0,34]	0,32 [0,21; 0,38]	p=0,08
МТ	3,43 [2,22; 5,09]	3,2 [2,69; 4,58]	p=0,54
Ам/3 σ	7,84 [5,97; 13,63]	8,01[6,03; 14,28]	p=0,28
Ам/M	2,66 [1,95; 6,5]	3,02 [2,09; 7,86]	p=0,65
Ад	0,22 [0,17; 0,38]	0,28 [0,14; 0,42]	p=0,39
Ад/3 σ	6,72 [5,16; 10,43]	6,84 [6,02; 9,89]	p=0,27
Ад/M	4,89 [3,14; 6,07]	4,62 [3,23; 5,54]	p=0,57
Ас	0,26 [0,24; 0,51]	0,24 [0,21; 0,49]	p=0,84
Ас/3 σ	14,02 [11,03; 18,29]	12,82 [12,43; 17,49]	p=0,047
Ас/M	5,62 [3,25; 8,94]	5,17 [3,07; 7,36]	p=0,778
Ас/Ад	1,7 [1,22; 2,35]	1,57 [1,17; 2,67]	p=0,28
ПШ	0,94[0,88; 1,09]	0,93[0,75; 1,12]	p=0,08
ВСС	0,66[0,59; 0,85]	0,57[0,56; 0,64]	p=0,37

Примечание: M – средняя перфузия; σ – среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока; Kv – коэффициент вариации; M_{эф} – эффективная перфузия; Aэ – колебания нейрогенной природы; ЭТ – эндотелиальный тонус; Ан – нейрогенные колебания; НТ – нейрогенный тонус; Ам – колебания миогенной природы; МТ – миогенный тонус; Ад – колебания дыхательной природы; Ас – колебания сердечной природы; А/М – амплитуда колебаний относительно средней перфузии; А/3 σ – амплитуда колебаний относительно средней модуляции кровотока; ПШ – показатель шунтирования; ВСС – внутрисосудистый тонус.

гемоглобина и гликемии к окончанию наблюдения (21,8%; 7/32). Однако, у детей интервенционной группы, получавших липоевую кислоту, этот показатель к концу исследования был достоверно ниже (p=0,033).

Уровень ТГ имел выраженную тенденцию к снижению практически у всех пациентов в основной группе (25/32), но она не была статистически значимой (p=0,22), и не изменился в контрольной, при этом достоверной разницы между группами не отмечалось (p=0,29). Тем не менее оказалось, что дети, получавшие липоевую кислоту, достоверно чаще имели снижение данного показателя относительно исходных (71,8% vs 28,1%, p=0,024). Наличие положительной динамики липидов крови в группе сравнения можно объяснить улучшением контроля гипергликемии, а также повышением приверженности пациентов к врачебным предписаниям, строгим соблюдением рекомендаций по диете и модификации образа жизни во время участия в исследовании.

Установлено, что АЛК повышает синтез коэнзима

А, способствует переносу жирных кислот, ацетата в матрикс митохондрий, а также оказывает положительное липотропное действие [3, 9, 28]. В исследованиях последних лет показано, что АЛК сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, уменьшает содержание общего холестерина, увеличивает фракцию ЛПВП.

В процессе наблюдения в основной группе детей, получавших липоевую кислоту, наблюдалось статистически значимое повышение ЛПВП (p=0,044). В контрольной группе значимых изменений не отмечалось, при этом показатель, в целом, имел тенденцию к повышению (p=0,19). Положительную динамику наблюдали в основной группе по ЛПНП. К окончанию исследования уровень данного показателя снизился (p=0,015), в контрольной группе значительно не изменялся у большинства пациентов, при этом, в целом, в группе также имел тенденцию к снижению (p=0,24). Данные исследования согласуются с результатами, полученными другими авторами для пациентов с СД 1 и 2 типов, и свидетельствуют о спо-

Таблица 5 – Показатели базовой микроциркуляции и амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока у детей с сахарным диабетом 1 типа в зоне без артериоло-венулярных анастомозов через 3 месяца терапии препаратом тиоктовой кислоты

Показатель	Основная группа (n = 32)			Контрольная группа (n = 32)		
	Исходно	Через 3 месяца	p	Исходно	Через 3 месяца	p
M	6,64 [4,37; 8,71]	6,21 [4,26; 7,68]	p=0,061	6,28 [4,28; 7,57]	6,01 [4,18; 8,11]*	p=0,234
s	0,845 [0,7; 0,96]	1,09 [0,82; 1,56]	p=0,035	0,86 [0,7; 0,97]	0,84 [0,66; 1,07]*	p=0,67
Kv	12,89 [9,81; 16,34]	27,06 [14,97; 28,71]	p=0,0004	14,29 [10,01; 19,39]	19,63 [9,72; 22,12]*	p=0,048
M _{эф}	1,43 [1,14; 2,91]	2,2 [1,58; 4,28]	p=0,034	1,51 [1,33; 2,06]	1,64 [1,18; 2,94]*	p=0,12
Aэ	0,16 [0,12; 0,21]	0,3 [0,18; 0,42]	p=0,008	0,19 [0,16; 0,27]	0,21 [0,19; 0,37]*	p=0,07
ЭТ	4,67 [3,38; 6,08]	4,22 [3,03; 5,1]	p=0,004	4,28 [3,21; 5,89]	4,18 [3,09; 4,99]*	p=0,37
Aэ/3s	7,16 [5,52; 9,95]	7,91 [6,52; 10,99]	p=0,33	7,27 [5,32; 10,0]	7,65 [6,13; 9,97]*	p=0,28
Aэ/M	2,61 [1,6; 4,18]	5,54 [2,31; 9,93]	p=0,019	3,41 [1,4; 5,11]	3,34 [1,82; 7,63]*	p=0,45
Ан	0,21 [0,16; 0,3]	0,28 [0,19; 0,6]	p=0,054	0,26 [0,21; 0,4]	0,24 [0,18; 0,34]*	p=0,23
НТ	3,87 [2,87; 5,29]	3,19 [2,26; 4,37]	p=0,03	3,89 [2,6; 5,84]	4,01 [2,73; 6,09]*	p=0,048
Ан/3s	8,62 [6,81; 11,67]	8,55 [5,5; 12,82]	p=0,71	8,44 [6,74; 10,6]	8,69 [5,8; 11,67]*	p=0,54
A/M	3,62 [1,84; 6,88]	5,07 [3,8; 10,72]	p=0,07	3,04 [1,68; 7,34]	3,17 [1,75; 6,99]*	p=0,43
Ам	0,23 [0,17; 0,34]	0,4 [0,24; 0,6]	p=0,09	0,32 [0,21; 0,38]	0,34 [0,17; 0,34]*	p=0,09
МТ	3,43 [2,22; 5,09]	3,29 [2,19; 4,88]	p=0,234	3,2 [2,69; 4,58]	3,18 [2,39; 4,46]*	p=0,44
Ам/3s	7,84 [5,97; 13,63]	9,19 [5,5; 14,96]	p=0,63	8,0 [6,03; 14,28]	8,14 [6,3; 13,44]*	p=0,37
Ам/M	2,66 [1,95; 6,5]	7,45 [4,43; 11,58]	p=0,02	3,02 [2,09; 7,86]	3,24 [1,91; 8,03]*	p=0,56
Ад	0,22 [0,17; 0,38]	0,185 [0,13; 0,26]	p=0,04	0,28 [0,14; 0,42]	0,26 [0,15; 0,36]*	p=0,28
Ад/3s	6,72 [5,16; 10,43]	7,44 [6,57; 10,04]	p=0,12	6,84 [6,02; 9,89]	7,24 [5,75; 10,0]*	p=0,38
Ад/M	4,89 [3,14; 6,07]	3,3 [2,98; 3,52]	p=0,04	4,62 [3,23; 5,54]	4,97 [3,01; 5,87]*	p=0,65
Ас	0,26 [0,24; 0,51]	0,26 [0,22; 0,5]	p=0,89	0,24 [0,21; 0,49]	0,26 [0,22; 0,43]*	p=0,73
Ас/3s	14,02 [11,03; 18,29]	8,5 [6,72; 11,75]	p=0,0003	12,82 [12,43; 17,49]	10,42 [8,73; 15,27]**	p=0,02
Ас/M	5,62 [3,25; 8,94]	6,07 [3,56; 8,64]	p=0,36	5,17 [3,07; 7,36]	5,92 [3,34; 8,04]*	p=0,67
Ас/Ад	1,7 [1,22; 2,35]	1,26 [1,0; 1,64]	p=0,021	1,57 [1,17; 2,67]	1,63 [1,34; 2,12]*	p=0,19
ПШ	0,94 [0,88; 1,09]	0,92 [0,65; 1,17]	p=0,33	0,93 [0,75; 1,12]	0,96 [0,95; 1,28]*	p=0,07
ВСС	0,66 [0,59; 0,85]	0,46 [0,38; 0,63]	p=0,003	0,57 [0,56; 0,64]	0,54 [0,48; 0,91]*	p=0,28

Примечание: М – средняя перфузия; σ – среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока; Kv – коэффициент вариации; M_{эф} – эффективная перфузия; Аэ – колебания нейрогенной природы; ЭТ – эндотелиальный тонус; Ан – нейрогенные колебания; НТ – нейрогенный тонус; Ам – колебания миогенной природы; МТ – миогенный тонус; Ад – колебания дыхательной природы; Ас – колебания сердечной природы; А/3s – амплитуда колебаний относительно средней модуляции кровотока; ПШ – показатель шунтирования; ВСС – внутрисосудистый тонус; * – p<0,05 в сравнении с основной группой; ** – p>0,05 в сравнении с основной группой.

способности АЛК оказывать прямое действие на метаболизм липидов. Так, Wollin S. и соавт. сообщали о повышении уровня ЛПВП при применении АЛК [32]. Gianturco V. и соавт. в 2009 г. установили, что приём АЛК в дозе 400 мг в сутки снижает показатели оксидативного стресса и антиатерогенную фракцию холестерина у пациентов с СД типа 2 [16]. В другом исследовании Zhang Y. и соавт. также установили снижение холестерина, ЛПНП и ТГ (p < 0,01) при использовании АЛК [33].

Кардиоваскулярная автономная нейропатия является в ранние сроки заболевания у больных СД и может быть субклинической, то есть проявляться только при проведении специальных тестов [1, 4, 5, 22, 32]. Исследование кардиоваскулярных рефлексов, имеющих высокую чувствительность и хорошую воспроизводимость, является «золотым стандартом» клинического выявления ДКАН [1, 3, 5, 9]. Тахикардия покоя часто выступает ранним клиническим признаком развивающейся нейропатии. При ДКАН первым поражается блуждающий нерв, что приво-

дит к усилению симпатических влияний на сердце и появлению тахикардии покоя. В нашем исследовании исходно тахикардия в покое была выявлена у 11 детей в основной группе (34,4%) и у 10 детей в контрольной группе (31,25%). По окончании исследования в основной группе тахикардия в покое наблюдалась только у 5 детей (15,63%; p=0,08), в контрольной группе – у 7 детей (21,88%; p=0,4).

При выполнении теста с медленным дыханием в основной группе наблюдалось увеличение разницы между минимальной и максимальной частотой сердечных сокращений (ЧСС) после проведенного курса медикаментозной терапии липоевой кислотой (исходно 12,04±5,41, через 3 месяца 17,18±2,14; p<0,001). В контрольной группе повышение было статистически незначимо (исходно 13,14±4,75, через 3 месяца 14,36±3,98; p=0,27).

При проведении теста Шелонга отмечалось уменьшение падения артериального давления у детей, получавших лечение липоевой кислотой (исходно 18,0±8,4, через 3 месяца 11,45±7,8; p=0,002).

В контрольной группе значимых изменений результатов проведения кардиоваскулярных тестов по D. Ewing получено не было.

Поскольку наибольшее количество парасимпатических и симпатических волокон находится в синусовом и атриовентрикулярном узлах проводящей системы сердца, изменения в вегетативном статусе существенно влияют на работу проводящей системы сердца, способствуют развитию атриовентрикулярной тахикардии и жизнеугрожающей желудочковой аритмии. Причиной внезапной сердечной смерти больных СД может стать нейропатическое удлинение интервала Q–T, которое взаимосвязано с изменениями показателей симпатических и парасимпатических функций [1, 3, 4, 10, 22, 23, 33]. Поэтому исследование variability ритма сердца, измерение скорректированного интервала Q–T и дисперсии интервала Q–T являются необходимыми методами в диагностике автономной нейропатии. В нашем исследовании статистически значимого уменьшения скорректированного интервала Q–T в основной группе получено не было, однако выявлена тенденция к его нормализации (исходно 0,452 [0,431; 0,467], через 3 месяца 0,446 [0,425; 0,455], $p=0,063$). Variability ритма сердца при первичном обследовании была снижена у каждого третьего ребенка в обеих группах (в основной группе $n=10$, 31,25%; в контрольной группе $n=11$, 34,4%), через 3 месяца variability ритма сердца, по данным проведения Холтеровского мониторирования ЭКГ, наблюдалась только у 6 детей в основной группе (18,75%; $p=0,09$), в контрольной группе – у 10 детей (31,2%). После проведенного курса лечения в основной группе наблюдалась тенденция к нормализации временных показателей ритма сердца ($pNN50$ исходно 16 [8; 23], через 3 месяца 21 [19; 36], $p=0,03$; $SDNN$ исходно 128 [109; 166], через месяц 164,5 [115; 172], $p=0,048$), в контрольной группе статистически значимого изменения в показателях временного анализа нами получено не было. При оценке спектрального анализа variability ритма сердца у детей, получавших липоевую кислоту, выявлено повышение медленных волн (VLF исходно 2403 [1698; 3132], через 3 месяца 3417 [2443; 4621], $p=0,01$), в контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению волн в медленном диапазоне (VLF исходно 2632 [1758; 3956], через 3 месяца 2412 [1703; 3423], $p=0,07$).

Таким образом, прием липоевой кислоты улучшает парасимпатическую регуляцию сердца у детей с СД типа 1. Это согласуется с результатами рандомизированного исследования вегето-сосудистой регуляции в Корее, в котором авторы обнаружили положительную тенденцию по некоторым параметрам ВСР у пациентов с СД, принимавших АЛК в пероральной дозе 600 мг/сут в течение первых 12 недель и 1200 мг/сут в течение следующих 12 недель. В исследовании DEKAN показано улучшение показателей variability ЧСС по сравнению с плацебо ($p<0,05$) у

больных СД типа 2 с нарушением ВСР, находящихся на терапии АЛК в дозе 800 мг в сутки [21].

Статистически значимого изменения индекса симпато-парасимпатического баланса и суточного профиля артериального давления в исследуемых группах нами выявлено не было.

Нарушение микроциркуляции является причиной гипоксии нервов, которая участвует в патогенезе диабетической нейропатии. Установлено, что у больных с ДКАН снижается насыщение крови кислородом и скорость кровотока в сосудах, кровоснабжающих нервы. Эти данные свидетельствуют о важности сосудистых факторов наряду с гипергликемией в патогенезе нейропатии [3, 4, 7–9, 33, 35]. Проспективные результаты нашего исследования микроциркуляции представлены в табл. 4 и табл. 5. Исходно группы были сопоставимы между собой (табл. 4).

При анализе базовой микроциркуляции у детей в исследуемых группах выраженного изменения показателя средней перфузии не выявлено, при этом наблюдалось статистически значимое увеличение коэффициента вариации, а в основной группе и увеличение среднеквадратичного отклонения амплитуды колебаний кровотока (табл. 5). Данные изменения могут быть связаны с улучшением гликемического контроля, сопровождающегося снижением variability гликемии в течение суток, что способствовало улучшению функционирования регуляторных систем микрососудистого русла. Это предположение доказывает достоверное увеличение показателя эффективной перфузии на фоне лечения липоевой кислотой в основной группе ($p=0,034$).

У детей основной группы при оценке колебаний в активном тонус-формирующем диапазоне выявлено снижение эндотелиально-зависимого компонента сосудистого тонуса ($p=0,0004$) в сочетании с повышением активности колебаний в эндотелиальном тонус-формирующем диапазоне ($p=0,008$) и повышением нормированных амплитуд эндотелиального диапазона относительно средней перфузии ($p=0,019$). В контрольной группе статистически значимой разницы амплитуд колебаний в эндотелиальном диапазоне нами получено не было, однако наблюдалась тенденция к их повышению после улучшения гликемического контроля ($p=0,07$). В основной группе по окончании курса лечения наблюдалось снижение нейрогенного компонента сосудистого тонуса ($p=0,03$), выявлена тенденция к повышению амплитуд колебаний в активном нейрогенном диапазоне ($p=0,54$). В контрольной группе диагностировано повышение нейрогенного компонента сосудистого тонуса ($p=0,048$), что свидетельствует о постепенном прогрессировании нейропатии на фоне стойкой компенсации углеводного обмена. Полученные результаты подтверждает исследование DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial), в котором было доказано, что после достижения стойкой компенсации

углеводного обмена, обратное развитие диабетической нейропатии сомнительно [12].

При оценки амплитудного спектра в пассивном диапазоне на фоне терапии в основной группе наблюдалось снижение амплитуды колебаний в дыхательном диапазоне ($p=0,04$).

Суммарный показатель внутрисосудистого тонуса на фоне проведенной терапии в основной группе достоверно снизился ($p=0,003$). Данные изменения могут свидетельствовать о восстановлении компенсаторных механизмов за счет усиления влияния активных тонус-формирующих факторов и снижения внутрисосудистого тонуса. Данные тенденции указывают на улучшение микроциркуляции за счет снижения тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров в микроциркуляторном русле и, как следствие, улучшении нутритивного кровотока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение липоевой кислоты в комплексную терапию детей с СД типа 1 приводит к улучшению течения заболевания, способствует нормализации показателей углеводного и липидного обмена. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости достижения и поддержания оптимального гликемического контроля с отсутствием высокой вариабельности гликемии особенно у детей с первыми признаками ДКАН, однако это не гарантирует полного регресса проявлений нейропатии.

Для диагностики начальных проявлений ДКАН

с помощью исследования функционального состояния микроциркуляторного русла и его резервных возможностей рационально применение современной неинвазивной методики ЛДФ, которая также может быть использована для контроля проводимой терапии. Применение препаратов липоевой кислоты в суточной дозе 600 мг в течение 3-х месяцев в комплексной терапии СД типа 1 у детей с ДКАН улучшает контроль гликемии, показателей липидов крови, а также приводит к усилению вазомоторных механизмов регуляции тканевого кровотока за счет увеличения эндотелиальной и нейрогенной активности, сопровождающейся снижением внутрисосудистого тонуса и увеличением эффективной перфузии в тканях. Наблюдаемую положительную динамику показателей кардиоваскулярных тестов по D. Ewing, временных (pNN50%, SDNN) и спектральных показателей (VLF) вариабельности ритма сердца на фоне терапии липоевой кислотой можно объяснить, в том числе, антиоксидантным и нейропротективным действием препарата. Проведенное исследование позволяет высказать предположение, что применение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в сутки в течение 3-х месяцев в комплексной терапии СД типа 1 у детей с доклинической стадией ДКАН приводит к регрессу поражения нервных волокон. Применение метода ЛДФ для ранней диагностики ДКАН и контроля эффективности терапии позволяет реализовать персонализированный подход для реализации превентивного лечения детей с СД типа 1.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Н.В. Малюжинская, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая – работа над концепцией и дизайном исследования, анализ литературы, интерпретация и визуализация результатов, написание текста; О.В. Полякова, Г.В. Клиточенко, И.В. Петрова, С.А. Емельянова – методология исследования, интерпретация и визуализация результатов, написание текста; К.В. Степаненко, А.П. Скиба – проведение функциональных проб и других исследований, статистическая обработка результатов интерпретация результатов, написание текста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Екушева Е.В. Клинические маски диабетической нейропатии // Эффективн. фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 17. – С. 34–39. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-17-34-39.
2. Tönnies T., Stahl-Peche A., Baechle C., Castillo K., Kuss O., Yossa R., Lena M. E. L., Reinhard W. H., Rosenbauer J. Risk of Microvascular Complications and Macrovascular Risk Factors in Early-Onset Type 1 Diabetes after at Least 10 Years Duration: An Analysis of Three Population-Based Cross-Sectional Surveys in Germany between 2009 and 2016 // International Journal of Endocrinology – 2018. – Vol. 2018. – Article ID: 7806980. DOI: 10.1155/2018/7806980.
3. Feldman E.L., Nave K.A., Jenson T.S., Bennett D.L. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain // Neuron. – 2017. – Vol. 93, No. 6. – P. 1296–1313. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
4. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., Stevens M., Kempler P., Hilsted J., Tesfaye S., Low Ph., Valensi P. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // Diabetes/metabolism research and reviews. – 2011. – Vol. 27, No.7. – P. 639–653. DOI: 10.1002/dmrr.1239.
5. Строков И.А., Зилов А.В., Альбекова Ж.С., Фокина А.А. Диабетическая автономная кардиоваскулярная невропатия // РМЖ. – 2011. – №30. – С. 1874–1877.
6. Солуянова Т.Н. Патогенетический подход к лечению автономной диабетической невропатии: место пре-

- паратов альфа-липоевой кислоты // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 36–43. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-14005.
7. Нестерова М.В., Галкин В.В. Эффективность препаратов тиоктовой кислоты в лечении диабетической полиневропатии // Мед. совет. – 2015. – № 5. – С. 94–99. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-5-94-99.
 8. Бакулин И.С., Захарова М.Н. Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полиневропатии: обзор экспериментальных и клинических исследований // Неврн. болезни. – 2017. – №2. – С. 3–9.
 9. Солуянова Т.Н. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии с позиций доказательной медицины // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, №4. – С. 48–53. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-14006.
 10. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus // Methodist Debaque Cardiovasc J. – 2018. – Vol. 14, No.4. – P. 251–256. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-251.
 11. Халимов Ю.Ш., Салухов В.В. Тиоктовая кислота: от клеточных механизмов регуляции к клинической практике // Эффективн. фармакотерапия. – 2012. – № 46. – С. 22–29.
 12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M., Rand L., Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329, No.14. – P. 977–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.
 13. Akbari M., Ostadmohammadi V., Lankarani K.B., Tabrizi R., Kolahdooz F., Khatibi S.R., Asemi Z. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on glucose control and lipid profiles among patients with metabolic diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Metabolism. – 2018. – Vol. 87. – P. 56–69. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.07.002.
 14. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. – 2004. – Vol. 21. – P. 114–121. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x.
 15. Molz P., Schroder N. Potential therapeutic effects of lipoic acid on memory deficits related to aging and neurodegeneration // Front Pharmacol. – 2017. – Vol. 8. – Art. No.849. DOI: 10.3389/fphar.2017.00849.
 16. Gianturco V., Bellomo A., D'Ottavio E., Formosa V., et al. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against the organ dysfunction? // Arch. Gerontol Geriatr. – 2009. – Vol. 49. – P. 129–133. DOI: 10.1016/j.archger.2009.09.022.
 17. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi F., Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients // Saudi Med. J. – 2011. – Vol. 32. – P. 584–588.
 18. Zhang J., Zhou X., Wu W., Wang J., Xie H., Wu Z. Regeneration of glutathione by alpha-lipoic acid via Nrf2/ARE signaling pathway alleviates cadmium-induced HepG2 cell toxicity // Environ. Toxicol. Pharmacol. – 2017. – Vol. 51. – P. 30–37. DOI: 10.1016/j.etap.2017.02.022.
 19. Frattantonio D., Speciale A., Molonia M.S., Bashllari R., Palumbo M., Saija A., Cimino F., Monasta G., Virgili F. Alpha-lipoic acid, but not di-hydrolipoic acid, activates Nrf2 response in primary human umbilical-vein endothelial cells and protects against TNF α induced endothelium dysfunction // Arch. Biochem. Biophys. – 2018. – Vol. 655. – P. 18–25. DOI: 10.1016/j.abb.2018.08.003.
 20. Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В., Ших Е.В., Елизарова Е.В., Хотимченко С.А. Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения // Вопр. питания. – 2019. – Т. 88, № 4. – С. 6–11. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10035.
 21. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20, No. 3. – P. 369–373. DOI: 10.2337/diacare.20.3.369.
 22. Vasheghani, M., Sarvghadi, F., Beyranvand, M.R. et al. The relationship between QT interval indices with cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: a case control study // Diabetol. Metab. Syndr. – 2020. – Vol. 12, No.1. – Art. No. 102. DOI: 10.1186/s13098-020-00609-0.
 23. Duque A., Mediano M.F., De Lorenzo A., Rodrigues L.F. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications // World J. Diabetes. – 2021. – Vol. 12, No.6. – P. 855–867. DOI: 10.4239/wjd.v12.i6.855.
 24. Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А., Балашова Н.В., Куликов А.В. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // Сахар. диабет. – 2017. – Т. 20, №4. – С. 279–285. DOI: 10.14341/DM8014.
 25. Малюжинская Н. В., Степаненко К. В., Волчанский Е. И. Оценка функционального состояния микроциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа // Мед. вестн. Юга России. – 2020. – Т. 11, №. 2. – С. 71–80. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-2-71-80.
 26. Малюжинская Н.В., Кожевникова К.В., Полякова О.В., Жидких А.Н. Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока у детей с сахарным диабетом 1 типа // Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та. – 2016 – Т. 59, №3. – С. 58–61.
 27. Степаненко К. В., Малюжинская Н.В., Федько Н.А., Кли-точенко Г.В., Волчанский Е.И., Джанибекова А.С., Полякова О.В., Петрова И.В. Нарушения липидного обмена и кардиоваскулярная патология у детей с сахарным диабетом 1 типа // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 488–491. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15114.
 28. Храмин В.Н., Андреева В.А. Эффективность α -липоевой кислоты при диабетической полинейропатии // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 9. – С. 144–148.
 29. Jacob S., Rett K., Henriksen E.J., Haring H.U. Thioctic acid – effects on insulin sensitivity and glucose-metabolism // Biofactors. – 1999. – Vol. 10. – P. 169–74. DOI: 10.1002/biof.5520100212.
 30. Porasuphatana S. Suddee S., Nartnampong A. et al. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2012. – Vol. 21, No. 1. – P. 12–21.
 31. Ziegler D., Low P.A., Freeman R., Tritschler H., Vinik A.I. Predictors of improvement and progression of diabetic

- polyneuropathy following treatment with alpha-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial // *J. Diabetes Complications*. – 2016. – Vol. 30, No. 2. – P. 350–356. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.018.
32. Wollin S.D., Wang Y., Kubow S., Jones P.J. Effects of a medium chain triglyceride oil mixture and alpha-lipoic acid diet on body composition, antioxidant status, and plasma lipid levels in the Golden Syrian hamster // *J. Nutr. Biochem.* – 2004. – Vol. 15, No.7. – P. 402–410. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2003.12.001.
33. Zhang Y., Han P., Wu N., He B., Lu Y., Li S., Liu Y., Zhao S., Liu L., Li Y. Amelioration of lipid abnormalities by α -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects // *Obesity* (Silver Spring). – 2011. – Vol. 19, No.8. – P. 1647–1653. DOI: 10.1038/oby.2011.121.
34. Малюжинская Н.В., Кожевникова К.В., Полякова О.В. Факторы, влияющие на продолжительность интервала QT у детей с сахарным диабетом типа 1 и возможность прогнозирования его удлинения // *Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та*. – 2016. – Т. 58, №2. – С. 132–135.
35. Nyiraty S., Pesei F., Orosz A., Coluzzi S., Eszter Vági O., Lengyel C., Ábrahám G., Frontoni S., Kempler P., Várkonyi T. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Glucose Variability in Patients With Type 1 Diabetes: Is There an Association? – *Frontiers in endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – Art. No.174. DOI: 10.3389/fendo.2018.00174.

АВТОРЫ

Малюжинская Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4624-8813. E-mail: maluzginskaia@yandex.ru

Шишиморов Иван Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Института НМФО, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6098-7028. E-mail: drshishimorov@gmail.com

Магницкая Ольга Валерьевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Института НМФО, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6670-9029. E-mail: magol73@yandex.ru

Степаненко Ксения Викторовна – ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID 0000-0001-8167-0003. E-mail: kozhevnikova.kv@yandex.ru

Полякова Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских

болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6006-8136. E-mail: olvlpolyakova@gmail.com

Клиточенко Григорий Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9341-2298. E-mail: klitoch@mail.ru

Петрова Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0091-4980. E-mail: irina-petrova_09@mail.ru

Емельянова Светлана Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница». ORCID ID: 0000-0001-5049-4078. E-mail: vodkb@volganet.ru

Скиба Анна Петровна – аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4901-3043. E-mail: anna-patashova@rambler.ru

УДК: 615.357:616.133-007.272



ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ИНГИБИРОВАНИЯ АВСВ1-БЕЛКА В ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОМ БАРЬЕРЕ КАК МЕТОДА ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

И.В. Черных, А.В. Шулькин, М.В. Гацаного, Е.Н. Якушева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

E-mail: ivchernykh88@mail.ru

Получена 09.11.2021

После рецензирования 20.01.2022

Принята к печати 01.02.2022

Цель. Оценка ингибирования ABCB1-белка в гематоэнцефалическом барьере с целью повышения эффективности нейропротекторной терапии фокальной и глобальной церебральной ишемии.

Материалы и методы. Работа выполнена на 103 крысах-самцах линии Вистар. На 1-й группе (n=33) анализировали нейропротекторную активность субстрата ABCB1-белка – нимодипина (0,4 мг/кг) по снижению площади некроза головного мозга после 1-часовой окклюзии средней мозговой артерии с 24-часовой реперфузией (фокальная ишемия). На 2-й группе (n=60) эффективность нимодипина анализировали по снижению летальности крыс и уровня неврологического дефицита (НД) на фоне билатеральной окклюзии общих сонных артерий (глобальная ишемия). В обеих группах нимодипин использовался отдельно или в сочетании с ингибитором ABCB1-белка – омепразолом (17,6 мг/кг). Препараты вводились внутривенно.

Результаты. Введение нимодипина 1-й группе привело к сокращению очага некроза на 28% по сравнению с серией контроля. Омепразол не вызвал изменения площади некроза. Комбинация препаратов вызвала снижение площади некроза по отношению к контролю на 29%, в сравнении с серией нимодипина различий не было. Нимодипин сокращал летальность крыс 2-й группы на фоне патологии (тенденция). Омепразол не изменял летальность. Комбинация препаратов снижала летальность по сравнению с сериями контроля и нимодипина. Введение омепразола не сокращало балл неврологического дефицита относительно контроля. В серии нимодипина НД был ниже контроля через 24 ч. на 88%. При введении комбинации препаратов данный показатель снижался по отношению к контролю через 4, 12, 24, 48 и 72 ч. на 88%, 80%, 88%, 87% и 86%, а по отношению к серии нимодипина через 4 и 48 ч – на 60% и 67%.

Заключение. Ингибирование ABCB1-белка является перспективным для повышения эффективности нейропротекторной терапии глобальной ишемии, но не фокальной ишемии мозга.

Ключевые слова: ABCB1-белок; окклюзия-реперфузия средней мозговой артерии; билатеральная окклюзия общих сонных артерий; нимодипин; омепразол

Список сокращений: ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ТТХ – трифенилтетразолия хлорид; АТФ – аденозинтрифосфат; CREB – белок, связывающийся с цАМФ-зависимым элементом; АКТ – внутриклеточный фермент протеинкиназа В; IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования.

EVALUATION OF ABCB1-PROTEIN INHIBITION PROSPECTIVENESS IN HEMATOENCEPHALIC BARRIER AS METHOD FOR INCREASING EFFICIENCY OF PHARMACOTHERAPY IN CEREBRAL ISCHEMIA

I.V. Chernykh, A.V. Shchulkin, M.V. Gatsanoga, E.N. Yakusheva

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov
9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, Russia, 390026

E-mail: ivchernykh88@mail.ru

Received 09 Nov 2021

After peer review 20 Jan 2022

Accepted 01 Feb 2022

Для цитирования: И.В. Черных, А.В. Шулькин, М.В. Гацаного, Е.Н. Якушева. Оценка перспективности ингибирования ABCB1-белка в гематоэнцефалическом барьере как метода повышения эффективности фармакотерапии церебральной ишемии. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):104-112. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-104-112

© И.В. Черных, А.В. Шулькин, М.В. Гацаного, Е.Н. Якушева, 2022

For citation: I.V. Chernykh, A.V. Shchulkin, M.V. Gatsanoga, E.N. Yakusheva. Evaluation of ABCB1-protein inhibition prospectiveness in hematoencephalic barrier as method for increasing efficiency of pharmacotherapy in cerebral ischemia. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):104-112. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-104-112

The aim of the article is to evaluate the ABCB1 protein inhibition in the blood-brain barrier to increase the effectiveness of neuroprotective therapy for focal and global cerebral ischemia.

Materials and methods. The work was performed on 103 male Wistar rats. In the 1st group (n=33), the neuroprotective activity of the ABCB1 protein substrate, nimodipine (0.4 mg/kg), was analyzed in terms of reducing the area of the brain necrosis after a 1-hour occlusion of the middle cerebral artery with a 24-hour reperfusion (focal ischemia). In the 2nd group (n=60), the effectiveness of nimodipine was analyzed by reducing the lethality of rats and the neurological deficit (ND) level against the background of the bilateral occlusion of the common carotid arteries (global ischemia). In both groups, nimodipine was used alone or in the combination with omeprazole, the ABCB1 protein inhibitor (17.6 mg/kg). The drugs were administered intravenously.

Results. The nimodipine administration to the 1st group led to the reduction of the necrosis focus by 28% compared with the control series. Omeprazole did not cause a change in the area of the necrosis. The combination of drugs caused a decrease in the area of the necrosis in relation to the control by 29%; there were no differences in comparison with the nimodipine series. Nimodipine reduced the rats' lethality in the 2nd group against the background of the pathology (a tendency). Omeprazole alone did not change the mortality. The drug combination reduced the mortality compared to the control and nimodipine series. The administration of omeprazole alone did not reduce the neurological deficit score relative to the control. In the nimodipine series, ND was 88% lower than the control, after 24 hours. With the administration of the drugs combination, this indicator decreased in relation to the control by 88%, 80%, 88%, 87% and 86% after 4, 12, 24, 48 and 72 hours, respectively, and in relation to the nimodipine series it decreased by 60% and 67% after 4 and 48 hours.

Conclusion. The ABCB1 protein inhibition is promising for increasing the effectiveness of neuroprotective therapy for global ischemia, but not for focal cerebral ischemia.

Keywords: ABCB1 protein; occlusion-reperfusion of the middle cerebral artery; bilateral occlusion of the common carotid arteries; nimodipine; omeprazole

Abbreviations: BBB – blood-brain barrier; TTC – triphenyltetrazolium chloride; ATP – adenosine triphosphate; creb – cAMP response element-binding; Akt – protein kinase B (intracellular protein kinase B enzyme); IC₅₀ – half-maximal (50%) inhibitory concentration.

ВВЕДЕНИЕ

Гликопротеин-P (ABCB1-белок, Pgp) является продуктом экспрессии гена MDR1, а также мембранным эффлюксным АТФ-зависимым белком-транспортером с широким спектром различных по химической структуре субстратов. В значительных количествах локализованный на билиарной поверхности гепатоцитов, в проксимальных канальцах почечных нефронов, в энтероцитах тонкого кишечника и в эндотелиоцитах гистогематических барьеров. Одна из ведущих функций ABCB1-белка в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) заключается в препятствовании проникновению из крови в головной мозг липофильных эндогенных и экзогенных веществ-субстратов. Следует отметить, что функциональная активность ABCB1-белка может значительно варьировать на фоне различных воздействий, а именно воспалительный процесс, дефицит кислорода, окислительный стресс, прием пищевых продуктов и многих лекарственных средств [1].

Инсульт на сегодняшний день является лидирующей причиной нетрудоспособности взрослого населения и второй по значимости причиной смертности в мире. В 85% случаев встречается ишемическая разновидность инсульта. При этом применение тканевого активатора плазминогена, являющегося одним из немногих одобренных препаратов для восстановления кровотока, ограничено узким временным «терапевтическим окном» (4,5 ч). Таким образом, преимущественной терапевтической стратегией при инсульте является нейропротекция, т.е. сохранение жизнеспособности нейронов в зоне пенумбры [2].

Среди субстратов ABCB1-белка выделяют ряд лекарственных средств с доказанной или потенциальной нейропротекторной активностью: нимодипин, ингибиторы ацетилхолинэстеразы ривастигмин, donepezil, галантамин, антипсихотический препарат палиперидон и ряд других [3–5]. Неэффективность веществ данной фармакологической группы в клинических исследованиях, продемонстрированная зарубежными исследователями [6], возможно, является следствием их недостаточного транспорта через ГЭБ [7], например, из-за эффлюкса ABCB1-белком. Косвенным доказательством подобной теории является индукция активности и экспрессии транспортера на фоне кислородного дефицита – основного патогенетического звена церебральной ишемии, что выявлено в опытах *in vitro* и *in vivo* [8,9]. В связи с широким распространением ишемического инсульта и хронической церебральной ишемии в мире и, в частности, в России [10] изучение подобных патогенетических механизмов и попытка их преодоления не вызывает сомнений.

Анализ имеющихся научных данных позволил предположить перспективность фармакологического ингибирования ABCB1-белка в ГЭБ на фоне ишемии головного мозга с целью интенсификации доставки нейропротекторов в мозг и усиления их центральных эффектов. Избирательность снижения активности ABCB1-белка локально в барьере позволит минимизировать число фармакокинетических и фармакодинамических осложнений, связанных с важными функциями транспортера в контроле не только проникновения в головной мозг, но и энте-

ральной абсорбции и экскреции лекарственных веществ-субстратов [1].

ЦЕЛЬ. Оценка целесообразности ингибирования функциональной активности ABCB1-белка в ГЭБ с целью повышения эффективности фармакотерапии последствий фокальной и глобальной церебральной ишемии в эксперименте *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные животные

Работа выполнена на 103 крысах-самцах линии Вистар массой 200–280 г. Манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами лабораторной практики (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. №199н. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»), а также с международными нормами (Руководство по содержанию и использованию животных, VIII изд.) в условиях операционной конвенционального вивария и одобрены комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных (протокол №7 от 03.04.2018) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Оперативные вмешательства осуществлялись на фоне интраперитонеального введения крысам препарата Золетил® 50 (МНН – тилетамин, золазепам; «Virbac», Франция) в дозе 10 мг/кг. Внутривенное введение лекарственных средств осуществляли в хвостовую вену крыс.

Дизайн эксперимента

Экспериментальные животные были разделены на 2 группы.

На первой группе (n=33) анализировалась возможность фармакологического ингибирования ABCB1-белка для повышения эффективности лечения нейропротекторными лекарственными средствами-субстратами транспортера фокальной церебральной ишемии – экспериментального аналога ишемического инсульта у человека [11]. Нейропротекторная активность оценивалась по снижению площади очага некроза на фоне ишемии-реперфузии головного мозга, которая моделировалась путем 60-минутной эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии полипропиленовой нитью диаметром 4–0 (0,15–0,199 мм) совместно с перманентной перевязкой общей и наружной сонных артерий с последующей реканализацией. В процессе хирургических манипуляций и в течение 2 ч после них животные обогревались лампами для поддержания ректальной температуры на уровне 37°C. Через 24 ч после реперфузии животные выводились из эксперимента передозировкой золетила (30 мг/кг). Аналогичная модель широко используется в научных исследованиях [12, 13]. Крысы с летальным исходом в исследование не включались и в общем количестве не отражены.

Животные первой группы были разделены на 4

серии по 7 особей в каждой: 1-я серия – животные с ишемией-реперфузией с внутривенным введением физиологического раствора (1 мл/кг) в момент реперфузии средней мозговой артерии. Крысы 2-й серии подвергались ишемии-реперфузии с внутривенным введением субстрата ABCB1-белка – церебрального вазодилататора с нейропротекторной активностью – нимодипина («Нимотоп», Россия) в дозе 0,4 мг/кг массы тела животного (раствор 0,4 мг/мл – 1 мл/кг) [14] в момент реперфузии. Нейропротекторная активность нимодипина, независимо от типа клеток, показана в многочисленных исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo*. По последним данным основная роль отводится предотвращению стресс-индуцированного апоптоза за счет снижения активности каспазы-3 и 7, а также активации транскрипционного фактора – протеина, связывающегося с цАМФ-ответственным элементом (CREB) и внутриклеточного фермента протеинкиназы В (АКТ) сигнальных путей [15]. Животные 3-й экспериментальной серии – это крысы с ишемией-реперфузией с внутривенным введением ингибитора ABCB1-белка в ГЭБ, омепразола («Омез», Россия) в дозе 17,6 мг/кг массы (раствор 17,6 мг/мл – 1 мл/кг) [16, 17] в момент реперфузии; 4-я серия – животные с ишемией-реперфузией с введением нимодипина в комбинации с внутривенной инъекцией омепразола в момент реканализации (препараты вводились последовательно без перерыва).

Используемые доза и схема введения нейропротектора-субстрата ABCB1-белка (нимодипина) в нашей работе объясняется выявленной эффективностью снижения объема некроза в эксперименте [14]. Типичные нейропротекторные лекарственные средства (пираретам и др.) в работе не были использованы в связи с отсутствием среди них препаратов, являющихся субстратами ABCB1-белка.

В качестве ингибитора транспортера выбран блокатор протонной помпы омепразол. Препараты указанной фармакологической группы, такие как омепразол, пантопразол и лансопразол продемонстрировали ингибирующую активность по отношению к ABCB1-белку на клеточных культурах Caco-2 и L-MDR1 с концентрацией полумаксимального ингибирования (IC_{50}) соответственно 17,7, 17,9 и 62,8 мкМ, что выявлено по степени транслокации субстрата транспортера – дигоксина [17]. При введении крысам внутривенно омепразола в дозе 3,45 мг/кг его максимальная плазменная концентрация составляет порядка 3,5 мкМ [16], чтобы получить 17,7 мкМ (IC_{50} по отношению к ABCB1-белку для данного вещества) необходимо вводить в 5,1 раз больше, т.е. 17,6 мг/кг. Это подтверждается линейностью фармакокинетики омепразола при его однократном назначении [18].

Несмотря на то, что омепразол незначительно снижает активность изоформ 2C9 (K_i 40,1±14,8 мкМ), 3A (K_i 84,4±4,0 мкМ), 2D6 (K_i 240,7±102,0 мкМ) микро-

сомальных ферментов печени *in vitro* [19], его введение крысам в указанной дозе не может повлиять на интенсивность биотрансформации нимодипина, в связи с тем, что в метаболизм последнего вовлечена только изоформа CYP3A [20].

Дополнительно 5 животных подвергались «ложной» операции со вскрытием кожи и мягких тканей шеи без непосредственной окклюзии-реперфузии артерий для подтверждения отсутствия влияния экспериментальных манипуляций на результаты исследования.

Для оценки зоны некроза головного мозга у животных всех серий извлекался головной мозг, промывался в изотоническом растворе натрия хлорида с последующей заморозкой и нарезкой во фронтальной плоскости на срезы толщиной 2 мм. Далее срезы помещали в чашку Петри, добавляли к ним фосфатный буфер с pH=7,4 объемом 10 мл, затем 2 мл 2%-го раствора трифенилтетразолия хлорида (ТТХ) и 2 мл 2%-го раствора сукцината натрия. Выдерживали срезы в указанной смеси в термостате при 38°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в 10%-м нейтральном формалине также в течение 1 ч. В дальнейшем фотографировали срезы цифровой фотокамерой Canon Power Shot G5. Оценивали процентное соотношение суммы площадей ТТХ-негативных зон к сумме общей площади головного мозга [21].

Дополнительно для объяснения результатов, полученных на первой группе животных, была проанализирована целостность ГЭБ на фоне окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии путем анализа степени накопления в ткани мозга красителя синего Эванса (Evans blue, Sigma, США) путем внутривенного введения в момент реперфузии в хвостовую вену 2%-го изотонического раствора в объемной дозе 0,4 мл на 100 г. На фоне глубокой анестезии непосредственно перед декапитацией крысам выполняли транскардиальную перфузию 100 мл изотонического раствора для удаления интраваскулярного красителя. Затем животные выводились из эксперимента с извлечением коры головного мозга (сторона, кровоснабжаемая окклюзированной артерией) и ее измельчения ножницами. Краситель экстрагировался путем гомогенизации ткани в диметилформамиде (1 мл на 100 мг ткани) в течение 1 мин при 26000 об/мин и последующего настаивания при 60°C в течение суток в термостате. Полученную суспензию центрифугировали 5 мин. при 1750 g.

Концентрацию синего Эванса определяли спектрофотометрически (спектрофотометр «Bio-Rad», США) при 620 нм. Количественное определение проводилось методом внешнего стандарта в аналогичном растворителе [22]. Опыт был повторен на 5 крысах, в качестве контроля использовались 5 крыс, которым воспроизводилась «ложная операция».

На второй группе крыс (n=60) оценивалась перспективность фармакологического ингибирования

ABCB1-белка с целью повышения эффективности лечения нейропротекторными лекарственными средствами-субстратами транспортера глобальной ишемии мозга – экспериментальной патологии, сходной по патогенезу с церебральной гипоперфузией у людей [23]. Нейропротекторный потенциал анализировали по уменьшению процента гибели животных и выраженности неврологического дефицита по шкале (Stroke-index) McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной на фоне билатеральной перевязки общих сонных артерий продолжительностью 4, 12, 24, 48 и 72 ч. В каждой серии оценивалось число крыс с неврологическим дефицитом легкой (0,5–2,5 баллов), средней (2,5–5,5 баллов) и тяжелой (5,5–10 баллов) степени. Данная шкала рекомендована для оценки неврологического статуса животных при проведении доклинических исследований¹.

Животные второй группы были разделены на 5 серий: 1-я (n=6) – ложнооперированные животные (контрольная серия), 2-я (n=14) – крысы, которым моделировали ишемию головного мозга путем билатеральной окклюзии общих сонных артерий с внутривенным введением физиологического раствора (1 мл/кг) за 30 мин до патологии (контроль патологии); 3-я (n=13) – животные, которым за 30 мин до перевязки артерий внутривенно вводили нейропротектор нимодипин – субстрат ABCB1-белка в дозе 0,4 мг/кг; 4-я (n=11) – крысы, которым за 30 мин до патологии внутривенно вводили ингибитор транспортера – омепазол в дозе 17,6 мг/кг массы; 5-я (n=16) – животные с ишемией мозга, которым внутривенно вводили комбинацию нимодипина и омепазола в аналогичных дозах за 30 мин до моделирования патологии.

Статистическая обработка результатов

Результаты исследования обрабатывали с помощью программы Statistica 13.0. Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения величины зоны некроза использовали дисперсионный анализ ANOVA и критерий Ньюмена-Кейлса для попарного сравнения. Сравнение уровня неврологического дефицита животных выполняли с помощью критерия Крускала-Уоллиса (аналога дисперсионного анализа для данных, распределенных отличным от нормального способом), попарные сравнения – критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, позволяющий анализировать выборки разного объема. Выживаемость животных в послеоперационном периоде оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана-Майера. Сравнение выживаемости оценивалось по F-тесту Кокса. Различия считали достоверными при вероятности более 95%.

¹ Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А.Н. Миронов; под ред. А.Н. Миронова. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.

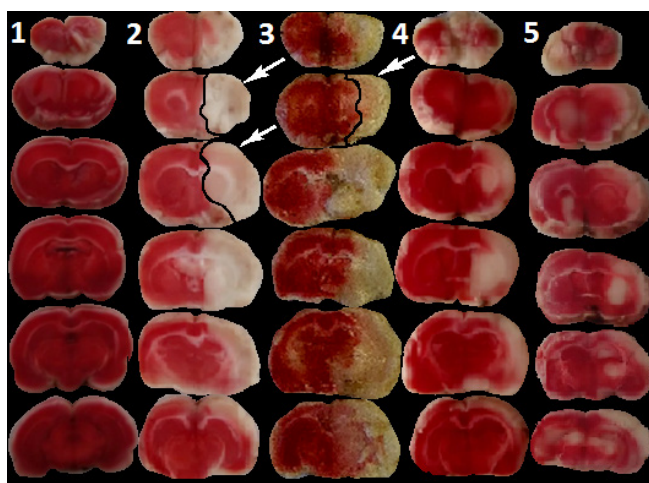


Рисунок 1 – Образцы срезов головного мозга крыс после окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии

Примечание: 1 – ложная операция; 2 – контроль патологии; 3 – омепразол; 4 – нимодипин; 5 – комбинация нимодипина и омепразола; стрелками указана зона некроза мозга.

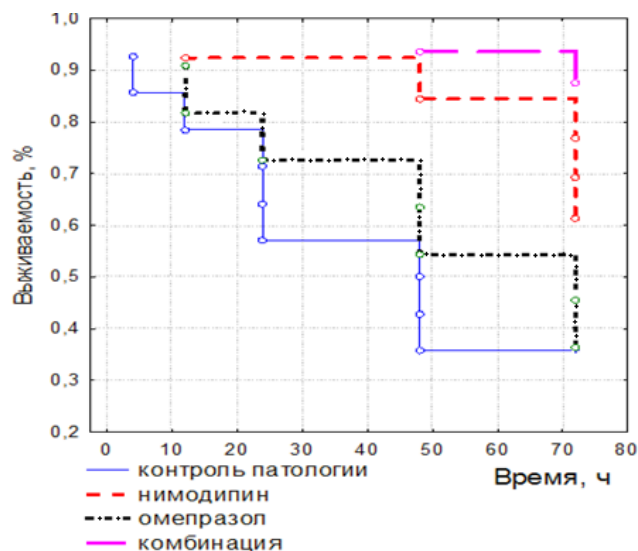


Рисунок 2 – График кумулятивной доли выживших животных по Каплану-Майеру в разных экспериментальных сериях

Таблица 1 – Относительная площадь зоны некроза головного мозга крыс на фоне окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии

Серия эксперимента	Относительная площадь некроза, %
Ложная операция	0
Контроль	32,2±7,1
Омепразол	34,4±7,6
Нимодипин	23,3±4,7*#
Нимодипин+омепразол	23,0±2,8*#

Примечание: * – достоверные различия с показателем серии контроля патологии; # – достоверные различия с серией омепразола.

Таблица 2 – Содержание красителя синего Эванса в головном мозге крыс на фоне окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии

Серия эксперимента	Уровень красителя, мкг/г мозга
Ложная операция, n=5	2,39±0,85
Окклюзия-реперфузия средней мозговой артерии, n=5	11,55±8,40

Таблица 3 – Степень неврологического дефицита по McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной на фоне билатеральной окклюзии общих сонных артерий

Серия	Степень неврологического дефицита, баллы				
	4 ч.	12 ч.	24 ч.	48 ч.	72 ч.
Ложная операция	0,5±0,11	0	0	0	0
Контроль патологии	4,5 (2,0; 5,5)	5,0 (2,0; 10,0)	8,5 (1, 5; 10,0)	7,5 (1,5; 10,0)	7,0 (2,0; 10,0)
Нимодипин	2,5 (2,5; 2,5)	3,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 2,5)*#	3,0 (2,0; 3,0)#	1,5 (1,0; 2,0)#
Омепразол	2,5 (2,5; 3,5)	3,5 (2,0; 5,0)	3,5 (3,0; 10,0)''	10,0 (3,5; 10,0)''	10,0 (4,5; 10,0)''
Комбинация	1,0 (0,0; 1,0)*#''	2,0 (1,0; 5,0)*	1,0 (1,0; 3,0)*#	1,0 (0,0; 3,0)*#»	1,0 (1,0; 3,0)*#

Примечание: * – достоверные различия с группой контроля патологии ($p<0,05$); # – достоверные различия с группой омепразола ($p<0,05$); '' – достоверные различия с группой нимодипина ($p<0,05$). Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Летальность животных первой группы после моделирования окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии составила $22,7\pm 1,1\%$ и в группах не отличалась ($p>0,05$). В группе ложнооперированных животных смертность отсутствовала.

На рисунке 1 представлены образцы срезов головного мозга экспериментальных животных различных серий.

Размеры очага некроза в процентах во всех экспериментальных сериях отражены в таблице 1 (среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение).

Проведенная 60-минутная окклюзия средней мозговой артерии с последующей реканализацией в течение 24 ч. привела к формированию очага некроза в головном мозге контрольных крыс относительной площадью $32,2\pm 7,1\%$. Подобные результаты соответствуют литературным данным [24].

Изолированное введение животным нейропротектора, блокатора кальциевых каналов L-типа, нимодипина в момент реперфузии средней мозговой артерии приводило к достоверному снижению размера некротического очага на $27,7\%$ по сравнению с группой контроля патологии ($p<0,05$).

Изолированное введение животным ингибитора ABCB1-белка омепразола не вызвало статистически значимого изменения площади очага некроза ($p>0,05$).

Комбинированное введение крысам нимодипина и омепразола вызвало снижение площади некроза по сравнению с контролем патологии на $28,8\%$ ($p<0,05$), а по отношению к группе омепразола – на $33,2\%$ ($p<0,05$). Однако между группами комбинации препаратов и изолированного введения нимодипина статистически значимых изменений выявлено не было ($p>0,05$).

Окклюзия-реперфузия средней мозговой артерии крыс приводила к нарушению проницаемости ГЭБ, что подтверждалось накоплением в ишемизированной ткани головного мозга животных диазокрасителя синего Эванса, который в норме в мозг не проникает из-за прочных связей с альбуминами плазмы крови [22]. Уровень красителя в мозге на фоне ишемии-реперфузии превышал аналогичный

показатель ложнооперированных животных в $4,83$ раза ($p<0,05$) (табл. 2).

Появление красителя в неишемизированном мозге ложнооперированных крыс связано, вероятно, с его адсорбцией на стенке сосудов после процедуры перфузии.

На рисунке 2 представлен график кумулятивной доли выживших животных второй группы по Каплану-Майеру. Ни одно из ложнооперированных животных не погибло в течение всего срока наблюдения. Гибель животных группы контроля патологии наблюдалась через 4 часа после операции, к концу первых суток погибло $57,1\%$ крыс.

Инъекция нимодипина до ишемии мозга приводила к снижению количества погибших животных по сравнению с серией контроля патологии на уровне тенденции ($0,05<p<0,1$). Введение омепразола до ишемии не вызывало достоверных изменений уровня летальности животных по сравнению с контролем ишемии. Комбинация нимодипина и омепразола приводила к тому, что летальность животных была ниже, чем и в серии контроля патологии, и в серии введения нимодипина ($p<0,05$).

Анализ тяжести клинических проявлений ишемии проводился путем оценки неврологических отклонений по шкале McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной (табл. 3). Ложнооперированные животные не проявили признаков неврологического дефицита (за исключением незначительных изменений через 4 ч, связанных, вероятно, с выходом из наркоза). У выживших после билатеральной окклюзии общих сонных артерий животных наблюдались такие симптомы, как вялость, односторонний и двусторонний блефароптоз, общий тремор, маневренные движения, парезы конечностей. Балл неврологического дефицита в группе контроля патологии увеличивался до конца первых суток после оперативного вмешательства, затем снижался, но во все сроки, за исключением 4 ч., относился к тяжелой степени.

Таким образом, перманентная окклюзия общих сонных артерий крыс сопровождалась высокой смертностью животных и развитием тяжелого психо-неврологического дефицита.

Инъекция крысам омепразола за 30 мин. до па-

тологии не привела к достоверному сокращению балла неврологического дефицита по сравнению с контролем патологии ни в один из наблюдаемых сроков ($p > 0,05$). У животных, получавших нимодипин, балл неврологического дефицита после операции был ниже, чем у контрольных животных: через 24 ч. – на 88,2% ($p < 0,05$); через 4 и 72 ч. – на 44,4% и 16,0% соответственно на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,1$). Введение нимодипина привело также к снижению уровня неврологического дефицита по сравнению с группой омепразола: через 24 ч. – на 71,4% ($p < 0,05$), через 48 ч. – на 70,0% ($p < 0,05$) и через 72 ч. – на 85,0% ($p < 0,05$).

Введение крысам комбинации субстрата и ингибитора ABCB1-белка приводило к снижению балла неврологического дефицита по сравнению со всеми экспериментальными сериями. По отношению к контролю патологии уровень неврологического дефицита был ниже через 4, 12, 24, 48 и 72 ч. на 87,5% ($p < 0,05$), 80,0% (на уровне выраженной тенденции, $p = 0,05$), 88,2% ($p < 0,05$), 86,7% ($p < 0,05$) и 85,7% ($p < 0,05$) соответственно; в сравнении с группой введения омепразола – через 4, 24, 48 и 72 ч. ниже на 60,0% ($p < 0,05$), 71,4% ($p < 0,05$), 90,0% ($p < 0,05$) и 90,5% ($p < 0,05$) соответственно; а по сравнению с серией нимодипина через 4 ч. – на 60,0% ($p < 0,05$), через 48 ч. – на 66,7% ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании проанализирована целесообразность фармакологического ингибирования ABCB1-белка локально в ГЭБ как способа повысить эффективность нейропротекторов при церебральной ишемии. Причем выбраны две патологические модели: глобальная ишемия, вызывающая повреждения белого вещества головного мозга, сходные с таковыми при хронической церебральной гипоперфузии у людей [23], а также фокальная ишемия – экспериментальный аналог ишемического инсульта [11]. В качестве тест-системы для анализа функционирования ABCB1-белка на фоне ишемии мозга были выбраны крысы, в связи с продемонстрированным 93%-м сходством спектра субстратов и модуляторов активности транспортера у данных животных и людей [25].

На сегодняшний день попытки снижения активности транспортера ABCB1-белка для интенсификации доставки цитотоксичных агентов в опухолевые клетки и преодоления феномена множественной лекарственной устойчивости (в формировании которого немаловажная роль принадлежит гиперфункции ABCB1-белка) не увенчались успехом в связи со значительным числом фармакокинетических и фармакодинамических ограничений. С другой стороны, стратегия ингибирования ABCB1-белка в ГЭБ в экспериментах для повышения доставки в мозг лекарственных средств, в частности нейропротекторных, успешно развивается. Так, на нечеловеческих прима-

тах выявлена эффективность снижения активности транспортера в ГЭБ инфузией специфического ингибитора элакридара с целью повышения церебрального проникновения субстрата ABCB1-белка эрлоти-ниба [26]. Также методом позитронной эмиссионной томографии установлено, что проницаемость барьера бабуинов для меченного радиоактивного субстрата ABCB1-белка [(11)C]-N-дезметил-лоперамида на фоне внутривенного введения терапевтической дозы (15 мг/кг/ч) циклоспорина (ингибитора транспортера) достоверно возрастала [27].

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что снижение активности ABCB1-белка локально в ГЭБ при фокальной церебральной ишемии не является обоснованным. Снижение же активности транспортера на системном уровне, что на практике более легко достижимо, является опасным в связи с изменением фармакокинетики его субстратов и возможностью их относительной передозировки. Вероятной причиной полученных результатов является повышение проницаемости ГЭБ на фоне окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии, что является типичным следствием церебральной ишемии. Кроме того, в предыдущей работе мы обнаружили даже снижение функциональной активности ABCB1-белка в ГЭБ при моделировании окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии (что выявлено по степени накопления в головном мозге маркерного субстрата транспортера – фексофенадина) [28], несмотря на возрастание количества ABCB1-белка на фоне фокальной ишемии мозга. В связи с этим неэффективность совместного применения нейропротектора-субстрата ABCB1-белка с ингибитором функциональной активности транспортера является, вероятно, следствием большой зоны повреждения головного мозга при которой структура ГЭБ нарушается, а его проницаемость и так максимальна. Данное предположение подтверждено нами путем анализа накопления в головном мозге красителя синего Эванса на фоне примененной экспериментальной патологии. При этом ABCB1-белок, скорее всего, уже не является препятствием для проникновения нимодипина в ткани мозга, поэтому препарат оказывает свой максимальный терапевтический эффект в такой же степени, как при его изолированном введении.

Другая динамика получена нами при использовании модели глобальной церебральной ишемии при которой, вероятно, столь выраженного нарушения целостности ГЭБ не происходит. Фармакологическое ингибирование ABCB1-белка в барьере приводило к более значительному церебропротекторному эффекту нимодипина, проявляющемся снижением летальности и выраженности неврологического дефицита животных на фоне билатеральной окклюзии их общих сонных артерий. Это, вероятно, связано с интенсификацией проникновения нейропротектора в головной мозг из-за снижения эффульной актив-

ности транспортера. Таким образом, можно говорить о целесообразности снижения функциональной активности ABCB1-белка при неврологических заболеваниях, патогенез которых включает глобальную церебральную ишемию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинирование ингибитора и субстрата ABCB1-белка – омепразола и нимодипина соответственно не усиливает нейротекторный потенциал последнего (зона некроза достоверно не уменьшается), а ингибирование ABCB1-белка нельзя рассматри-

вать в качестве перспективной цели для повышения эффективности фармакотерапии фокального нарушения мозгового кровообращения. Данное явление, вероятно, связано с нарушением целостности ГЭБ, при котором барьерные функции транспортера уже не играют существенной роли в контроле церебрального накопления его субстратов. Однако подобная тактика является обоснованной при глобальной церебральной ишемии, что подтверждается достоверным снижением летальности и уровня неврологического дефицита животных при данной патологии на фоне применения комбинации указанных средств.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование поддержано грантом РФФИ №16-44-620292 p_a.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Черных – выполнение экспериментов на животных (моделирование патологий), написание статьи; А.В. Шулькин – статистическая обработка полученных результатов; М.В. Гацаного – работа с лабораторными животными (введение препаратов, окраска срезов головного мозга, оценка неврологического дефицита и летальности); Е.Н. Якушева – планирование дизайна исследования, написание статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Черных И.В., Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-Р в неврологии // Журнал неврологии и психиатрии С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 1. – С. 67–71. DOI: 10.17116/jnevro20171171167-71.
2. Paul S., Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies // Exp. Neurol. – 2021. – Vol. 335. – Art. No.113518. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113518.
3. Lee C., Choi J., Choi D. Effects of pravastatin on the pharmacokinetic parameters of nimodipine after oral and intravenous administration in rats: Possible role of CYP3A4 inhibition by pravastatin // Indian J. Pharmacol. – 2012. – Vol. 44, No.5. – P. 624–628. DOI: 10.4103/0253-7613.100395.
4. Mohamed L.A., Keller J.N., Kaddoumi A. Role of P-glycoprotein in mediating rivastigmine effect on amyloid- β brain load and related pathology in Alzheimer's disease mouse model // Biochim. Biophys. Acta. – 2016. – Vol. 1862, No.4. – P. 778–787. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.01.013.
5. Cacabelos R. Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – Art. No.3059. DOI: 10.3390/ijms21093059.
6. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. – 2019. – Vol. 50, No.12. – P. e344–e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: Stroke. – 2019. – Vol. 50, No.12. – P. e440–e441.
7. Williams E.I., Betterton R.D., Davis T.P., Ronaldson P.T. Transporter-Mediated Delivery of Small Molecule Drugs to the Brain: A Critical Mechanism That Can Advance Therapeutic Development for Ischemic Stroke // Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 154, No.12. – Art. No.154. DOI: 10.3390/pharmaceutics12020154.
8. Cen J., Liu L., Li M.S., He L., Wang L.J., Liu Y.Q., Liu M., Ji B.S. Alteration in P-glycoprotein at the blood–brain barrier in the early period of MCAO in rats // J. Pharm. Pharmacol. – 2013. – Vol. 65. – P. 665–672. DOI: 10.1111/jphp.12033.
9. Черных И.В., Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Виноградов И.Ю., Титов Д.С. Экспрессия гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере при двухсторонней окклюзии общих сонных артерий // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2015. – Т. 29, № 4(201). – С. 91–95.
10. Самородская И.В., Андреев Е.М., Заратьянц О.В. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 15–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24.
11. Yang S.H., Shetty R.A., Liu R., Sumien N., Heinrich K.R., Rutledge M., Thangthaeng N., Brun-Zinkernagel A.M., Forster M.J. Endovascular middle cerebral artery occlusion in rats as a model for studying vascular dementia // Age (Dordr). – 2006. – Vol. 28, No.3. – P. 297–230. DOI: 10.1007/s11357-006-9026-4.
12. Ye X.L., Lu L.Q., Li W., Lou Q., Guo H.G., Shi Q.J. Oral administration of amelopsin protects against acute brain injury in rats following focal cerebral ischemia // Exp. Ther. Med. – 2017. – Vol. 13. – P. 1725–1734. DOI: 10.3892/etm.2017.4197.

13. Khaksar S., Bigdeli M.R. Correlation Between Cannabidiol-Induced Reduction of Infarct Volume and Inflammatory Factors Expression in Ischemic Stroke Model. *Basic Clin Neurosci.* – 2017. No.8(2). P. 139–146. DOI: 10.18869/nirp.bcn.8.2.139.
14. Wang X., Wang C., Yang Y., Ni J. New monocyte locomotion inhibitory factor analogs protect against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2017. – Vol. 17, No.3. – P. 221–227. DOI: 10.17305/bjbm.2017.1622.
15. Leisz S., Simmermacher S., Prell J., Strauss C., Scheller C. Nimodipine-Dependent Protection of Schwann Cells, Astrocytes and Neuronal Cells from Osmotic, Oxidative and Heat Stress Is Associated with the Activation of AKT and CREB // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, No.18. – Art. No.4578. DOI: 10.3390/ijms20184578.
16. Regardh C.J., Gabriellsson M., Hoffman K.J., Lofberg I., Skanberg I. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man – an overview // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1985. – Vol. 108. – P. 79–94. DOI: 10.3109/00365528509095821.
17. Shah Y., Iqbal Z., Ahmad L., Khuda F., Khan A., Khan A., Khan M.I., Ismail. Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Male Volunteers // *Am. J. Ther.* – 2016. – Vol. 23, No.6. – P. e1514–e1523. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000221.
18. Andersson T., Cederberg C., Heggelund A. et al. The Pharmacokinetics of Single and Repeated Once-Daily Doses of 10, 20 and 40mg Omeprazole as Enteric-Coated Granules // *Drug Invest.* – 1991. – Vol. 3. – P. 45–52. DOI: 10.1007/BF03259540.
19. Khojasteh S.C., Prabhu S., Kenny J.R., Halladay J.S., Lu A.Y. Chemical inhibitors of cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes: a re-evaluation of P450 isoform selectivity // *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* – 2011. – Vol. 36, No.1. – P. 1–16. DOI: 10.1007/s13318-011-0024-2.
20. Liu X.Q., Ren Y.L., Qian Z.Y., Wang G.J. Enzyme kinetics and inhibition of nimodipine metabolism in human liver microsomes // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2000. – Vol. 21, No.8. – P. 690–694.
21. Xu L., Fagan S.C., Waller J.L., Edwards D., Borlongan C.V., Zheng J., Hill W.D., Feuerstein G., Hess D.C. Low dose intravenous minocycline is neuroprotective after middle cerebral artery occlusion-reperfusion in rats // *BMC Neurol.* – 2004. – Vol. 4. – Art. No.7. DOI: 10.1186/1471-2377-4-7.
22. Jin Z., Ke J., Guo P., Wang Y., Wu H. Quercetin improves blood-brain barrier dysfunction in rats with cerebral ischemia reperfusion via Wnt signaling pathway // *Am. J. Transl. Res.* – 2019. – Vol. 11, No.8. – P. 4683–4695.
23. Washida K., Hattori Y., Ihara M. Animal Models of Chronic Cerebral Hypoperfusion: From Mouse to Primate. *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, No.24. – Art. No.6176. DOI: 10.3390/ijms20246176.
24. Li W., Suwanwela N.C., Patumraj S. Curcumin prevents reperfusion injury following ischemic stroke in rats via inhibition of NF- κ B, ICAM-1, MMP-9 and caspase-3 expression // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – Vol. 16, No.4. – P. 4710–4720. DOI: 10.3892/mmr.2017.7205.
25. Feng B., Mills J.B., Davidson R.E., Mireles R.J., Janiszewski J.S., Troutman M.D., de Morais S.M. *In vitro* P-glycoprotein assays to predict the *in vivo* interactions of P-glycoprotein with drugs in the central nervous system // *Drug Metab. Dispos.* – 2008. – Vol. 36, No.2. – P. 268–275. DOI: 10.1124/dmd.107.017434.
26. Tournier N., Goutal S., Auvity S., Traxl A., Mairinger S., Wanek T., Helal O.B., Buvat I., Soussan M., Caillé F., Langer O. Strategies to Inhibit ABCB1- and ABCG2-Mediated Efflux Transport of Erlotinib at the Blood-Brain Barrier: A PET Study on Nonhuman Primates // *J. Nucl. Med.* – 2017. – Vol. 58, No.1. – P. 117–122. DOI: 10.2967/jnumed.116.178665.
27. Damont A., Goutal S., Auvity S., Valette H., Kuhnast B., Saba W., Tournier N. Imaging the impact of cyclosporin A and dipyrindamole on P-glycoprotein (ABCB1) function at the blood-brain barrier: A [(11)C]-N-desmethyl-loperamide PET study in nonhuman primates // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2016. – Vol. 91. – P. 98–104. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.06.005.
28. Черных И.В., Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Есенина А.С., Градинарь М.М., Мыльников П.Ю., Гацанова М.В. Функциональная активность гликопротеина-P в гематоэнцефалическом барьере на фоне ишемии-реперфузии головного мозга // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* – 2019. – Т. 105, № 5. – С. 657–664. DOI: 10.1134/S0869813919050133.

АВТОРЫ

Черных Иван Владимирович – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5618-7607. E-mail: ivchernykh88@mail.ru

Шулькин Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1688-0017. E-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Гацанова Мария Валериевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-6271. E-mail: mvgatsanoga@mail.ru

Якушева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6887-4888. E-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

УДК 615.038



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНФУЗИОННОГО ВВЕДЕНИЯ ФАВИПИРАВИРА У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19

Л.А. Балыкова¹, К.Я. Заславская², В.Ф. Павелкина¹, Н.А. Пятаев¹, Н.М. Селезнева¹,
Н.В. Кириченко³, А.Ю. Иванова^{4,5}, Г.В. Родоман⁶, К.Б. Колонтарев^{7,8}, К.С.Скрупский⁸,
Е.Н. Симакина^{9,10}, О.А. Мубаракшина¹¹, А.В. Таганов¹², Д.Ю. Пушкар^{7,8}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² Общество с ограниченной ответственностью «Промомед ДМ» 129090, Россия, г. Москва, пр-т Мира, д. 13, стр. 1

³ Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница имени Куваевых» 153025, Россия, г. Иваново, ул. Ермака, д. 52/2

⁴ Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница», 390039, Россия, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы» 127015, Россия, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы» 127206, Россия, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21

⁹ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница №1» 214006, Россия, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40

¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

¹² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) 117198, г. Москва, ул. Миклухо Маклая, д. 6

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Получена 17.01.2022

После рецензирования 21.02.2022

Принята к печати 25.02.2022

Для цитирования: Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, В.Ф. Павелкина, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева, Н.В. Кириченко, А.Ю. Иванова, Г.В. Родоман, К.Б. Колонтарев, К.С. Скрупский, Е.Н. Симакина, О.А. Мубаракшина, А.В. Таганов, Д.Ю. Пушкар. Эффективность и безопасность инфузионного введения фавипиравира у пациентов, госпитализированных с COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):113-126. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126

© Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, В.Ф. Павелкина, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева, Н.В. Кириченко, А.Ю. Иванова, Г.В. Родоман, К.Б. Колонтарев, К.С. Скрупский, Е.Н. Симакина, О.А. Мубаракшина, А.В. Таганов, Д.Ю. Пушкар, 2022

For citation: L.A. Balykova, K.Ya. Zaslavskaya, V.F. Pavelkina, N.A. Pyataev, N.M. Selezneva, N.V. Kirichenko, A.Yu. Ivanova, G.V. Rodoman, K.B. Kolontarev, K.S. Skrupsky, E.N. Simakina, O.A. Mubarakshina, A.V. Taganov, D.Yu. Pushkar. Effectiveness and safety of favipiravir infusion in patients hospitalized with COVID-19. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):113-126. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126

Основным направлением по борьбе с глобальной угрозой здоровью населения остаются исследования в области создания новых терапевтических средств с широким спектром противовирусной активности и низкой способностью к развитию резистентности. Потребность в парентеральной форме фавипиравира была продиктована необходимостью повышения эффективности терапии у стационарных больных с COVID-19. Данная лекарственная форма расширила возможности медикаментозной терапии у стационарных пациентов, для которых особенно важно ускорение наступления терапевтического эффекта и высокий профиль безопасности применяемых препаратов.

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения лекарственного препарата, содержащего фавипиравир для парентерального введения на фоне патогенетической и симптоматической терапии в сравнении со стандартной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Материалы и методы. В 6 исследовательских центрах на территории России проведено открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности применения фавипиравира, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Процедуры скрининга и рандомизации прошли 217 пациентов, из них 209 завершили исследование полностью в соответствии с протоколом.

Результаты. Выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами, позволяющие считать доказанной гипотезу превосходства препарата Арепливир (фавипиравир) для парентерального введения над стандартной терапией, которая включала фавипиравир (перорально) и ремдесивир. Сравнительный анализ показал, что курс терапии лекарственным препаратом фавипиравир для парентерального применения приводит к существенному улучшению состояния пациентов с COVID-19, значимым преимуществам в отношении скорости и частоты улучшения клинического статуса пациентов, а также сокращению длительности пребывания в стационаре. Доказано, что терапия лекарственным препаратом, содержащим фавипиравир для парентерального введения, не оказывает негативного влияния на показатели клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы, на показатели жизненно важных функций и ЭКГ, что свидетельствует о безопасности проводимой терапии. Исследуемый препарат характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Заключение. Универсальность и устойчивость к мутациям РНК-зависимой-РНК-полимеразы позволяют рассматривать ее как основную мишень для борьбы с наиболее распространенными РНК-вирусами – возбудителями ОРВИ, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований фавипиравира для расширения спектра его показаний.

Ключевые слова: фавипиравир; COVID-19; SARS-CoV-2; новая коронавирусная инфекция; Арепливир

Список сокращений: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; ИТТ – популяция всех включенных пациентов; РР – популяция пациентов, завершившая исследование согласно протоколу; МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; э-ИРК – электронная индивидуальная регистрационная карта; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; СРБ – с-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; МАНК – методы амплификации нуклеиновых кислот; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЧСС – частота сердечных сокращений; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛГ аланинаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; НЯ – нежелательное явление; ВМР – временные методические рекомендации; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; КФК – креатинкиназа.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FAVIPIRAVIR INFUSION IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19

L.A. Balykova¹, K.Ya. Zaslavskaya², V.F. Pavelkina¹, N.A. Pyataev¹, N.M. Selezneva¹,
N.V. Kirichenko³, A.Yu. Ivanova^{4,5}, G.V. Rodoman⁶, K.B. Kolontarev^{7,8}, K.S. Skrupsky⁸,
E.N. Simakina^{9,10}, O.A. Mubarakshina¹¹, A.V. Taganov¹², D.Yu. Pushkar^{7,8}

¹ National Research Ogarev Mordovia State University,
68, Bol'shevistskaya Str., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

² Limited Liability Company "Promomed RUS"
Bld. 1, 13, Mir Ave., Moscow, Russia, 129090

³ Ivanovo Clinical Hospital named after the Kuvaevs
Bld. 2, 52, Ermak Str., Ivanovo, Russia, 153025

⁴ Regional Clinical Hospital,
Bld. A, 3, Internatsionalnaya Str., Ryazan, Russia, 390039

⁵ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlova
9, Vysokovoltnaya Str., Ryazan, Russia, 390026

⁶ Municipal clinical hospital No. 24, Moscow City Health Department
10, Pistovaya Str., Moscow, Russia, 127015

⁷ Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov
Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

⁸ City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow City Health Department
21, Vuchetich Str., Moscow, Russia, 127206

⁹ Smolensk clinical hospital No.1
40, Frunze Str., Smolensk, Russia, 214006

¹⁰ Smolensk State Medical University
28, Krupskoy Str., Smolensk, Russia, 214019

¹¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
10, Studencheskaya Str., Voronezh, Russia, 394036

¹² Peoples' Friendship University
6, Miklukho Maclaya Str., Moscow, Russia, 117198

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Received 17 Jan 2022

After peer review 21 Feb 2022

Accepted 25 Feb 2022

Research in the development of new therapeutic agents with a wide spectrum of the antiviral activity and a low ability to develop resistance remains the main dimension in combating the global threat to public health. The need for a parenteral form of favipiravir was dictated by the necessity to increase the efficacy of therapy in COVID-19 inpatients. This dosage form has expanded the possibilities of drug therapy in the inpatients, for whom a therapeutic effect acceleration and a high safety profile of the drugs used are especially important.

The aim of the article is the evaluation of the efficacy and safety of a medicinal product containing favipiravir for the parenteral administration against the background of pathogenetic and symptomatic therapy, in comparison with standard therapy in hospitalized COVID-19 patients.

Materials and methods. An open, randomized, multicenter comparative study was conducted in 6 research centers in the Russian Federation to evaluate the efficacy and safety of favipiravir, a lyophilisate for the preparation of a concentrate for the infusion solution administered to the patients hospitalized with COVID-19. Screening procedures and randomization were completed in 217 patients, 209 of which had completed the study in accordance with the protocol.

Results. Between the study groups, statistically significant differences have been found out, making it possible to consider the hypothesis of the drug Areplivir (favipiravir) superiority for the parenteral administration over the standard therapy, which included favipiravir (p. o.) and remdesivir. A comparative analysis has shown that a course of therapy with the parenteral favipiravir drug leads to a significant improvement in the condition of patients with COVID-19, significant benefits in terms of the speed and frequency of improvement in the clinical status of patients, as well as a reduction in the hospital stay length. It has been proven that therapy with a drug containing favipiravir for the parenteral administration does not adversely affect the parameters of clinical and biochemical blood tests, urinalysis, coagulograms, vital signs and ECG, which indicates the therapy safety. The study drug is characterized by a high safety profile and tolerability.

Conclusion. The versatility and resistance to mutations of RNA-dependent RNA polymerase make it possible to consider it as the main target for combating the most common RNA viruses that cause ARVI, that determines the need further studies of favipiravir to expand the range of its indications.

Keywords: favipiravir; COVID-19; SARS-CoV-2; novel coronavirus infection; areplivir

Abbreviations: COVID-19 – novel coronavirus infection (Coronavirus disease 2019); AV – Artificial ventilation; GIT – gastrointestinal tract; ECMO – Extracorporeal membrane oxygenation; ITT – population of all included (Intent-to-treat) patients; PP – the population of patients who completed the study according to the protocol (Per protocol); NAATs – nucleic acid amplification techniques; NYHA – New York Heart Association; e-IRK – electronic individual registration card; ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome; CRP – c-reactive protein; ESR – erythrocyte sedimentation rate; NAATs – Nucleic Acid Amplification Techniques; GIT – gastrointestinal tract; HR – heart rate; AspAT – aspartate transaminase; ALT – alanine aminotransferase; ULN – upper limit of normal; UDE – undesirable effects; IGs – Interim Guidelines; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; GGT – gamma-glutamyl transpeptidase; CK – creatine kinase.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), впервые зафиксированная в декабре 2019 года в г. Ухань (Китай), в настоящий момент является причиной продолжающейся пандемии COVID-19. Для данного заболевания характерны поражение легочной ткани, развитие острого респираторного дистресс-синдрома, повреждение почек, формирование тромбоэмболических осложнений, развитие полиорганной недостаточности, септического шока, а также летальные исходы [1]. У большинства пациентов отмечается легкая или средняя степень тяжести заболевания, однако у 5–10% заболевших COVID-19 приобретает тяжелое и даже опасное для жизни течение [2, 3].

С декабря 2019 года SARS-CoV-2 поразила сотни миллионов человек по всему миру, унесла миллионы жизней. Так, согласно опубликованным данным Worldometers.info¹ по состоянию на 08.02.2022 г., в 225 странах мира зарегистрировано 398 671 423 слу-

чая заражения SARS-CoV-2, из них 5 771 021 – с летальным исходом. Если говорить о России, то по данным на 08.02.2022 г. зарегистрировано 13 147 666 случаев коронавирусной инфекции, а число летальных исходов достигло 336 721.

Новое заболевание создает беспрецедентную нагрузку на мировую систему здравоохранения, приводя к масштабному увеличению числа госпитализаций. В ноябре 2021 г. на юге Африки был впервые выявлен новый штамм Omicron, ставший доминирующим вариантом SARS-CoV-2 в большинстве частей мира, в том числе и в России. Отмечается, что защита современными вакцинами по отношению к новому штамму существенно снижена [4–6]. Кроме того, существует огромный пул пациентов с ослабленным иммунитетом, у которых вакцинация недостаточно эффективна [7, 8]. Согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции МЗ РФ²,

¹ Worldometer – real time world statistics. – [Электронный ресурс]. – Режим доступ: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>.

² Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 13.1. от 17.11.2021, версия 14 от 28.12.2021).

вне зависимости от их версии, основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса. Международное медицинское сообщество сходит во мнении, что ранний контроль репликации вирусной РНК и применение направленной противовирусной терапии является важнейшим элементом улучшения прогноза заболевания за счет снижения возрастающей вирусной нагрузки и предупреждения развития осложнений [9–11]. При этом данные обсервационных исследований подтверждают, что при проведении бронхоскопии у пациентов, находящихся в критическом состоянии и/или на ИВЛ, определяется высокий уровень вирусной нагрузки SARS-CoV-2, которая у данных пациентов является основным предиктором смерти от COVID-19. Авторы делают вывод, что для улучшения прогноза пациентов, госпитализированных с COVID-19, в приоритете должна быть терапия, направленная на снижение репликации вируса [12].

В настоящее время ряд противовирусных препаратов находится на стадии исследований и не одобрен для лечения COVID-19. Поэтому сегодня очевидно, что дальнейшая разработка и изучение специфической противовирусной терапии имеет важнейшее значение для лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции [13].

Одним из перспективных лекарственных средств, применяемых для противовирусной терапии коронавирусной инфекции, является фавипиравир – селективный ингибитор РНК-полимеразы, синтетический противовирусный лекарственный препарат, который активен в отношении широкого спектра различных РНК-содержащих вирусов. Активная форма препарата (фавипиравир-РТФ) воздействует на РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса. Первым механизмом влияния препарата на вирус служит включение в цепь вирусной РНК или связывание с сохраненными доменами полимеразы, что приводит к предотвращению репликации вирусной РНК и в конечном итоге ведет к исчезновению генома вируса, а также уменьшению передачи инфекции. Вторым являются включение фавипиравира-РТФ в реплицирующийся РНК вируса, приводящее к летальному мутагенезу, что ускоряет элиминацию вирусного агента [14]. Таким образом, можно сказать, что фавипиравир направленно действует на процессы жизнедеятельности вируса в организме, и это объясняет универсальность возможностей его применения при лечении различных заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, в том числе при гриппе и коронавирусной инфекции.

Возможность использования фавипиравира для лечения COVID-19 была предложена в феврале 2020 года. В настоящее время это самая изученная молекула для таргетной противовирусной терапии COVID-19 с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности. Анализируя публикационную активность проиндексированных в PubMed

и ScienceDirect научных статьях, упоминания молекулы фавипиравир являются наиболее частотными, что может свидетельствовать о высоком интересе к данной молекуле со стороны медицинского сообщества, особенно в условиях пандемии COVID-19. Ключевыми словами для поиска служили: МНН и COVID-19; поиск проводили за период с 2020 по 2022 год. В результате на мультидисциплинарной платформе ScienceDirect³ (издательство Elsevier) было индексируется следующее количество публикаций: Oseltamivir – 203, Favipiravir – 686, Molnupiravir – 129, Remdesivir – 85. В базе данных PubMed⁴ индексируется публикаций: Oseltamivir – 197, Favipiravir – 672, Molnupiravir – 113, Remdesivir – 13.

В настоящий момент в клинических исследованиях доказана эффективность и безопасность применения таблетированной формы фавипиравира для лечения и профилактики SARS-CoV-2 [14–19]. Причем, согласно последним данным к фавипиравир чувствительны штаммы Omicron [20].

Одним из способов повышения эффективности лечения является увеличение биодоступности препарата, влияющая на профиль эффективности и безопасности. Известно, что поражения ЖКТ при COVID-19, таких как повышение уровня активности ферментов более, чем у 20% пациентов, развитие на фоне заболевания псевдомембранозных колитов, нарушение микрофлоры кишечника при применении комбинаций антибиотиков, приводят к изменению фармакокинетических параметров пероральных лекарственных средств, а следовательно – снижению их эффективности [21]. Международным медицинским сообществом признана необходимость разработки и применения внутривенного фавипиравира для повышения эффективности терапии пациентов, госпитализированных с COVID-19 [22, 23].

Первым зарегистрированным в России препаратом, содержащим фавипиравир – молекулу с доказанным действием против SARS-CoV-2, стал Арепливир® (пероральная форма). В дальнейшем, в 2020 г. разработан и зарегистрирован первый в мире оригинальный Арепливир® в виде лекарственной формы для парентерального введения (РУ ЛП-007598).

В клинических исследованиях 1-й фазы⁵ было показано, что фавипиравир для парентерального введения обладает улучшенными фармакокинетическими параметрами по сравнению с пероральной формой, а именно обеспечивает: достижение 100% биодос-

³ ScienceDirect Search Results – Keywords (favipiravir covid-19). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/search?q=favipiravir%20covid-19>.

⁴ Favipiravir, covid 19 – Search Results. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Favipiravir%2C+covid+19>.

⁵ Открытое нерандомизированное клиническое исследование по оценке безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров различных доз препарата АРЕПЛИВИР, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у здоровых добровольцев. РКМ №226 от 26 апреля 2021 г. Протокол №FAV-012021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrial/11428>.

тупности, более быстрое и равномерное проникновение и распределение препарата в клетках. Снижение показателя «время достижения максимальной концентрации» в сочетании с увеличением площади под фармакокинетической кривой говорит о более длительном поддержании терапевтической концентрации в организме при одновременном снижении токсикологической нагрузки за счет отсутствия пиковых концентраций фавипиравира, что повышает профиль безопасности препарата. Стоит отметить, что фавипиравир для парентерального введения удобен для пациентов с ЖКТ-симптомами COVID-19 (тошнота, рвота), а также с затруднением функции глотания или постоянно находящихся в проно-позиции.

Парентеральная терапия имеет преимущества перед пероральным способом доставки лекарственного вещества. Может применяться в ситуациях, когда пациент находится в тяжелом состоянии или без сознания, имеет затруднения при глотании или состоянии, препятствующие этому (может быть важно при ЖКТ-симптомах COVID-19) и других ситуациях, когда пероральное введение затруднительно (в т.ч. ИВЛ, ЭКМО и др.). Внутривенный путь введения лекарственного средства применяется для быстрого и выраженного результата, так как лекарственное вещество сразу попадает в кровь, биодоступность быстрее и предсказуемее – нет взаимодействия с пищей и пищеварительными ферментами [24–26].

ЦЕЛЬ. Оценка эффективности и безопасности применения фавипиравира для внутривенного введения у пациентов с COVID-19 в условиях стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с Рекомендацией Совета Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 №11 «О руководстве по общим вопросам клинических исследований», правилами Надлежащей Клинической Практики Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеа, 2013) и требованиями Российского законодательства (Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств») было проведено клиническое исследование III фазы: «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Арепливир®, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (ООО «Промомед РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19». Исследование одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации РКИ №440 (11.08.2021) FAV052021, а также прошло рецензирование в международном реестре клинических исследований clinicaltrials.gov (NCT05185284)⁶.

⁶ Randomized Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Favipiravir for Parenteral Administration Compared to Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19. Promomed, LLC. 11 Jan 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05185284>.

Исследования проходило с 11.08.2021 г. по 15.12.2021 г. на базе шести исследовательских центров на территории РФ:

1. Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница №1», г. Смоленск;
2. Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница имени Куваевых», г. Иваново;
3. Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница», г. Рязань;
4. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва;
5. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
6. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение Высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Критерии включения в данное исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет, госпитализированные с COVID-19 среднетяжелого течения; диагноз – COVID-19, подтвержденный МАНК; обязательный клинический признак – изменения при КТ, типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 1–2). Дополнительный клинический признак – соответствие одного из следующих критериев: температура тела > 38°C; ЧДД > 22/мин; одышка при физических нагрузках; SpO₂ < 95%; СРБ сыворотки крови > 10 мг/л; согласие пациента использовать надежные методы контрацепции (половой покой, использование презерватива в сочетании со спермицидом) на протяжении всего исследования и в течение 1 месяца для женщин и 3-х месяцев для мужчин после его окончания; для мужчин (дополнительно): согласие на избегание сексуальных контактов с беременными женщинами на протяжении всего исследования и в течение 3-х месяцев после его окончания; женщины, неспособные к деторождению, а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе.

Критерии невключения в исследование: повышенная чувствительность к фавипиравису, ремдесивиру и/или другим компонентам исследуемого препарата; невозможность проведения процедуры КТ; вакцинация против COVID-19 в анамнезе; наличие ранее перенесенного вероятного или подтвержденного случая COVID-19 среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения; применение фавипиравира или ремдесивира в течение 10 дней до скрининга; потребность в применении препаратов из списка

запрещенной терапии; наличие критериев тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания; необходимость в проведении лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии; нарушение функции печени (АСТ и/или АЛТ ≥ 2 ВГН и/или общий билирубин $\geq 1,5$ ВГН) на момент скрининга; нарушение функции почек (СКФ < 60 мл/мин) на момент скрининга; подагра в анамнезе; положительный анализ на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и/или С; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по функциональной классификации NYHA; наличие в анамнезе злокачественных новообразований; алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе и/или на момент скрининга; шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на их наличие на момент скрининга; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания; любые данные анамнеза, которые, по мнению врача-исследователя, могут привести к осложнению интерпретации результатов исследования или создать дополнительный риск для пациента в результате его участия в исследовании; нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры Протокола (по мнению врача-исследователя); беременные или кормящие женщины, или женщины, планирующие беременность; участие в другом клиническом исследовании в течение 3-х месяцев до включения в исследование; прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствуют включению пациента в исследование.

В случае появления в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз пациента, делают невозможным дальнейшее участие пациента в клиническом исследовании, а также в случае необходимости назначения запрещенной сопутствующей терапии/процедур, пациент исключался из исследования.

Дизайн исследования

Оценка эффективности и безопасности применения препарата осуществлялась в сравнении со стандартной терапией, предусмотренной ВМР, версия 11 от 07.05.2021 или действовавшей на момент проведения исследования, а именно препаратами, содержащими фавипиравир в таблетированной форме, препаратом, содержащим ремдесивир в форме лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Рандомизация пациентов осуществлялась посредством интерактивной on-line системы (Interactive Web Randomization System – IWRS), встроенной в э-ИРК. Популяция всех включенных пациентов (Intent-to-treat) – ИТТ в исследовании составила 214 пациентов (106 пациентов в группе исследуемого препарата фавипиравир + 108 пациентов в группе стандартной терапии). Популяция пациентов, завершившая исследование согласно протоколу (Per protocol) – РР – 209 пациентов (102 пациента в группе исследуемого пре-

парата фавипиравир + 107 пациентов в группе стандартной терапии). Это соответствовало требованиям к минимальной численности пациентов, необходимой для клинического исследования – 200 пациентов (по 100 пациентов в группу). Группы были сопоставимы по антропометрическим, лабораторным и клиническим исходным показателям (табл. 1).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет 2 типа, заболевания ЖКТ и др. Таким образом, в исследование были включены в том числе пациенты с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний и ухудшения прогноза. Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний и общего состояния пациентов также не выявил межгрупповых различий.

1-я группа получала исследуемый препарат Арепливи[®] (фавипиравир) для парентерального введения на фоне патогенетической и симптоматической терапии, представленной в ВМР, версия 11 (07.05.2021) или действовавших на момент проведения исследования.

Фармакотерапия осуществлялась в условиях стационара по следующей схеме: 1 день – 1600 мг 2 раза в день; 2–10 дни – 800 мг 2 раза в день. Введение препарата осуществлялось внутривенно капельно в течение 2 ч.

2-я группа получала стандартную терапию в соответствии с ВМР, версия 11 от 07.05.2021 г. (табл. 2) или действовавшими на момент проведения исследования.

Выписка из стационара производилась в соответствии с локальной практикой исследовательского центра с соблюдением действующего санитарно-эпидемиологического режима.

Пациенты группы исследуемого препарата не могли получать дополнительно другие препараты этиотропной терапии, а также моноклональные антитела с вируснейтрализующим действием (бамланивимаб в монотерапии или в сочетании с этесевимабом, казирививимаб в комбинации с имдевивимабом), или антиковидную плазму.

Исследование состояло из следующих этапов: скрининг – не более 24 ч; рандомизация – не более 1 дня; терапия – 10 дней; постнаблюдение – не более 19 дней.

Общая продолжительность исследования для каждого пациента составляла не более 30 дней. Контроль за состоянием пациента проводился в течение 6 визитов в исследовательском центре.

При развитии острого респираторного дистресс-синдрома и необходимости перевода пациента на искусственную вентиляцию легких применение исследуемого препарата отменялось, пациент не исключался из исследования. Наблюдение за пациентом проводилось до Визита 6, полученные данные учитывались для оценки эффективности в популяции ИТТ.

Таблица 1 – Исходные показатели

Показатели	Группа препарата фавипиравир	Группа стандартной терапии
Средний возраст пациентов	48,56±12,25 лет (от 24 до 76 лет)	48,70±13,21 лет (от 22 до 74 лет)
Средний вес тела	80,57±15,84 кг (от 50 до 120 кг)	81,03±16,73 кг (от 54 до 153 кг)
Средний рост	170,37±7,93 см (от 153 до 194 см)	170,85±8,38 см (от 149 до 190 см)
Сопутствующие заболевания (95 пациентов)	47,17%	46,67%

Примечание: среди рандомизированных пациентов было 113 пациентов женского пола (52,80%) и 101 пациент мужского пола (47,20%). Группы были также сопоставимы по гендерному составу.

Таблица 2 – Рекомендованные схемы лечения в соответствии с ВМР, версия 11 (07.05.2021)

	№	Препарат	Режим дозирования
Схема 1	1	Фавипиравир	Для пациентов с массой тела <75 кг: по 1600 мг 2 раза/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.
	2	Барицитиниб	4 мг 1 раз/сут в течение 7–14 дней
		или	
		Тофацитиниб	10 мг 2 раза/сут в течение 7–14 дней
		или	
Схема 2		Нетакимаб	120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая. Вводится 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2
	3	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения	
	4	НПВП по показаниям	
	1	Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 раз/сут. Общий курс не более 10 дней.
	2	Барицитиниб	4 мг 1 раз/сут в течение 7–14 дней
Схема 3		или	
		Нетакимаб	120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая. Вводится 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2
	3	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения	
	4	НПВП по показаниям	
Схема 4	1	Фавипиравир	Для пациентов с массой тела <75 кг: по 1600 мг 2 раза/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.
	2	Олокизумаб	160 мг/мл – 0,4 мл подкожно / 0,8 мл внутривенно однократно
		или	
		Левилимаб	324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно/внутривенно однократно
	3	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения	
Схема 4		НПВП по показаниям	
	1	Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 раз/сут. Общий курс не более 10 дней.
	2	Олокизумаб	160 мг/мл – 0,4 мл подкожно / 0,8 мл внутривенно однократно
		или	
		Левилимаб	324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно/внутривенно однократно
Схема 4	3	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения	
	4	НПВП по показаниям	
	5	При лихорадке (t > 38,0°C) более 3 дней при среднетяжелом течении назначается антибактериальная терапия по показаниям	

Таблица 3 – Категориальная шкала определения клинического состояния пациентов

Состояние пациента	Описание	Категория
Неинфицированный	Отсутствуют клинические и вирусологические признаки инфекции	0
Амбулаторный	Отсутствуют ограничения деятельности	1
	Ограничения деятельности	2
Госпитализирован: – легкое течение заболевания	Госпитализирован, кислородная терапия отсутствует	3
	Оксигенация с помощью маски или назальной канюли	4
	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
		6
		7
– тяжелое течение заболевания	Интубация или механическая вентиляция	6
	Вентиляция + дополнительная поддержка органов – вазопрессоры, заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)	7
Умерший	Смерть	8

Таблица 4 – Эмпирическая визуальная шкала оценки степени поражения легких по данным КТ в соответствии с ВМР МЗ РФ по диагностике и лечению COVID-19, версия 11 (07.05.2021)

Описание	Значение
1. Отсутствие характерных проявлений	КТ-0
2. Минимальный объем/распространенность <25% объема легких	КТ-1
3. Средний объем/распространенность 25–50% объема легких	КТ-2
4. Значительный объем/распространенность 50–75% объема легких	КТ-3
5. Критический объем/распространенность > 75% объема легких	КТ-4

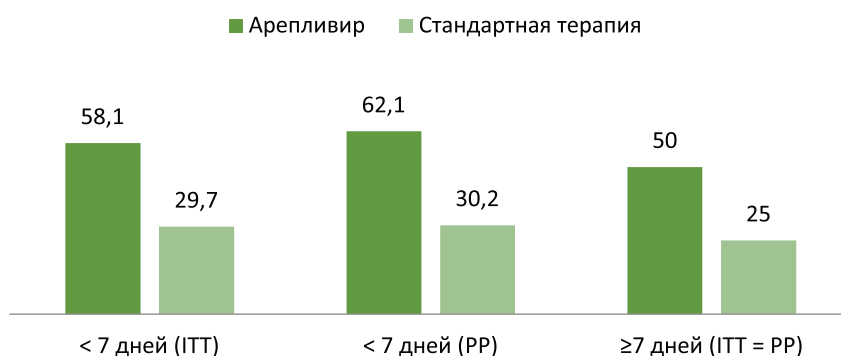


Рисунок 1 – Частота (% пациентов) улучшения клинического статуса на 2 балла и более с длительностью симптомов до начала терапии менее 7 дней и ≥ 7 дней

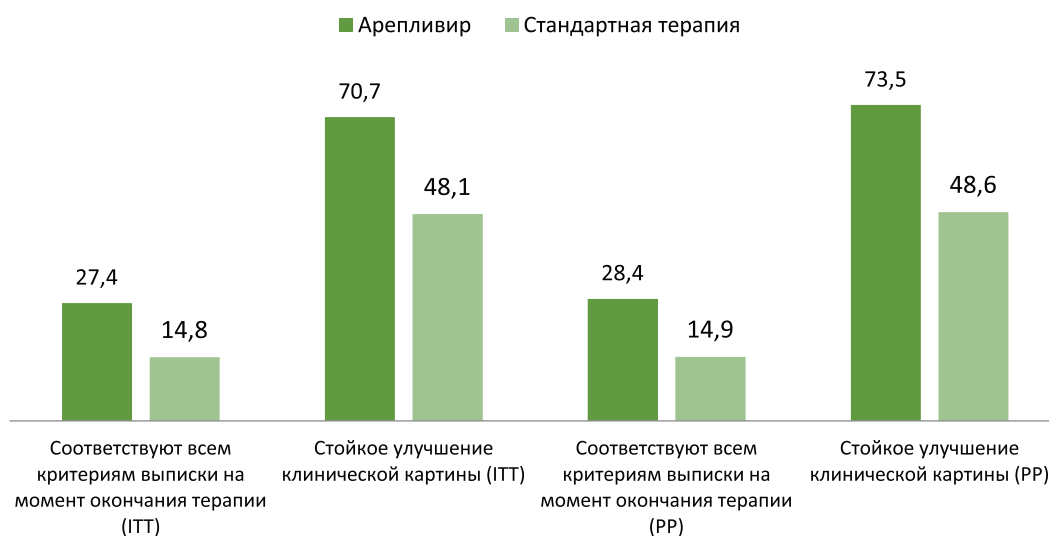


Рисунок 2 – Сравнительный анализ частоты пациентов, соответствующих критериям выписки по действующим ВМР на момент окончания терапии

Исследуемые параметры

Среди изучаемых параметров были: клинический статус пациентов по категориальной порядковой шкале клинического улучшения, степень поражения легких по данным КТ, элиминация вируса, маркеры воспаления (СРБ, СОЭ). Представленный подход согласуется с Рекомендациями Food and Drug Administration (FDA) по разработке лекарственных средств для лечения и профилактики COVID-19⁷ и Рекомендациями рабочей группы ВОЗ по клинической характеристике и лечению инфекции COVID-19 [27].

В качестве первичных точек оценки эффективности были выбраны: частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории через 10 дней терапии, а также время (в днях) до улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения (табл. 3).

Дополнительно оценивался клинический статус на каждом визите исследования, доля пациентов, достигших клинического статуса 0 и 1 на визитах исследования, степень поражения легких (по данным КТ, согласно «эмпирической» шкале), скорость элиминации вируса (отрицательный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом МАНК), SpO₂, клинические (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, лейкоцитарная формула) и биохимические (АСТ, АЛТ, ГГТ, КФК, триглицериды, общий белок, креатинин, мочевина, мочевиная кислота, общий билирубин, глюкоза, СРБ, ферритин, лактат) параметры крови. Оценка степени поражения легких проводилась в соответствии с ВМР МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции с использованием шкалы, представленной в табл. 4.

Для определения клинического состояния пациента, особенностей течения инфекции и безопасности назначенной терапии у всех пациентов ежедневно проводили сбор информации о жалобах и симптоматике, измеряли жизненно важные показатели (температуру тела, сатурацию, АД, ЧСС, ЧДД) на скрининге, затем на 5-е и 11-е сутки проводили клиничко-лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи), выполняли контроль ЭКГ. ЭКГ-диагностику и клиничко-лабораторные анализы проводили на скрининге, затем на 5-е и 11-е сутки. Кроме того, оценивали частоту и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ, а также частоту любых НЯ, которые привели к отмене изучаемых препаратов, частоту существенных изменений показателей жизненно важных функций и клиничко-лабораторных показателей, потребность в применении неинвазивной кислородной поддержки или ИВЛ, а также частоту наступления смертельных исходов.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводился в соответствии с требованиями ICH 9, Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией и другими применимыми требованиями, и законами. Статистическая обработка данных по окончании исследования проводилась сотрудниками, не связанными с ведением пациентов, участвующих в исследовании, для создания условий независимой оценки полученных результатов. Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валидированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления Statistica версия 13 (TIBCO Software Inc.). Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов (критерий Шапиро-Уилка). В случае не Гауссовского распределения для сравнения показателей эффективности и безопасности использовались непараметрические методы оценки. Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитывались, как двусторонние, статистическая значимость различий по умолчанию двусторонняя и относится к уровню значимости 0,05 (если не указано дополнительно).

Для анализа параметра «частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2-й и более категории к Визиту 3» использовалось межгрупповое сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного теста Фишера (или двустороннего варианта критерия χ^2 («хи-квадрат»)), в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составляли 5 и более. Разница в долях между группами лечения и 95% двусторонний доверительный интервал для разницы в долях были рассчитаны по методу Ньюкомба-Вилсона.

Для сравнения эффективности между группами по показателю «время (в днях) до улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения» использовался *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для сравнительной оценки времени (в днях) до улучшения клинического статуса пациента между исследуемыми группами использовались критерий Гехана-Вилкоксона, критерий Кокса-Ментела или Лог-ранговый критерий. Анализ первичного параметра эффективности проводился в популяции ИТТ (основной анализ) и в популяции РР (дополнительный анализ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности

Оценка эффективности исследуемого препарата была основана на статистическом анализе первичных и вторичных конечных точек.

Частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории в популяции ИТТ в группе препарата Арепливир® (фавипиравира) для парентерального введения составила 54,72% и в группе стандартной

⁷ COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention>.

терапии – 27,78% ($p=0,0001$). Разница долей между группой препарата фавипиравира и группой стандартной терапии (pa-pb) составила 0,2694 (26,94%), 95% ДИ [0,1313;0,3942]. В популяции PP в группе препарата фавипиравир доля пациентов с улучшением клинического статуса на 2 и более категории составила 56,86%, в группе стандартной терапии – 28,04 ($p<0,0001$). Разница долей между группой препарата фавипиравир и группой стандартной терапии (pa-pb) составила 0,2883 (28,83%), 95% ДИ [0,1480;0,4139] ([14,80%;41,39%]). Выявлены статистически значимые различия в долях пациентов между исследуемыми группами как в популяции ИТТ ($p=0,0001$), так и в популяции PP ($p<0,0001$). По сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию COVID-19, в группе инъекционного препарата фавипиравир, зафиксировано почти в 2 раза большее число пациентов с улучшением клинического статуса на 2 и более балла по категориальной порядковой шкале.

Медиана времени (в днях) до улучшения клинического статуса (в популяциях ИТТ и PP) составила 5 дней в группе препарата фавипиравир и 7 дней в группе стандартной терапии ($p=0,0184$ и $p=0,0048$, соответственно).

Таким образом, по обоим первичным конечным точкам, установленным протоколом исследования, препарат Арепливи[®] показал преимущество в отношении эффективности по сравнению со стандартной терапией.

Дополнительно для обеих популяций ИТТ и PP был проведен сравнительный анализ с учетом длительности наличия симптомов до начала терапии (менее 7 дней и ≥ 7 дней) (рис. 1).

Доля пациентов с улучшением клинического статуса на 2 и более балла в популяции ИТТ в группе Арепливи[®] составила 58% (менее 7 дней) и 50% (≥ 7 дней), что оказалось в 2 раза выше, чем при использовании стандартной терапии (29,7% – менее 7 дней и 25% – ≥ 7 дней). Для популяции PP наблюдается аналогичная тенденция. Статистически значимые различия в долях пациентов ИТТ: $p=0,0013$, PP: $p=0,0004$ (менее 7 дней) и $p=0,0154$ (≥ 7 дней). Полученные данные подтверждают высокую эффективность парентерального препарата этиотропной терапии и целесообразность его назначения даже при отсроченном начале лечения. Более того, была проанализирована эффективность рассматриваемой терапии у пациентов в зависимости от наличия факторов риска тяжелого течения коронавирусной инфекции (возраст старше 60 лет, наличие сопутствующих заболеваний, такие, как ожирение, СД2 и др.). В результате сравнительного анализа по частоте случаев улучшения клинического статуса на 2 и более категории были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p=0,0027$). Так, в группе препарата Арепливи[®] каждый второй пациент, имеющий факторы риска развития осложнений, после курса терапии достиг улучшения клинического статуса на 2 балла и более.

Скорость улучшения клинического статуса и возможность сокращения длительности пребывания пациентов в стационаре является важным фактором

при оценке целесообразности применения той или иной терапии, с учетом колоссального экономического бремени коронавирусной инфекции. В исследовании было показано, что в группе препарата фавипиравир доля пациентов с достижением клинического статуса менее 4, что соответствует статусу «амбулаторный», после курса терапии составила 66,04% (70/106). Наблюдались статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p=0,0121$) по этому показателю. Более того, в группе исследуемого препарата каждый четвертый пациент (25,47%) достиг клинического статуса 0 и 1 балл по категориальной порядковой шкале, что соответствует полному выздоровлению. В группе стандартной терапии этот показатель составил всего 6,48%.

О наличии положительной динамики течения заболевания в виде уменьшения степени поражения легких в группе препарата фавипиравир по данным КТ говорят результаты внутригруппового анализа. Так, было установлено статистически значимое различие между Визитами 1 (начало терапии) и 4 (14 день наблюдения) (ИТТ: $p=0,0191$, PP: $p=0,0004$). При этом в группе стандартной терапии статистически значимого различия между Визитами 1 и 4 установлено не было (ИТТ: $p=0,1025$, PP: $p=0,0733$). Также стоит отметить, что к окончанию терапии 75,47% пациентов в группе препарата фавипиравир в популяции ИТТ и 77,45% пациентов в популяции PP достигли улучшения состояния легких (степень поражения легких КТ-1 и КТ-0), в том числе до полного исчезновения симптомов заболевания.

Анализ частоты пациентов с элиминацией вируса SARS-CoV-2 (отрицательный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом МАНК) показал, что в группе пациентов, получавших исследуемый препарат фавипиравир элиминация вируса наступала ранее, чем в группе стандартной терапии. Уже на 5-й день терапии элиминация вируса наблюдалась у 73,58% пациентов основной группы.

Улучшение клинической картины является маркером эффективности этиотропной терапии, так как даже при отсутствии возбудителя в ротоглотке может иметь место прогрессирование пневмонии и ухудшение общего состояния. На фоне проводимой терапии наблюдалась выраженная положительная динамика показателей биохимического анализа крови, включая такие важные маркеры воспаления, как СРБ (45,5 мг/л на визите скрининга, 11,3 мг/л уже через 5 дней терапии и 7,1 мг/л после курса терапии), КФК (146,7 е/л на визите скрининга и 78,8 е/л после курса терапии) и СОЭ (20,9 мм/ч на визите скрининга и 9,99 мм/ч через 10 дней терапии), нормализация температуры тела и уровня насыщения крови кислородом уже на 3–5-й день лечения, что говорит о снижении риска развития осложнений заболевания и об улучшении прогноза заболевания.

Сравнительный анализ частоты пациентов, соответствующих критериям выписки по действующим ВМР на момент окончания терапии показал, что в популяции ИТТ количество пациентов, получавших фавипиравир (27,36%) вдвое превышало процент

пациентов стандартной терапии (14,81%), которые соответствовали всем критериям выписки на момент окончания терапии. Стойкое улучшение клинической картины в группе препарата фавипиравир наблюдалось у 70,75%, в группе стандартной терапии – 48,15%. В популяции PP наблюдалась аналогичная тенденция (рис. 2).

Значимое преимущество по сравнению со стандартной терапией в отношении достижения таких «суррогатных» конечных точек, как ускорение наступления клинического улучшения, сокращение времени до выписки из стационара и ускорение выздоровления свидетельствует не только о клинической, но и фармакоэкономической эффективности препарата Арепливир® для парентерального введения и целесообразности выбранной терапии у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Оценка безопасности

Анализ всех параметров безопасности проводился в популяции безопасности, которая в данном исследовании совпадала с популяцией ИТТ и составила 214 пациентов (106 пациентов в группе фавипиравира +108 пациентов в группе стандартной терапии). Частота пациентов группы исследуемого препарата фавипиравир для парентерального введения с зарегистрированными случаями НЯ составила 26,42%. Всего у 28 пациентов группы фавипиравир отмечалось 46 случаев НЯ. Частота пациентов группы стандартной терапии с зарегистрированными случаями НЯ составила 23,15%. Не наблюдалось значимых межгрупповых различий по частоте и выраженности НЯ.

Среди основных НЯ можно выделить: повышение АЛТ (39,22% в основной группе, 45,45% в группе сравнения), повышение АСТ (15,69% в основной группе, 20,45% в группе сравнения), повышение гамма-ГТТ (7,84% в основной группе, 4,55% в группе сравнения), брадикардия (3,95% и 4,95% в основной и контрольной группе соответственно). Из единичных НЯ, частота которых не превышала 1%, можно выделить головокружение, гипергликемию, пирексию.

Среди зарегистрированных НЯ у пациентов группы препарата фавипиравир 93,48% были легкой степени тяжести, 4,35% – средней степени тяжести; у пациентов стандартной терапии 82,93% – легкой, 17,07% – средней степени тяжести. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом была оценена как «не связано» в 6,52%, «возможная» – в 63,04%, «сомнительная» – в 21,74%, «вероятная» – в 6,52%, «условная» – в 2,17% случаев; причинно-следственная связь со стандартной терапией была оценена как «не связано» в 2,44%, «возможная» – в 73,17%, «сомнительная» – в 14,63%, «вероятная» – в 9,76% случаев.

Анализ частоты исходов НЯ у пациентов показал, что в группе исследуемого препарата фавипиравир значительно больше НЯ оканчивались «выздоровлением без последствий» ($p=0,096$) и «улучшением состояния» ($p=0,049$). В группе исследуемого препарата большинство НЯ носили транзиторный характер, случаев отмены терапии или изменения дозы в связи с

развитием НЯ в группе исследуемого препарата зарегистрировано не было. Не было зарегистрировано потребности в применении ИВЛ, смертельных исходов и серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата, что согласуется с гипотезой о предсказуемом высоком профиле безопасности фавипиравира для парентерального введения у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Было показано, что терапия препаратом фавипиравир не оказывает негативного влияния на показатели клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы, на показатели жизненно важных функций и ЭКГ. По оценке врачей-исследователей, у пациентов отмечается хорошая переносимость исследуемого препарата. Следует подчеркнуть, что парентеральное введение препарата фавипиравир не оказывает местнораздражающего действия на ЖКТ, что особенно важно для пациентов с COVID-19 с учетом как негативного влияния самого вируса, так и полипрагмазии, характерной для лечения данного заболевания [28].

ОБСУЖДЕНИЕ

По сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию при COVID-19, в группе препарата фавипиравир для парентерального введения, зафиксировано почти в 2 раза большее число человек с улучшением клинического статуса на 2 и более балла по категориальной порядковой шкале, что свидетельствует о высокой эффективности и целесообразности проводимой терапии. Выявленные статистически значимые различия в долях пациентов между исследуемыми группами как в популяции ИТТ ($p=0,0001$), так и в популяции PP ($p<0,0001$) доказывают гипотезу превосходства препарата Арепливир® над стандартной терапией.

Сравнительный анализ по частоте пациентов с клиническим статусом 0 и 1 балл по категориальной порядковой шкале клинического улучшения в обеих популяциях (ИТТ, PP), как к Визиту 3 (окончание терапии), так и к Визиту 4 (14-й день наблюдения), показал статистически значимые различия (Хи-квадрат Пирсона, $p=0,0001$) в пользу группы препарата Арепливир®.

Медиана времени (в днях) до улучшения клинического статуса (в популяциях ИТТ и PP) составила 5 дней в группе препарата фавипиравир и 7 дней в группе стандартной терапии ($p=0,0184$ и $p=0,0048$, соответственно). Выявленные статистически значимые различия по времени до улучшения клинического статуса пациента доказывают гипотезу превосходства препарата фавипиравир над стандартной терапией.

Даже при отсроченном начале лечения терапия препаратом фавипиравир для парентерального введения эффективна и целесообразна. Приведенные данные доказывают эффективность применения препарата фавипиравир для парентерального введения в отношении повышения скорости и частоты выраженного улучшения клинического статуса у абсолютного большинства пациентов, госпитализированных с COVID-19: статистически значимые раз-

личия в долях пациентов ИТТ: $p=0,0013$, РР: $p=0,0004$ (менее 7 дней) и $p=0,0154$ (≥ 7 дней).

В группе пациентов, получавших исследуемый препарат фавипиравир элиминация вируса наступала ранее, чем в группе стандартной терапии. Уже к Визиту 2 элиминация вируса наблюдалась у 73,58% пациентов в популяции ИТТ и у 76,47% пациентов в популяции РР. Полученные данные свидетельствуют о более быстром снижении вирусной нагрузки при применении парентеральной формы препарата фавипиравир, что способствует снижению рисков отягощения состояния и улучшению прогноза.

В популяции ИТТ количество пациентов, получавших препарат фавипиравир (27,36%) вдвое превышало процент пациентов стандартной терапии (14,81%), которые соответствовали всем критериям выписки на момент окончания терапии. В результате сравнительного анализа были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по частоте пациентов, соответствующих всем критериям выписки на момент окончания терапии (ИТТ: $p=0,0244$, РР: $p=0,0178$), а также по достижению стойкого улучшения клинической картины (ИТТ: $p=0,0008$, РР: $p=0,0002$).

Терапия исследуемым препаратом фавипиравир сопровождается значимым улучшением состояния легких по данным КТ, вплоть до полного исчезновения симптомов заболевания.

На основании статистического анализа полученных данных можно утверждать, что терапия препаратом фавипиравир для парентерального введения значимо улучшает состояние пациентов, ускоряет выздоровление и способствует сокращению времени пребывания в стационаре по сравнению со стандартной терапией.

Анализ частоты исходов НЯ у пациентов показал, что в группе исследуемого препарата фавипиравир значительно больше НЯ оканчивались «выздоровлением без последствий» ($p=0,096$) и «улучшением состояния» ($p=0,049$). В группе исследуемого препарата большинство НЯ носили транзиторный характер, случаев отмены терапии или изменения дозы в связи с развитием НЯ в группе исследуемого препарата зарегистрировано не было. НЯ и смертельных исходов, связанных с применением препарата фавипиравир зарегистрировано не было.

Было показано, что терапия препаратом фавипиравир не оказывает негативного влияния на такие лабораторные показатели, как клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, на показатели жизненно важных функций и ЭКГ, что свидетельствует о безопасности прово-

димой терапии. В ходе проведения исследования у пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом, наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей, таких как С-реактивный белок, D-димер, КФК, а также меньший прирост уровня АЛТ и АСТ, что свидетельствует о снижении интенсивности воспалительных процессов в организме и наступления периода реконвалесценции. По оценке врачей-исследователей, у пациентов отмечается хорошая переносимость исследуемого препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты сравнительной оценки эффективности терапии фавипиравиром для парентерального введения у пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартной терапией позволили установить достоверные преимущества применения препарата в отношении скорости и частоты наступления выраженного улучшения клинических показателей, что способствовало более быстрому переводу пациентов из стационара на амбулаторный этап наблюдения или достижения полного клинического выздоровления (в 4 раза больше пациентов в основной группе, чем в группе сравнения). Показано, что применение фавипиравира в форме для парентерального введения за счет выгодных фармакокинетических параметров позволяет обеспечить более быстрое и выраженное терапевтическое действие, опосредованное достижением полной элиминации вируса, что определяет снижение риска развития тяжелого течения и попадания в ОРИТ, а также способствует ускорению выписки пациента и улучшению прогноза.

Можно утверждать, что терапия препаратом Арепливи[®] для парентерального введения характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым, а в некоторых случаях, превосходящим таковой для стандартной терапии.

С учетом установленных достоверных клинических преимуществ и данных об эффективности фавипиравира вне зависимости от штамма новой коронавирусной инфекции новая оригинальная разработка препарата Арепливи[®] для парентерального введения открывает дополнительные возможности для борьбы с осложненными формами течения заболевания и снижения клинико-экономического бремени COVID-19. Универсальность и устойчивость к мутациям РНК-зависимой-РНК-полимеразы позволяют рассматривать ее как основную мишень для борьбы с наиболее распространенными РНК-вирусами – возбудителями ОРВИ, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований фавипиравира для расширения спектра его показаний.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед РУС». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Клиническое исследование было организовано ООО «Промомед РУС». ООО «Промомед ДМ» входит в группу компаний ГК «Промомед». ООО «Промомед РУС» входит в группу компаний ГК «Промомед». ООО «Промомед РУС» является держателем регистрационного удостоверения препарата «Арепливир» ЛП-007598 от 12.11.2021, ЛП-007660 от 03.12.2021, ЛП-007681 от 14.12.2021. Производителем препарата

«Арепливир» является АО «Биохимик», который входит в группу компаний ГК «Промомед».
Заславская К.Я. является директором по новым продуктам ООО «Промомед ДМ».

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Балыкова – разработка и реализация дизайна исследования, проведение исследования, написание и редактирование текста; К.Я. Заславская – разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста; В.Ф. Павелкина – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; Н.А. Пятаев – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; Н.М. Селезнева – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; Н.В. Кириченко – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; А.Ю. Иванова – реализация дизайна исследования, обработка результатов исследования; Г.В. Родоман – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; К.Б. Колонтарев – разработка и реализация дизайна исследования, редактирование текста; К.С. Скрупский – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; Е.Н. Симакина – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; О.А. Мубаракшина – анализ результатов исследования, написание и редактирование текста; А.В. Таганов – сбор материала, анализ результатов работы; Д.Ю. Пушкарь – разработка и реализация дизайна исследования, анализ результатов, редактирование текста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zhu Z., Lian X., Su X., Wu W., Marraro G.A., Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses // *Respir. Res.* – 2020. – Vol. 21, No.1. – Art. No.224. DOI: 10.1186/s12931-020-01479-w.
2. Gavriatopoulou M., Ntanas-Stathopoulos I., Korompoki E., Fotiou D., Migkou M., Tzanninis I.G., Psaltopoulou T., Kastiris E., Terpos E., Dimopoulos M.A. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection // *Clin. Exp. Med.* – 2021. – Vol. 21, No.2. – P. 167–179. DOI: 10.1007/s10238-020-00671-y.
3. Şimşek Yavuz S., Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19 // *Turk. J. Med. Sci.* – 2020. – Vol.50. – SI-1. – P. 611–619. DOI: 10.3906/sag-2004-145.
4. Collie S., Champion J., Moultrie H., Bekker L.G., Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, No.5. – P. 494–496. DOI: 10.1056/NEJMc2119270.
5. Nemet I., Kliker L., Lustig Y., Zuckerman N., Erster O., Cohen C., Kreiss Y., Alroy-Preis S., Regev-Yochay G., Mendelson E., Mandelboim M. Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, No.5. – P. 492–494. DOI: 10.1056/NEJMc2119358.
6. Planas D., Saunders N., Maes P., Guivel-Benhassine F., Planchais C., Buchrieser J., Bolland W.H., Porrot F., Staropoli I., Lemoine F., Péré H., Veyer D., Puech J., Rodary J., Baele G., Dellicour S., Raymenants J., Gorissen S., Geenen C., Vanmechelen B., Wawina-Bokalanga T., Martí-Carreras J., Cuypers L., Sève A., Hocqueloux L., Prazuck T., Rey F.A., Simon-Lorière E., Bruel T., Mouquet H., André E., Schwartz O. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization // *Nature.* – 2022. – Vol. 602, No.7898. – P. 671–675. DOI: 10.1038/s41586-021-04389-z.
7. Embi P.J., Levy M.E., Naleway A.L., et al. Effectiveness of 2-Dose Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccines Against COVID-19 – Associated Hospitalizations Among Immunocompromised Adults – Nine States, January–September 2021 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2021. – Vol. 70. – P. 1553–1559. DOI: 10.15585/mmwr.mm7044e3external icon
8. Scobie H.M., Johnson A.G., Suthar A.B., et al. Monitoring Incidence of COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths, by Vaccination Status – 13 U.S. Jurisdictions, April 4–July 17, 2021 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2021. – Vol. 70, No.37. – P. 1284–1290. DOI: 10.15585/mmwr.mm7037e1.
9. Chen J., Qi T., Liu L., Ling Y., Qian Z., Li T., Li F., Xu Q., Zhang Y., Xu S., Song Z., Zeng Y., Shen Y., Shi Y., Zhu T., Lu H. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 80, No.5. – P. 1–6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.004.
10. Wu J., Li W., Shi X., Chen Z., Jiang B., Liu J., Wang D., Liu C., Meng Y., Cui L., Yu J., Cao H., Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19) // *J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 288, No.1. – P. 128–138. DOI: 10.1111/joim.13063.
11. Joshi S., Parkar J., Ansari A., Vora A., Talwar D., Tiwaskar M., Patil S., Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 // *Int. J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 102. – P. 501–508. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.069.
12. Sulaiman I., Chung M., Angel L., et al. Microbial signatures in the lower airways of mechanically ventilated COVID-19 patients associated with poor clinical outcome // *Nat. Microbiol.* – 2021. – Vol. 6, No.10. – P. 1245–1258. DOI: 10.1038/s41564-021-00961-5.
13. Петров В.И., Амосов А.А., Герасименко А.С., Шаталова О.В., Пономарева А.В., Акинчич А.Н., Кулакова И.С., Горбатенко В.С. Механизмы развития цитокинового шторма при COVID-19 и новые потенциальные мишени фармакотерапии // *Фармация и фармакология.* – 2020. – Т. 8, №6. – С. 380–391. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-380-391
14. Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я., Симакина Е.Н., Агафьина А.С., Иванова А.Ю., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 16–29. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29
15. Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? // *J. Virus. Erad.* – 2020. – Vol. 6, No.2. – P. 45–51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9.
16. Kumagai Y., Murakawa Y., Hasunuma T., Aso M., Yuji W., Sakurai T., Noto M., Oe T., Kaneko A. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 53, No.10. – P. 866–874. DOI: 10.5414/CP202388.
17. Zhao Y., Harmatz J.S., Epstein C.R., Nakagawa Y., Kurosaki C., Nakamura T., Kadota T., Giesing D., Court M.H., Greenblatt D.J. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 80, No.5. – P. 1076–1085. DOI: 10.1111/bcp.12644.

18. Балыкова Л.А., Радаева О.А., Заславская К.Я., Костина Ю.А., Искандярова М.С., Негоднова Е.В., Еремеев В.В., Сабиров Л.Ф., Семелева Е.В. Изучение клинико-патогенетических эффектов противовирусного препарата на основе фавипиравира у коморбидных пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе лечения // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, №6. – С. 454–464. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-454-464
19. Балыкова Л.А., Павелкина В.Ф., Шмырева Н.В., Пятаев Н.А., Селезнева Н.М., Шепелева О.И., Альмяшева Р.З. Сравнительная эффективность и безопасность различных схем этиотропной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, №3. – С. 150–159. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159
20. Bojkova D., Wiedera M., Ciesek S., et al. Reduced interferon antagonism but similar drug sensitivity in Omicron variant compared to Delta variant of SARS-CoV-2 isolates // Cell Res. – 2022. – Vol. 32. – P. 319–321. DOI: 10.1038/s41422-022-00619-9.
21. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., Никонов Е.Л., Чуланов В.П., Белоусова Е.А., Веселов А.В., Сайганов С.А., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Авалуева Е.Б., Оганезова И.А., Скалинская М.И., Сказыбаева Е.В., Кашин С.В., Куваев Р.О. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, №3. – С. 2120–2152. DOI: 10.17116/profmed202023032120
22. Irie K., Nakagawa A., Fujita H., Tamura R., Eto M., Ikessue H., Muroi N., Tomii K., Hashida T. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19 // Clin. Transl. Sci. – 2020. – Vol. 13, No.5. – P. 880–885. DOI: 10.1111/cts.12827.
23. Jacobs J.J.L. Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19 // Med Hypotheses. – 2021. – Vol. 149. – Art. No.110538. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110538.
24. Кушакова К. А., Конакова А. В. Лекарственные дозы и их пути введения в организм человека // E-Scio. – 2020. – Т. 10, №49. – С. 17–23.
25. Raj GM, Raveendran, R. Introduction to basics of pharmacology and toxicology: Volume 1. – Springer, 2019.
26. Talevi, A., Quiroga P. ADME Processes in Pharmaceutical Sciences: Dosage, Design, and Pharmacotherapy Success. – Switzerland AG: Springer, 2018.
27. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research // Lancet Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20, No.8. – P. 192–197. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7. Epub 2020 Jun 12. Erratum in: Lancet Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20, No.10. – P. 250.
28. Chen F., Dai Z., Huang C., Chen H., Wang X., Li X. Gastrointestinal Disease and COVID-19: A Review of Current Evidence // Dig. Dis. – 2021. – P. 1–9. DOI: 10.1159/000519412.

АВТОРЫ

Балыкова Лариса Александровна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии, директор медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Заславская Кира Яковлевна – директор по новым продуктам ООО «Промомед ДМ». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Павелкина Вера Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0001-9582-9986. E-mail: pavelkina@rambler.ru

Пятаев Николай Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-9688-7640. E-mail: pyataevna@mail.ru

Селезнева Наталья Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-3004-2063. E-mail: nata_rm@mail.ru

Кириченко Наталья Вячеславовна – заместитель главного врача по медицинской части ОБУЗ ИКБ им. Куваевых. ORCID ID: 0000-0002-4272-9540. E-mail: igb2@ivreg.ru

Иванова Анастасия Юрьевна – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО РязГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России, врач-анестезиолог ГБУ «Областная клиническая больница», г. Рязань. ORCID ID: 0000-0002-4112-5382. E-mail: Nastya_doctor@list.ru

Родоман Григорий Владимирович – доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ»,

г. Москва. ORCID ID: 0000-0001-6692-1425 E-mail: generalsurgery24@mail.ru

Колонтарев Константин Борисович – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; заведующий онкоурологическим отделением ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы. ORCID ID: 0000-0003-4511-5998. E-mail: kb80@yandex.ru

Скрупский Константин Сергеевич – врач уролог, онкоурологического отделения ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ г. Москвы. ORCID ID: 0000-0001-6651-8142. E-mail: 89_sks@mail.ru

Симакина Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующая инфекционным отделением ОГБУЗ «Клиническая больница №1», г. Смоленск; ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5709-8913. E-mail: e.simakina@mail.ru

Мубаракшина Ольга Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6799-6322. E-mail: mubarakshina@mail.ru

Таганов Алексей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru

Пушкар Дмитрий Юрьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; врач-уролог Городской клинической больницы им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы. ORCID ID: 0000-0002-6096-5723. E-mail: pushkardm@mail.ru

ЭСПЕРАВИР®

МОЛНУПИРАВИР



Новый препарат направленной противовирусной терапии



После 5 дней элиминация (полное выведение) вируса из организма у 9 из 10 пациентов¹



Каждый второй пациент добился полного выздоровления*¹



Благоприятный профиль безопасности¹



Снижение риска госпитализации и ухудшения состояния пациентов¹



ВНЕСЕН В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЗ РФ: «ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)». ВЕРСИЯ 15 (22.02.2022)

ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ЛЕГКОГО ИЛИ СРЕДНЕГО ТЕЧЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ



Продолжительность
курса лечения — 5 суток

*0 баллов по категориальной
порядковой шкале клинического
статуса ВОЗ

**Лечение лекарственным препаратом
ЭСПЕРАВИР® должно быть начато как
можно раньше после постановки диагноза
новой коронавирусной инфекции (COVID-19)
и/или в течение 5 дней после появления
первых симптомов заболевания

¹Открытое двухэтапное многоцентровое
исследование по оценке основных
фармакокинетических параметров, безопасности,
а также эффективности в отношении COVID-19
лекарственного препарата JCB00101, капсулы
(ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослой популяции,
MOL-112021. 2022г

Лечение лекарственным препаратом
ЭСПЕРАВИР® должно быть начато при появлении
первых симптомов заболевания!**

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ