



2026 Том / Volume XIV

Научно-практический журнал  
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266  
e-ISSN 2413-2241

# ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

№ 2

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**

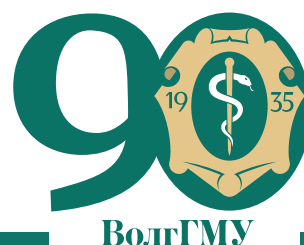
Pharmacology and Clinical  
Pharmacology

**Информационные технологии  
в фармации**

Information Technologies  
in Pharmacy

**Организация и экономика  
фармацевтического дела**

Organization and Economy  
of Pharmacy



Научно-практический журнал

# ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

Периодичность 6 номеров в год

**Том 14, Выпуск 2, 2026**

Журнал зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор):

Свидетельство регистрации СМИ ПИ № ФС77-67428 от 13.10.2016 г.

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

## Главный редактор

Петров В.И. академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

## Заместители главного редактора

Озеров А.А. доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Корянова К.Н. кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

## Редакционная коллегия

Куркин В.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Зилфикаров И.Н. профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Саканян Е.И. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Вавер И. PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Ханферьян Р.А. доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Буске П. MD, профессор, г. Страсбург, Франция

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

Наркевич И.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Егорова С.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Казань, Россия

Сомасундарам С. MD, Россия / Индия

**Ответственный секретарь:** Мищенко Е.С., кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

**Переводчик:** Лебединская Т.М., г. Пятигорск, Россия

**Технический редактор:** Доценко М.А., г. Пятигорск, Россия

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(сокращенное наименование: ФГБОУ ВО ВОЛГГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ).

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

Адрес издательства и редакции: 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 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. Подписано в печать 29.04.2026; выход в свет 15.05.2026

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 «Бюро новостей»,  
355000, Россия, г. Ставрополь, ул. Серова, д. 278А



© ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный  
медицинский университет» Минздрава России, 2026  
© Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, 2026  
© Авторы, 2026

Scientific and Practical Journal

# PHARMACY & PHARMACOLOGY

(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

Frequency of 6 issues per year

**Volume XIV, Issue 2, 2026**

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, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

## Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov                      Doctor of Sciences (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Ksenia N. Koryanova                      Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

## Editorial Board

Vladimir A. Kurkin                      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

Ifrat N. Zilfikarov                      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor of RAS, Moscow, Russia

Elena I. Sakanyan                      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Iwona Wawer                      PhD, Professor, Warsaw (Poland)

Roman A. Khanfer`yan                      Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Moscow, Russia

Pascal Bousquet                      MD, PhD, Professor, Strasbourg, France

Campisi Corradino                      MD, PhD, Professor, Genoa, Italy

Igor A. Narkevich                      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia

Svetlana N. Egorova                      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Kasan, Russia

Somasundaram Subramanian                      MD, Russia/India

**Executive Editor:** Ekaterina S. Mischenko, Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

**Translator:** Tatiana M. Lebedinskaya, Pyatigorsk, Russia

**Technical editor:** Marina A. Dotsenko, Pyatigorsk, Russia

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

Publisher and 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, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Printed in the LLC "Buro novostey" in accord with provided materials. 278A, Serova Str., Stavropol, 355000



© Volgograd State Medical University, 2026

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
branch of Volgograd State Medical University, 2026

© Authors, 2026

## СОДЕРЖАНИЕ / CONTENT

### ОБЗОРЫ / REVIEWS

<i>Е.С. Бережная, А.В. Савустьяненко</i> Сенолитические эффекты первого и второго поколения двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2.....136	<i>E.S. Berezhnaya, A.V. Savustyanenko</i> Senolytic effects of first and second generation BCL-xL/BCL-2 dual degraders.....136
<i>П.А. Шейхмагомедова, О.И. Попова, И.В. Попов</i> Фацелия пижмолистная как перспективный объект фармакогностического исследования .....147	<i>P.A. Sheykhmagomedova, O.I. Popova, I.V. Popov</i> <i>Phacelia tanacetifolia</i> as a Promising Object for Pharmacognostic Research .....147

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLES

<i>У.А. Матвиенко, А.Ю. Каретникова, Н.А. Дурнова</i> Антидепрессивная активность экстрактов из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного в тесте «Подвешивание за хвост» .....161	<i>U.A. Matvienko, A.Yu. Karetnikova, N.A. Durnova</i> Antidepressant activity of extracts from the herbs <i>Astragalus varius</i> and <i>Astragalus testiculatus</i> in the "Tail suspension test" .....161
<i>Т.В. Цакулова, И.П. Кодониди, А.С. Чиряпкин, Ф.Н. Бидарова, М.Т. Кисиева, Л.А. Усманова</i> Прогноз, антиоксидантная активность <i>in silico</i> и целенаправленный синтез азометинных производных пространственно-затруднённого фенола .....175	<i>T.V. Tsakulova, I.P. Kodonidi, A.S. Chiriapkin, F.N. Bidarova, M.T. Kisieva, L.A. Usmanova</i> Prediction, <i>in silico</i> antioxidant activity, and targeted synthesis of sterically hindered phenol azomethine derivatives .....175
<i>А.А. Шитова, М.В. Филимонова, О.В. Солдатова, Д.И. Филатова, Е.А. Просовская, А.О. Косаченко, К.А. Николаев, А.Ю. Горбачев, О.С. Измestева, В.А. Рыбачук, А.С. Филимонов</i> Исследование токсикологических свойств и оптимальных терапевтических доз соединения Т1084 с противоопухолевой активностью .....189	<i>A.A. Shitova, M.V. Filimonova, O.V. Soldatova, D.I. Filatova, E.A. Prosovskaya, A.O. Kosachenko, K.A. Nikolaev, A.Yu. Gorbachev, O.S. Izmesteva, V.A. Rybachuk, A.S. Filimonov</i> Investigation of toxicological properties and optimal therapeutic doses of compound T1084 with anti-tumor activity.....189
<i>Я.С. Новиков, М.Д. Урясова, С.Н. Егорова</i> Разработка состава и технологии получения мини-таблеток пропранолола гидрохлорида с применением подхода «качество через проектирование» .....201	<i>Ya.S. Novikov, M.D. Uryasova, S.N. Egorova</i> Development of the Composition and Technology for Obtaining Mini-Tablets of Propranolol Hydrochloride Using the Quality by Design Approach .....201

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ / EDITORIAL

<b>CORRIGENDUM:</b> Промежуточные результаты первого этапа многоцентрового открытого мультикогортного исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности веренафуса альфа у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа [Фармация и фармакология. 2026;14(1):81-96. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-81-96] .....214	<b>CORRIGENDUM:</b> Interim results of the first stage of a multicenter open multi-cohort study of the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of veranafusp alfa in adult patients with mucopolysaccharidosis type II. [Pharmacy & Pharmacology. 2026;14(1):81-96. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-81-96] .....214
--	--

УДК 615.277



## Сенолитические эффекты первого и второго поколения двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2

Е.С. Бережная, А.В. Савустьяненко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

E-mail: bereznoy7@yandex.ru

Получена 25.08.2025

После рецензирования 24.12.2025

Принята к печати 03.04.2026

**Цель.** Провести литературный обзор современных данных о сенолитических эффектах двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2, включая доступные молекулы, механизм их действия, эффективность и безопасность.

**Материалы и методы.** Поиск литературы выполнен в базах PubMed, Science Direct, SciELO по ключевым словам: «senolytics», «BCL-xL/BCL-2 dual degraders», «proteolysis targeting chimeras», «753b», «WH244». В базе eLIBRARY.ru использовали следующие ключевые запросы: «сенолитики», «двойные деградаторы BCL-xL/BCL-2», «протеолиз-направленные химеры», «753b», «WH244».

**Результаты.** Накопление в организме небольшого количества стареющих (сенесцентных) клеток благодаря высвобождению ими сенесцентно-ассоциированного секреторного фенотипа (SASP) способствует уничтожению старых и повреждённых клеток. Однако, когда сенесцентных клеток становится много, SASP запускает хронический воспалительный процесс, который ускоряет старение и ведет к развитию возраст-связанных заболеваний, таких как рак, сахарный диабет, атеросклероз и пр. Следовательно, возникает необходимость в разработке сенолитиков — лекарственных препаратов, направленных на уничтожение сенесцентных клеток. Один из возможных путей достижения этого сводится к фармакологической индукции апоптоза. По данным литературы с помощью технологии PROTACs была создана химерная молекула 753b. Один ее конец связывается с E3-лигазой, другой с антиапоптотическими белками (BCL-xL или BCL-2). В результате все эти молекулы сближаются в пространстве, формируя тройной комплекс. Благодаря близости E3-лигаза присоединяет молекулы убиквитина к антиапоптотическим белкам, после чего протеосома их разрушает. Когда BCL-xL и BCL-2 разрушены, происходит апоптоз сенесцентных клеток. Молекулу 753b относят к первому поколению двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2. В доклинических исследованиях была продемонстрирована ее антисенесцентная и противоопухолевая эффективность, без развития выраженной тромбоцитопении. На базе молекулы 753b за счёт двух модификаций был разработан ее более сильный аналог — молекула WH244, которую относят ко второму поколению двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2.

**Заключение.** Учитывая представленные в литературных источниках данные по эффективности и безопасности, требуется дальнейшее всестороннее исследование молекул 753b, WH244 и/или их производных, в том числе и в клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** сенолитики; протеолиз-направленные химеры; двойные деградаторы BCL-xL/BCL-2; 753b; WH244

**Список сокращений:** SASP — сенесцентно-ассоциированный секреторный фенотип; SMIs — маломолекулярные ингибиторы; FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США; PROTACs — протеолиз-направленные химеры; UPS — убиквитин-протеосомная система; POI — целевой белок; pVHL — белок фон Хиппеля-Линдау; Ub — убиквитин; SCLC — мелкоклеточный рак лёгкого; МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; МАСГ — метаболически ассоциированный стеатогепатит; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

**Для цитирования:** Е.С. Бережная, А.В. Савустьяненко. Сенолитические эффекты первого и второго поколения двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2. *Фармация и фармакология*. 2026;14(2):136-146. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-136-146

© Е.С. Бережная, А.В. Савустьяненко, 2026

**For citation:** E.S. Berezhnaya, A.V. Savustyanenko. Senolytic effects of first and second generation BCL-xL/BCL-2 dual degraders. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(2):136-146. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-136-146

## Senolytic effects of first and second generation BCL-xL/BCL-2 dual degraders

E.S. Berezhnaya, A.V. Savustyanenko

Rostov State Medical University,  
29 Nakhichevansky Ln., Rostov-on-Don, Russia, 344022

E-mail: berezhnoy7@yandex.ru

Received 25 July 2025

After peer review 24 Dec 2025

Accepted 03 Apr 2026

**The aim.** To conduct a literature review of current data on the senolytic effects of dual BCL-xL/BCL-2 degraders, including available molecules, their mechanism of action, efficacy, and safety.

**Materials and Methods.** Literature search was performed in PubMed, Science Direct, and SciELO databases using the keywords: "senolytics", "BCL-xL/BCL-2 dual degraders", "proteolysis targeting chimeras", "753b", "WH244". In the eLIBRARY.ru database were used the next keywords: «сенолитики», «двойные деградаторы BCL-xL/BCL-2», «протеолиз-направленные химеры», «753b», «WH244».

**Results.** The accumulation of a small number of senescent cells in the body, due to their release of the senescence-associated secretory phenotype (SASP), contributes to the elimination of old and damaged cells. However, when the number of senescent cells becomes large, SASP triggers a chronic inflammatory process that accelerates aging and leads to the development of age-related diseases such as cancer, diabetes mellitus, atherosclerosis, etc. Therefore, there is a need to develop senolytics — drugs aimed to eliminate senescent cells. One possible way to achieve this is through the pharmacological induction of apoptosis. According to literature data, a chimeric molecule, 753b, was created using PROTACs technology. One end of it binds to an E3 ligase, the other to anti-apoptotic proteins (BCL-xL or BCL-2). As a result, all these molecules are brought together in space, forming a ternary complex. Due to proximity, the E3 ligase attaches ubiquitin molecules to the anti-apoptotic proteins, after which the proteasome destroys them. When BCL-xL and BCL-2 are degraded, apoptosis of senescent cells occurs. The molecule 753b is classified as a first-generation dual BCL-xL/BCL-2 degrader. Its anti-senescence and anti-tumor efficacy has been demonstrated in preclinical studies without the development of significant thrombocytopenia. Based on molecule 753b, a more potent analog was developed through two modifications — molecule WH244, which is classified as a second-generation dual BCL-xL/BCL-2 degrader.

**Conclusion.** Considering the data on efficacy and safety presented in the literature sources, further comprehensive research on molecules 753b, WH244, and/or their derivatives is required, including in clinical studies.

**Keywords:** senolytics; proteolysis targeting chimeras; BCL-xL/BCL-2 dual degraders; 753b; WH244

**Abbreviations:** SASP — senescence-associated secretory phenotype; SMIs — small molecule inhibitors; FDA — US Food and Drug Administration; PROTACs — Proteolysis Targeting Chimeras; UPS — ubiquitin-proteasome system; POI — protein of interest; VHL — von Hippel-Lindau protein; Ub — ubiquitin; SCLC — small cell lung cancer; MAFLD — metabolically associated fatty liver disease; MASH — metabolically associated steatohepatitis; AML — acute myeloid leukemia.

### ВВЕДЕНИЕ

Термин «клеточное старение» (или «клеточная сенесценция») предложен L. Hayflick и P.S. Moorhead на основании наблюдения о том, что обычные клетки имеют ограниченную пролиферативную способность — после длительного периода культивирования выходят из клеточного цикла и оказываются в состоянии стойкой остановки роста [1, 2]. Этот вид старения получил название «репликативного старения» и связан с укорочением теломера и/или их дисфункцией [3, 4].

Позже обнаружили феномен «преждевременного клеточного старения», не связанный с укорочением теломера. Его развитие обусловлено влиянием на клетку различных эндогенных и экзогенных стрессоров, например, неадекватных условий культивирования клеток, онкогенных факторов,

генотоксических факторов, химиотерапии, радиотерапии и т. д. [5–8].

Временное накопление в организме ограниченного количества стареющих клеток, или сенесцентных клеток, любым из вышеприведённых способов имеет позитивное физиологическое значение. Вырабатываемые ими биологически активные вещества — так называемый сенесцентно-ассоциированный секреторный фенотип (SASP) — привлекают клетки иммунной системы, которые уничтожают старые и повреждённые клетки, и стимулируют пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток и клеток-предшественников, что позволяет восполнить популяцию клеток в повреждённых тканях. В частности, это один из важных механизмов в борьбе с онкогенезом [9].

Однако длительное накопление большого количества сенесцентных клеток приводит к противоположному эффекту. Высвобождаемый ими SASP запускает хронический воспалительный процесс [10, 11], который ускоряет старение и ведёт к развитию возраст-связанных заболеваний, таких как рак, сахарный диабет, атеросклероз и пр. [12–14].

Исходя из позитивной физиологической роли, исследователи изначально прилагали усилия по искусственной индукции клеточной сенесценции [15]. Когда стали ясны негативные эффекты избытка сенесцентных клеток, внимание было переключено на поиск способов снижения их количества и/или их активности [16]. По состоянию на сегодняшний день известно четыре группы подобных средств с указанным выше эффектом [17–19]:

- сенолитики (уничтожают сенесцентные клетки);
- сеноморфы (подавляют высвобождение SASP);
- сеноблокаторы (блокируют переход нормальных клеток в сенесцентное состояние);
- сенореверсеры (усиливают выход сенесцентных клеток из этого состояния).

Еще сравнительно недавно было неясно вовлечены ли сенесцентные клетки причинно в возрастную дисфункцию и будет ли их исчезновение оказывать положительный эффект. Однако было продемонстрировано, что генетическое удаление p16<sup>ink4a</sup>-позитивных сенесцентных клеток с помощью INK-АТТАС, который функционирует как суицидальный трансген, вместе с введением димеризатора рекомбинантного белка AP20187, продлевало жизнь мышей и задерживало начало многих возраст-связанных заболеваний и расстройств у мышей с ускоренным и нормальным старением. Эти данные подтверждают целесообразность и эффективность первой из вышеупомянутых групп препаратов — сенолитиков [9, 20, 21]. Остальные группы не были в фокусе нашей статьи.

Поскольку действие сенолитиков направлено на сенесцентные клетки, важно отметить ряд признаков, отличающих их от нормальных клеток. В частности, они имеют увеличенный размер и неправильную форму, изменённый состав клеточной мембраны, повышенное содержание митохондрий и лизосом, структурное ремоделирование и дестабилизацию ядерной мембраны, их клеточный цикл обычно остановлен в G1 фазе, у них отсутствует апоптоз и т.д. [15]. Фармакологическая индукция апоптоза — один из важных путей уничтожения избыточного количества сенесцентных клеток сенолитическими средствами [22–25].

Таким образом, учитывая научную и практическую значимость темы, мы посвятили настоящий обзор сенолитикам, запускающим апоптоз сенесцентных клеток посредством влияния на BCL-xL и BCL-2 молекулы. При этом основное внимание мы уделили тем из них, которые делают это путём деградации BCL-xL и BCL-2.

**ЦЕЛЬ.** Провести литературный обзор современных данных о сенолитических эффектах двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2, включая доступные молекулы, механизм их действия, эффективность и безопасность.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы выполнен в базах PubMed, Science Direct, SciELO по ключевым словам: «senolytics», «BCL-xL/BCL-2 dual degraders», «proteolysis targeting chimeras», «753b», «WH244». В базе eLIBRARY.ru использовали следующие ключевые запросы: «сенолитики», «двойные деградаторы BCL-xL/BCL-2», «протеолиз-направленные химеры», «753b», «WH244». Ни одна из молекул, принадлежащих к классу двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2, не включена в клинические исследования. Соответственно, настоящий обзор базируется на доклинических исследованиях данных молекул. Учитывались оригинальные статьи в виде полных версий статей или аннотаций, без включения материалов конференций, коротких сообщений и т.д.

В ходе поиска в базе PubMed по всем ключевым словам было обнаружено 24 исследования. Из них 18 было исключено вследствие того, что интересующая нас молекула 753b, относящаяся к первому поколению двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2, совпадает по написанию с клеточной линией V-79-753B, представляющей собой лёгочные фибробласты китайского хомяка и используемой в радиационной биологии и токсикологии для исследования повреждения, репарации и мутации ДНК. Далее, одно исследование было препринтом, не прошедшим рецензирование в научном журнале. В результатах поиска отдельно присутствовала финальная версия данной статьи (после рецензирования), которая и была учтена нами. Таким образом, из базы PubMed в настоящий обзор было включено 5 статей.

При аналогичном поиске в базе Science Direct по всем ключевым словам было выявлено 60 исследований. По аналогии с рассмотренным выше подходом, исключили 59 исследований как не соответствовавших заданной тематике. Лишь одна работа включена в настоящий обзор, но она входила в число 5 статей, обнаруженных в базе PubMed.

В базах eLIBRARY.ru и SciELO публикаций по используемым ключевым словам не обнаружено.

Следовательно, в общей сложности по всем базам данных обнаружено 5 доклинических

исследований, которые по итогу включены в настоящий обзор. Небольшое число статей связано с новизной изучаемых молекул и в целом данного научного направления — все работы выполнены в период с 2021 по 2025 гг.

Химические формулы молекул 753b и WH244 заимствованы из работы [26]. Для облегчения восприятия материала читателем на них сделаны следующие обозначения: лиганд, связывающийся с VHL(E3-лигаза); промежуточный линкер; лиганд, связывающийся с BCL-xL/BCL-2. Красными стрелками в молекуле WH244 показаны 1,4-диметилпиперазиновый фрагмент и место, где в морфолиновую группу добавлен мостиковый атом углерода. Подробное объяснение приведено в тексте.

Поскольку молекулы 753b и WH244 созданы по технологии PROTACs, в настоящем обзоре были перечислены преимущества этой технологии на основании дополнительных литературных источников.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Первое поколение двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2

#### История создания молекулы 753b

Члены BCL-2 семейства белков относятся к ключевым регуляторам клеточного апоптоза и включают как антиапоптотические (BCL-2, BCL-xL, MCL-1 и т. д.) так и проапоптотические (BAD, BIM, PUMA, BAK, BAX и т. д.) белки. В раковых клетках их баланс смещён в сторону антиапоптотических белков, что способствует инициации опухоли, ее прогрессированию и развитию лекарственной резистентности [26].

Сначала в поле зрения исследователей попали так называемые маломолекулярные ингибиторы (SMIs), способные прямо ингибировать работу антиапоптотических белков. Среди них венетоклак (ABT199) способен селективно ингибировать BCL-2 и является единственным противоопухолевым препаратом из нацеленных на члены BCL-2 семейства, который был одобрен FDA (Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США). Одобрен он к применению и на территории Российской Федерации<sup>1</sup>. В целом, его используют для лечения гематологических опухолей, выживаемость которых больше зависит от BCL-2. Однако венетоклак мало эффективен при лечении солидных опухолей, выживаемость которых зависит больше от BCL-xL [26–29].

Влияние и на гематологические, и на солидные опухоли наблюдалось у предшествовавшего венетоклаксу неселективного маломолекулярного ингибитора — навитоклакса (ABT263), который прямо ингибировал BCL-2 и BCL-xL. Однако в ходе его испытаний обнаружен серьёзный побочный эффект — тромбоцитопения, поскольку BCL-xL оказался важен для выживания циркулирующих тромбоцитов. Из-за этого побочного эффекта навитоклак не внедрили для применения в клиническую практику [26, 30].

Далее исследователи сменили тактику и вместо маломолекулярных ингибиторов (SMIs) стали использовать протеолиз-направленные химеры (PROTACs), которые не ингибируют, а разрушают белки. В соответствии с этим на базе навитоклакса (ABT263) была создана молекула DT2216. Однако исследователей снова ожидал неприятный сюрприз: хотя *in vitro* в безклеточной среде DT2216 связывался и с BCL-2, и с BCL-xL, в клетках он разрушал только BCL-xL, но не BCL-2. Одна проблема была решена — в силу особенностей технологии PROTACs тромбоцитопения не развивалась. Однако исчезло так сильно необходимое влияние на оба антиапоптотических белка одновременно (BCL-xL и BCL-2) [26].

Дальнейшее усовершенствование молекулы DT2216 при сохранении той же технологии PROTACs привело к созданию новой молекулы, представленной двумя смешанными стереоизомерами 753a и 753b. После их разделения S-эпимер (753a) только частично разрушал BCL-xL и не разрушал BCL-2, в то время как R-эпимер (753b) эффективно разрушал и BCL-xL, и BCL-2 [31].

Таким образом, молекула 753b стала первым представителем класса двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2. В силу особенностей технологии PROTACs ее применение не ведёт к развитию тромбоцитопении.

#### Механизм действия молекулы 753b

Функционирование убиквитин-протеосомной системы (UPS) является основным внутриклеточным нелизосомальным механизмом, ответственным за белковый гомеостаз, поскольку разрушает старые и повреждённые белки, белки с неправильным фолдингом, отработавшие свой срок регуляторные белки. В ходе ферментного каскада убиквитин-активирующий фермент (E1) активирует убиквитин, убиквитин-конъюгирующий фермент (E2) захватывает и передает убиквитин, убиквитин-лигаза (E3) присоединяет убиквитин к целевому белку. После этого протеосома его разрушает [32–35].

Технология PROTACs подразумевает создание гетерофункциональных молекул, состоящих из двух лигандов, соединённых между собой с помощью промежуточного линкера [36–38]. Один лиганд

<sup>1</sup> Венетоклак. ЛП-№(004567)-(РГ-РУ). Государственном реестре лекарственных средств. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=719240d6-b494-446a-b1a6-28c1faa3adba](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=719240d6-b494-446a-b1a6-28c1faa3adba)

специфичен для связывания с E3-лигазой, другой лиганд специфичен для связывания с целевым белком (POI). Типичный вид подобной молекулы представлен на рисунке 1 [39–41].

Соответственно, после введения в организм PROTACs уже непосредственно своими лигандами связываются с E3-лигазой и целевым белком, формируя тройной комплекс, пространственно сближающий их между собой (см. Рис. 1). В этих условиях E3-лигаза присоединяет много молекул убиквитина к целевому белку, что называют полиубиквитинированием (розовый цвет на рисунке 1), после чего протеосома разрушает его [36].

Как уже было отмечено выше, молекула 753b создана по технологии PROTACs. Один ее лиганд предназначен для связывания с E3-лигазой, другой — с целевым белком, которым выступает BCL-xL или BCL-2. В результате протеосома разрушает оба антиапоптотических белка, из-за чего 753b относят к двойным деградаторам BCL-xL/BCL-2 [31].

Необходимо внести уточнение, что лиганд 753b, связывающийся с E3-лигазой, конкретно связывается с белком VHL (von Hippel-Lindau protein), входящим наряду с другими белками в состав E3-убиквитин-лигазного комплекса. Белка VHL практически нет в тромбоцитах, поэтому 753b не разрушает в них BCL-xL, и, соответственно, не может вызвать значимой тромбоцитопении [41, 42].

Химическая структура молекулы 753b и расположение ее лигандов представлены на рисунке 1.

#### **Результаты доклинических исследований молекулы 753b**

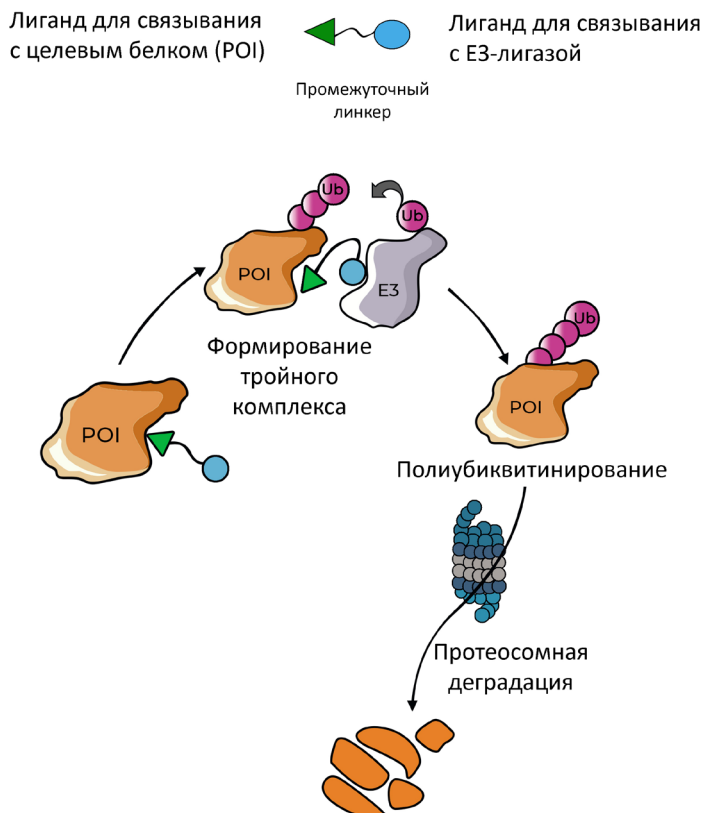
В просмотренных электронных базах данных было обнаружено 3 доклинических исследования молекулы 753b.

S. Khan и соавт. [43] оценивали противоопухолевые эффекты 753b на BCL-xL/BCL-2 созависимых SCLC клеточных линиях и H146 ксенотрансплантатных моделях. (В обоих случаях речь идет о мелкоклеточном раке легких, но эксперименты с SCLC выполняли *in vitro*, а H146 инъецировали подкожно мышам с последующим ростом опухолей; созависимость означает, что выживаемость SCLC клеток обеспечивается ингибированием апоптоза сразу обеими молекулами BCL-xL и BCL-2). В результате исследования установлено, что 753b разрушает BCL-xL и BCL-2 как в SCLC клетках, так и в H146 клетках. Что важно, 753b оказался более сильной молекулой, чем DT2216, навитоклак, комбинация DT2216+венетоклак в снижении жизнеспособности BCL-xL/BCL-2 созависимых SCLC клеточных линий в клеточной культуре *in vitro*. Ежедневное введение 5 мг/кг 753b приводило к достоверной задержке

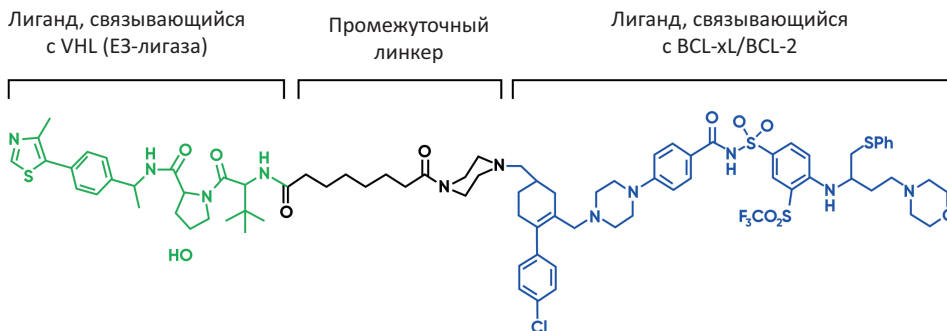
опухолевого роста в H146 ксенотрансплантатных моделях *in vivo* ( $p < 0,0001$ ), аналогично комбинации DT2216+венетоклак. В дополнении к этому, введение 5 мг/кг 753b каждые 4 дня вызывало регрессию опухоли. В данной дозе 753b хорошо переносился у мышей, без развития тяжелой тромбоцитопении (наблюдаемой у навитоклакса), без изменения веса мышей. Полученные результаты указывают на то, что 753b, двойной деградатор BCL-xL/BCL-2, может быть эффективным и безопасным лекарственным средством у пациентов SCLC. Этот факт требует подтверждения в будущих клинических исследованиях.

В своей работе Y. Yang и соавт. [44] оценивали антисенесцентные и противоопухолевые эффекты 753b. Установлено, что назначение данного средства избирательно уменьшало количество сенесцентных клеток в печени старых мышей и STAM мышей отчасти вследствие их секвестрации в печени. (STAM™ мыши — коммерческая модель для фармакологической оценки лекарственных препаратов в отношении жирового повреждения печени и связанного с ним опухолевого роста). Более того, 753b эффективно ( $p < 0,05$ ) снижал прогрессирование метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) и развитие гепатоцеллюлярной карциномы у STAM мышей даже после того, как у мышей развивался выраженный метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ) и фиброз печени. Полученные данные указывают на то, что 753b может стать потенциальным лекарственным средством для МАЖБП, позволяющим уменьшить частоту МАСГ-обусловленных гепатоцеллюлярных карцином.

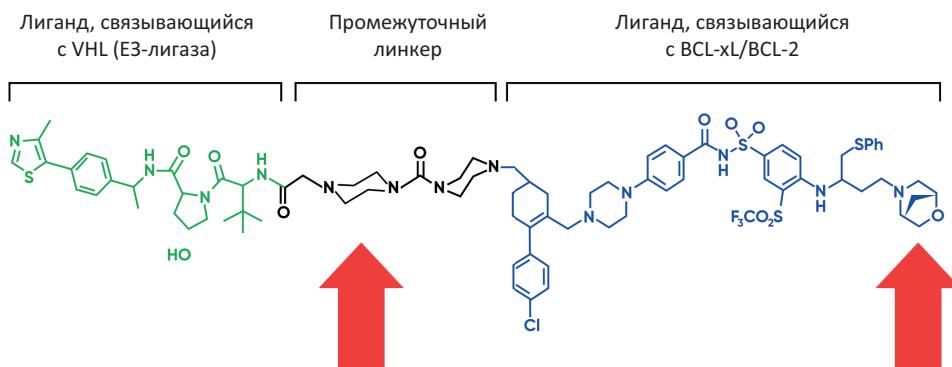
В работе Y. Jia и соавт. [42] оценивались антисенесцентные и противоопухолевые эффекты 753b. Было выяснено, что назначение данной молекулы значительно ( $p < 0,05$ ) снижало клеточную выживаемость и индуцировало дозозависимую деградацию BCL-xL и BCL-2 в субпопуляции гематопэтических клеточных линий, первичных образцах острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) *in vitro* и полученных от пациентов ксенотрансплантатных моделях ОМЛ *in vivo*. В последнем случае авторы отметили отсутствие тромбоцитопении. Дополнительно была продемонстрирована сенолитическая активность 753b, повышающая эффективность химиотерапии путём уменьшения выраженности химиотерапия-индуцированной клеточной сенесценции ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты служат доклиническим обоснованием целесообразности применения 753b в терапии ОМЛ. Они также предполагают, что назначение 753b вместе с химиотерапией может оказывать дополнительный лечебный эффект за счёт борьбы данной молекулы с химиорезистентностью, вызванной клеточной сенесценцией.



**Рисунок 1 — Структура молекул PROTACs (вверху) и механизм их функционирования (внизу).**  
 Примечание: POI — protein of interest (целевой белок), E3 — E3-лигаза, Ub — убиквитин (розовый цвет), PROTACs — протеолиз-направленные химеры. Рисунок взят из источника [36], с изменениями, в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution (CC BY 4.0), <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.



**Рисунок 2 — Структура молекулы 753b.**



**Рисунок 3 — Структура молекулы WH244.**

Таким образом, в приведённых доклинических исследованиях были подтверждены антисенесцентные и противоопухолевые эффекты 753b, без развития выраженной тромбоцитопении. Следовательно, молекула 753b и/или ее производные являются хорошими кандидатами для будущих клинических исследований.

### Второе поколение двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2

Исследователи, разработавшие молекулу 753b, изучили кристаллическую структуру тройных комплексов VHL(E3-лигаза)/753b/BCL-xL и VHL(E3-лигаза)/753b/BCL-2. Это позволило внести ряд полезных модификаций и синтезировать новую молекулу WH244 (Рис. 3) [26].

В частности, в промежуточном линкере 6-углеродная алкильная цепь (753b) заменена на 1,4-диметилпиперазиновый фрагмент (WH244), а в лиганде, связывающемся с BCL-xL или BCL-2, в морфолиновую группу (753b) добавлен мостиковый атом углерода (WH244). Эта группа является последней в лиганде и как раз связывается с BCL-xL или BCL-2.

Введение в промежуточный линкер WH244 упомянутого 1,4-диметилпиперазинового фрагмента давало следующие преимущества:

- увеличение жесткости промежуточного линкера (в отличие от гибкой 6-углеродной алкильной цепи), что важно для поддержания общей структуры тройного комплекса;
- улучшение электростатического взаимодействия между ионизируемой аминогруппой 1,4-диметилпиперазина и BCL-2, что важно для поддержания тройного комплекса.

Введение мостикового атома углерода в морфолиновую группу WH244 привело к более прочному связыванию соответствующего лиганда с BCL-xL/BCL-2, что важно для поддержания тройного комплекса.

Поддержание оптимальной структуры тройного комплекса способствует более тесному сближению E3-лигазы и BCL-xL/BCL-2, что стимулирует деградацию последних.

Исходя их результатов клеточных экспериментов [26], WH244 вызывал большую гибель раковых клеток Юрката (созависимых от BCL-xL/BCL-2) по сравнению с маломолекулярными ингибиторами (SMIs), DT2216 и 753b. Деградационная проба NiBiT на живых клетках также подтверждена у WH244 по сравнению с 753b.

### Преимущества технологии PROTACs

Поскольку обе обсуждаемые молекулы (753b, WH244) созданы по технологии PROTACs, стоит отметить достоинства этой технологии.

Традиционные маломолекулярные ингибиторы (SMIs) демонстрируют так называемую «occursancy-driven pharmacology» — «фармакологию, ориентированную на оккупирование»: они связываются с белками и прямо ингибируют их активность. Это требует постоянного присутствия SMIs в достаточной концентрации [45–47]. PROTACs работают по принципу «event-driven pharmacology» — «фармакологии, ориентированной на событие»: препараты запускают клеточное событие, такое как разрушение белка, что приводит к снижению концентрации целевого белка. Эти эффекты длятся некоторое время даже после отмены препаратов, поскольку клеткам нужно время на ресинтез белка [48, 49].

PROTACs действуют субстехиометрически — одна молекула может разрушить много молекул целевого белка (после разрушения одной молекулы целевого белка PROTACs высвобождаются для связывания и разрушения другой молекулы целевого белка, и т.д.) [50–52]. По этой причине концентрация PROTACs должна быть ниже по сравнению с концентрацией SMIs для достижения терапевтического эффекта [53, 54].

PROTACs могут избирательно деградировать целевые белки в ткани/клетко-специфичной манере [26, 55].

Целевые белки могут мутировать, что приводит к развитию лекарственной резистентности. Однако PROTACs разрушают белок не зависимо от наличия в нем мутаций, преодолевая таким образом лекарственную резистентность [56, 57].

Белки, у которых нет каталитической активности и/или имеются каталитически независимые функции, рассматривают как «труднодостижимые мишени» из-за отсутствия активных центров для связывания с ними [58–60]. Однако PROTACs разрушают весь белок и не нуждаются в подобных центрах связывания, следовательно, достигая те самые «труднодостижимые» белки [61–63].

Таким образом, представленные литературные данные свидетельствуют о целом ряде преимуществ технологии PROTACs, что обосновывает разработку новых лекарственных препаратов.

### Ограничения обзора

Настоящий обзор, посвященный сенолитическим эффектам первого и второго поколения двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2, был выполнен в форме простого описательного обзора. В тоже время в последние десятилетия систематические обзоры и метаанализы, исходно разрабатывавшиеся для клинических исследований, все чаще применяют для анализа доклинических экспериментальных данных. Это позволяет обобщать результаты, находить пробелы в знаниях, улучшить перенос лабораторных данных на человеческий организм. Мы не могли воспользоваться этими более сложными методами

оценки по причине малого числа исходных (первичных) исследований.

Одно из ограничений связано с методологией отбора исследований. Обычно несколько авторов независимо друг от друга проводят поиск публикаций по базам данным. После этого сравнивают и объединяют результаты поиска, спорные статьи обсуждают. В нашем обзоре мы посчитали достаточным, чтобы поисковую работу выполнил один автор, учитывая новизну темы и связанное с этим малое число работ.

В каждой из публикаций, посвященных молекулам 753b и WH244, принимало участие приблизительно 10–20 исследователей из разных научных центров. Часть исследователей менялась, часть была представлена одними и теми же людьми. Это позволяет говорить о том, что в какой-то мере все статьи написаны одним коллективом авторов, что может вносить ошибку в представленные данные.

Молекула WH244 является новой разработкой и пока единственным представителем второго поколения двойных деградаторов BCL-xL/BCL-2. Ей была посвящена всего одна пилотная работа, что является недостаточным, чтобы делать окончательные выводы о ее эффективности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка молекул 753b и WH244 знаменует собой важный этап не только в онкологии, но и в области борьбы со старением, благодаря их выраженному сенолитическому эффекту. Основная проблема более ранних препаратов, таких как навитоклакс, заключалась в развитии выраженной тромбоцитопении. Поскольку тромбоциты критически зависят от белка BCL-xL, его прямое ингибирование приводило к их массовой гибели. Из-за этого побочного эффекта навитоклакс так и не был допущен к применению в клинике.

Двойные деградаторы (PROTACs) действуют по-другому. Вместо простого ингибирования активного центра белка, молекулы 753b и WH244 связывают BCL-xL и BCL-2 для их последующего уничтожения клеточной системой утилизации. Ключ к безопасности здесь кроется в тканеспецифичности. Доклинические данные показывают, что механизмы деградации в тромбоцитах практически не

протекают. Это создает широкое терапевтическое окно: возникает мощный сенолитический эффект — очищение организма от дефектных клеток — без критического падения уровня тромбоцитов.

Переход от первого поколения деградаторов (753b) ко второму (WH244) позволил еще больше увеличить аффинность к мишеням и улучшить фармакокинетику. WH244 демонстрирует более глубокую деградацию белков при меньших концентрациях, что делает его перспективным кандидатом для терапии возраст-зависимой патологии и системного омоложения тканей, резистентных к стандартным геропротекторам.

Более того, инновационная архитектура молекул 753b и WH244 позволяет эффективнее преодолевать механизмы выживания патологических клеток. В отличие от традиционных маломолекулярных ингибиторов, которые могут вытесняться при повышении концентрации антиапоптотических белков, деградаторы работают по каталитическому принципу: одна молекула препарата способна последовательно уничтожить множество белков-мишеней. Это обеспечивает пролонгированный сенолитический эффект даже после снижения концентрации самого препарата в плазме крови.

В совокупности все перечисленное превращает деградаторы BCL-xL/BCL-2 в мощнейший инструмент биogerонтологии, способный кардинально изменить подход к лечению хронических заболеваний и продлению активного долголетия. Отдельно следует отметить их ожидаемую синергию с другими методами регенеративной медицины.

Таким образом, преимущества технологии PROTACs очевидны, и новые молекулы, упомянутые в настоящем обзоре (753b и WH244), равно как и их будущие производные, требуют дальнейшего всестороннего изучения, в том числе и в клинических исследованиях. Особое внимание следует уделить оптимизации фармакокинетических свойств и оценке долгосрочной безопасности. Глубокое понимание механизмов избирательной деградации белков-мишеней позволит расширить терапевтический арсенал, открывая уникальные возможности для направленного лечения сложных патологий, которые ранее считались практически неизлечимыми.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Бережная — определение концепции, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.В. Савустьяненко — работа с данными, визуализация, написание черновика рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

- Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp Cell Res.* – 1961. – Vol. 25. – P. 585–621. DOI: 10.1016/0014-4827(61)90192-6
- Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains // *Exp Cell Res.* – 1965. – Vol. 37. – P. 614–636. DOI: 10.1016/0014-4827(65)90211-9
- Pizzul P., Rinaldi C., Bonetti D. The multistep path to replicative senescence onset: zooming on triggering and inhibitory events at telomeric DNA // *Front Cell Dev Biol.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1250264. DOI: 10.3389/fcell.2023.1250264
- Rossiello F., Jurk D., Passos J.F., d'Adda di Fagnana F. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases // *Nat Cell Biol.* – 2022. – Vol. 24, No. 2. – P. 135–147. DOI: 10.1038/s41556-022-00842-x
- Kuilman T., Michaloglou C., Mooi W.J., Peeper D.S. The essence of senescence // *Genes Dev.* – 2010. – Vol. 24, No. 22. – P. 2463–2479. DOI: 10.1101/gad.1971610
- Xiao S., Qin D., Hou X., Tian L., Yu Y., Zhang R., Lyu H., Guo D., Chen X.Z., Zhou C., Tang J. Cellular senescence: a double-edged sword in cancer therapy // *Front Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1189015. DOI: 10.3389/fonc.2023.1189015
- Takahashi A. The discovery of oncogene-induced senescence // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2024. – Vol. 25, No. 12. – P. 951. DOI: 10.1038/s41580-024-00791-3
- Saleh T., Bloukh S., Carpenter V.J., Alwohoush E., Bakeer J., Darwish S., Azab B., Gewirtz D.A. Therapy-Induced Senescence: An “Old” Friend Becomes the Enemy // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12, No. 4. – P. 822. DOI: 10.3390/cancers12040822
- Liu X., Wang Y., Zhang X., Gao Z., Zhang S., Shi P., Zhang X., Song L., Hendrickson H., Zhou D., Zheng G. Senolytic activity of piperlongumine analogues: Synthesis and biological evaluation // *Bioorg Med Chem.* – 2018. – Vol. 26, No. 14. – P. 3925–3938. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.06.013
- Kuehnemann C., Wiley C.D. Senescent cells at the crossroads of aging, disease, and tissue homeostasis // *Aging Cell.* – 2024. – Vol. 23, No. 1. – P. e13988. DOI: 10.1111/accel.13988
- Saito Y., Yamamoto S., Chikenji T.S. Role of cellular senescence in inflammation and regeneration // *Inflamm Regen.* – 2024. – Vol. 44, No. 1. – P. 28. DOI: 10.1186/s41232-024-00342-5
- Colucci M., Sarill M., Maddalena M., Valdata A., Troiani M., Massarotti M., Bolis M., Bressan S., Kohl A., Robesti D., Saponaro M., Shi Q., Song P., Brina D., Cali B., Alimonti A. Senescence in cancer // *Cancer Cell.* – 2025. – Vol. 43, No. 7. – P. 1204–1226. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.05.015
- Murakami T., Inagaki N., Kondoh H. Cellular Senescence in Diabetes Mellitus: Distinct Senotherapeutic Strategies for Adipose Tissue and Pancreatic  $\beta$  Cells // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 869414. DOI: 10.3389/fendo.2022.869414
- Sun Y., Wang X., Liu T., Zhu X., Pan X. The multifaceted role of the SASP in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutic opportunities // *Cell Biosci.* – 2022. – Vol. 12, No. 1. – P. 74. DOI: 10.1186/s13578-022-00815-5
- Czajkowski K., Herbet M., Murias M., Piątkowska-Chmiel I. Senolytics: charting a new course or enhancing existing anti-tumor therapies? // *Cell Oncol (Dordr).* – 2025. – Vol. 48, No. 2. – P. 351–371. DOI: 10.1007/s13402-024-01018-5
- Chaib S., Tchkonja T., Kirkland J.L. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic // *Nat Med.* – 2022. – Vol. 28, No. 8. – P. 1556–1568. DOI: 10.1038/s41591-022-01923-y
- Zhang L., Pitcher L.E., Prahalad V., Niedernhofer L.J., Robbins P.D. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics // *FEBS J.* – 2023. – Vol. 290, No. 5. – P. 1362–1383. DOI: 10.1111/febs.16350
- Dhokia V., Albati A., Smith H., Thomas G., Macip S. A second generation of senotherapies: the development of targeted senolytics, senoblockers and senoreversers for healthy ageing // *Biochem Soc Trans.* – 2024. – Vol. 52, No. 4. – P. 1661–1671. DOI: 10.1042/BST20231066
- Shahzadi A., Ozyazgan S., Çakatay U. Pharmacological frontiers in senescence: Transforming senescence with drug repurposing // *Adv Pharmacol.* – 2025. – Vol. 104. – P. 121–176. DOI: 10.1016/bs.apha.2025.02.010
- Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T., LeBrasseur N.K., Childs B.G., van de Sluis B., Kirkland J.L., van Deursen J.M. Clearance of p16<sup>Ink4a</sup>-positive senescent cells delays ageing-associated disorders // *Nature.* – 2011. – Vol. 479, No. 7372. – P. 232–236. DOI: 10.1038/nature10600
- Baker D.J., Childs B.G., Durik M., Wijers M.E., Sieben C.J., Zhong J., Saltness R.A., Jeganathan K.B., Verzosa G.C., Pezeshek A., Khazaie K., Miller J.D., van Deursen J.M. Naturally occurring p16<sup>Ink4a</sup>-positive cells shorten healthy lifespan // *Nature.* – 2016. – Vol. 530, No. 7589. – P. 184–189. DOI: 10.1038/nature16932
- Kirkland J.L., Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation // *J Intern Med.* – 2020. – Vol. 288, No. 5. – P. 518–536. DOI: 10.1111/joim.13141
- Dookun E., Passos J.F., Arthur H.M., Richardson G.D. Therapeutic Potential of Senolytics in Cardiovascular Disease // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2022. – Vol. 36, No. 1. – P. 187–196. DOI: 10.1007/s10557-020-07075-w
- Martel J., Ojcius D.M., Wu C.Y., Peng H.H., Voisin L., Perfettini J.L., Ko Y.F., Young J.D. Emerging use of senolytics and senomorphics against aging and chronic diseases // *Med Res Rev.* – 2020. – Vol. 40, No. 6. – P. 2114–2131. DOI: 10.1002/med.21702
- Richardson M., Richardson D.R. Pharmacological Targeting of Senescence with Senolytics as a New Therapeutic Strategy for Neurodegeneration // *Mol Pharmacol.* – 2024. – Vol. 105, No. 2. – P. 64–74. DOI: 10.1124/molpharm.123.000803
- Nayak D., Lv D., Yuan Y., Zhang P., Hu W., Nayak A., Ruben E.A., Lv Z., Sung P., Hromas R., Zheng G., Zhou D., Olsen S.K. Development and crystal structures of a potent second-generation dual degrader of BCL-2 and BCL-xL // *Nat Commun.* – 2024. – Vol. 15, No. 1. – P. 2743. DOI: 10.1038/s41467-024-46922-4
- Deeks E.D. Venetoclax: First Global Approval // *Drugs.* – 2016. – Vol. 76, No. 9. – P. 979–987. DOI: 10.1007/s40265-016-0596-x
- Hu M., Li W., Zhang Y., Liang C., Tan J., Wang Y. Venetoclax in adult acute myeloid leukemia // *Biomed Pharmacother.* – 2023. – Vol. 168. – P. 115820. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115820
- Blair H.A. Venetoclax: A Review in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80, No. 18. – P. 1973–1980. DOI: 10.1007/s40265-020-01433-6
- de Vos S., Leonard J.P., Friedberg J.W., Zain J., Dunleavy K.,

- Humerickhouse R., Hayslip J., Pesko J., Wilson W.H. Safety and efficacy of navitoclax, a BCL-2 and BCL-xL inhibitor, in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies: results from a phase 2a study // *Leuk Lymphoma*. – 2021. – Vol. 62, No. 4. – P. 810–818. DOI: 10.1080/10428194.2020.1845332
31. Lv D., Pal P., Liu X., Jia Y., Thummuri D., Zhang P., Hu W., Pei J., Zhang Q., Zhou S., Khan S., Zhang X., Hua N., Yang Q., Arango S., Zhang W., Nayak D., Olsen S.K., Weintraub S.T., Hromas R., Konopleva M., Yuan Y., Zheng G., Zhou D. Development of a BCL-xL and BCL-2 dual degrader with improved anti-leukemic activity // *Nat Commun*. – 2021. – Vol. 12, No. 1. – P. 6896. DOI: 10.1038/s41467-021-27210-x
  32. Çetin G., Klafack S., Studencka-Turski M., Krüger E., Ebstein F. The Ubiquitin-Proteasome System in Immune Cells // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 60. DOI: 10.3390/biom11010060
  33. Sun-Wang J.L., Ivanova S., Zorzano A. The dialogue between the ubiquitin-proteasome system and autophagy: Implications in ageing // *Ageing Res Rev*. – 2020. – Vol. 64. – P. 101203. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101203
  34. Abbas R., Larisch S. Killing by Degradation: Regulation of Apoptosis by the Ubiquitin-Proteasome-System // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, No. 12. – P. 3465. DOI: 10.3390/cells10123465
  35. Sharma A., Trivedi A.K. Regulation of apoptosis by E3 ubiquitin ligases in ubiquitin proteasome system // *Cell Biol Int*. – 2020. – Vol. 44, No. 3. – P. 721–734. DOI: 10.1002/cbin.11277
  36. Salerno A., Seghetti F., Caciolla J., Uliassi E., Testi E., Guardigni M., Roberti M., Milelli A., Bolognesi M.L. Enriching Proteolysis Targeting Chimeras with a Second Modality: When Two Are Better Than One // *J Med Chem*. – 2022. – Vol. 65, No. 14. – P. 9507–9530. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00302
  37. Nalawansha D.A., Crews C.M. PROTACs: An Emerging Therapeutic Modality in Precision Medicine // *Cell Chem Biol*. – 2020. – Vol. 27, No. 8. – P. 998–1014. DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.07.020
  38. Wang C., Zhang Y., Chen W., Wu Y., Xing D. New-generation advanced PROTACs as potential therapeutic agents in cancer therapy // *Mol Cancer*. – 2024. – Vol. 23, No. 1. – P. 110. DOI: 10.1186/s12943-024-02024-9
  39. Wang Y.W., Lan L., Wang M., Zhang J.Y., Gao Y.H., Shi L., Sun L.P. PROTACs: A technology with a gold rush-like atmosphere // *Eur J Med Chem*. – 2023. – Vol. 247. – P. 115037. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.115037
  40. Sincere N.I., Anand K., Ashique S., Yang J., You C. PROTACs: Emerging Targeted Protein Degradation Approaches for Advanced Druggable Strategies // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, No. 10. – P. 4014. DOI: 10.3390/molecules28104014
  41. Negi A., Voisin-Chiret A.S. Strategies to Reduce the On-Target Platelet Toxicity of Bcl-xL Inhibitors: PROTACs, SNIPERs and Prodrug-Based Approaches // *Chembiochem*. – 2022. – Vol. 23, No. 12. – P. e202100689. DOI: 10.1002/cbic.202100689
  42. Jia Y., Han L., Ramage C.L., Wang Z., Weng C.C., Yang L., Colla S., Ma H., Zhang W., Andreeff M., Daver N., Jain N., Pemmaraju N., Bhalla K., Mustjoki S., Zhang P., Zheng G., Zhou D., Zhang Q., Konopleva M. Co-targeting BCL-XL and BCL-2 by PROTAC 753B eliminates leukemia cells and enhances efficacy of chemotherapy by targeting senescent cells // *Haematologica*. – 2023. – Vol. 108, No. 10. – P. 2626–2638. DOI: 10.3324/haematol.2022.281915
  43. Khan S., Cao L., Wiegand J., Zhang P., Zajac-Kaye M., Kaye F.J., Zheng G., Zhou D. PROTAC-Mediated Dual Degradation of BCL-xL and BCL-2 Is a Highly Effective Therapeutic Strategy in Small-Cell Lung Cancer // *Cells*. – 2024. – Vol. 13, No. 6. – P. 528. DOI: 10.3390/cells13060528
  44. Yang Y., Jn-Simon N., He Y., Sun C., Zhang P., Hu W., Tian T., Zeng H., Basha S., Huerta A.S., Sun L.Z., Yin X.M., Hromas R., Zheng G., Pi L., Zhou D. A BCL-xL/BCL-2 PROTAC effectively clears senescent cells in the liver and reduces MASH-driven hepatocellular carcinoma in mice // *Nat Aging*. – 2025. – Vol. 5, No. 3. – P. 386–400. DOI: 10.1038/s43587-025-00811-7
  45. Cromm P.M., Crews C.M. Targeted Protein Degradation: from Chemical Biology to Drug Discovery // *Cell Chem Biol*. – 2017. – Vol. 24, No. 9. – P. 1181–1190. DOI: 10.1016/j.chembiol.2017.05.024
  46. Haid R.T.U., Reichel A. A Mechanistic Pharmacodynamic Modeling Framework for the Assessment and Optimization of Proteolysis Targeting Chimeras (PROTACs) // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, No. 1. – P. 195. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010195
  47. Békés M., Langley D.R., Crews C.M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue // *Nat Rev Drug Discov*. – 2022. – Vol. 21, No. 3. – P. 181–200. DOI: 10.1038/s41573-021-00371-6
  48. Graham H. The mechanism of action and clinical value of PROTACs: A graphical review // *Cell Signal*. – 2022. – Vol. 99. – P. 110446. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110446
  49. Bond M.J., Crews C.M. Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) come of age: entering the third decade of targeted protein degradation // *RSC Chem Biol*. – 2021. – Vol. 2, No. 3. – P. 725–742. DOI: 10.1039/d1cb00011j
  50. Paiva S.L., Crews C.M. Targeted protein degradation: elements of PROTAC design // *Curr Opin Chem Biol*. – 2019. – Vol. 50. – P. 111–119. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.02.022
  51. Chirnomas D., Hornberger K.R., Crews C.M. Protein degraders enter the clinic - a new approach to cancer therapy // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 20, No. 4. – P. 265–278. DOI: 10.1038/s41571-023-00736-3
  52. He Y., Khan S., Huo Z., Lv D., Zhang X., Liu X., Yuan Y., Hromas R., Xu M., Zheng G., Zhou D. Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) are emerging therapeutics for hematologic malignancies // *J Hematol Oncol*. – 2020. – Vol. 13, No. 1. – P. 103. DOI: 10.1186/s13045-020-00924-z
  53. Choudhary D., Kaur A., Singh P., Chaudhary G., Kaur R., Bayan M.F., Chandrasekaran B., Marji S.M., Ayman R. Target protein degradation by protacs: A budding cancer treatment strategy // *Pharmacol Ther*. – 2023. – Vol. 250. – P. 108525. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108525
  54. Tran N.L., Leconte G.A., Ferguson F.M. Targeted Protein Degradation: Design Considerations for PROTAC Development // *Curr Protoc*. – 2022. – Vol. 2, No. 12. – P. e611. DOI: 10.1002/cpz1.611
  55. Lee J., Lee Y., Jung Y.M., Park J.H., Yoo H.S., Park J. Discovery of E3 Ligase Ligands for Target Protein Degradation // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, No. 19. – P. 6515. DOI: 10.3390/molecules27196515
  56. An S., Fu L. Small-molecule PROTACs: An emerging and promising approach for the development of targeted therapy drugs // *EbioMedicine*. – 2018. – Vol. 36. – P. 553–562. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.09.005

57. Omar E.A., Rajesh R., Das P.K., Pal R., Purawarga Matada G.S., Maji L. Next-generation cancer therapeutics: PROTACs and the role of heterocyclic warheads in targeting resistance // *Eur J Med Chem.* – 2025. – Vol. 281. – P. 117034. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.117034
58. Gao H., Sun X., Rao Y. PROTAC Technology: Opportunities and Challenges // *ACS Med Chem Lett.* – 2020. – Vol. 11, No. 3. – P. 237–240. DOI: 10.1021/acsmchemlett.9b00597
59. Xiong Y., Zhong Y., Yim H., Yang X., Park K.S., Xie L., Poulidakos P.I., Han X., Xiong Y., Chen X., Liu J., Jin J. Bridged Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) Enables Degradation of Undruggable Targets // *J Am Chem Soc.* – 2022. – Vol. 144, No. 49. – P. 22622–22632. DOI: 10.1021/jacs.2c09255
60. Zeng S., Huang W., Zheng X., Liyan Cheng, Zhang Z., Wang J., Shen Z. Proteolysis targeting chimera (PROTAC) in drug discovery paradigm: Recent progress and future challenges // *Eur J Med Chem.* – 2021. – Vol. 210. – P. 112981. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112981
61. Dale B., Cheng M., Park K.S., Kaniskan H.Ü., Xiong Y., Jin J. Advancing targeted protein degradation for cancer therapy // *Nat Rev Cancer.* – 2021. – Vol. 21, No. 10. – P. 638–654. DOI: 10.1038/s41568-021-00365-x
62. Lu Y., Yang Y., Zhu G., Zeng H., Fan Y., Guo F., Xu D., Wang B., Chen D., Ge G. Emerging Pharmacotherapeutic Strategies to Overcome Undruggable Proteins in Cancer // *Int J Biol Sci.* – 2023. – Vol. 19, No. 11. – P. 3360–3382. DOI: 10.7150/ijbs.83026
63. Poso A. The Future of Medicinal Chemistry, PROTAC, and Undruggable Drug Targets // *J Med Chem.* – 2021. – Vol. 64, No. 15. – P. 10680–10681. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01126
64. Li C., Liu Z., Shi R. A comprehensive overview of cellular senescence from 1990 to 2021: A machine learning-based bibliometric analysis // *Front Med (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1072359. DOI: 10.3389/fmed.2023.1072359
65. Hu L., Li H., Zi M., Li W., Liu J., Yang Y., Zhou D., Kong Q.P., Zhang Y., He Y. Why Senescent Cells Are Resistant to Apoptosis: An Insight for Senolytic Development // *Front Cell Dev Biol.* – 2022. – Vol. 10. – P. 822816. DOI: 10.3389/fcell.2022.822816
66. Andrade B., Jara-Gutiérrez C., Paz-Araos M., Vázquez M.C., Díaz P., Murgas P. The Relationship between Reactive Oxygen Species and the cGAS/STING Signaling Pathway in the Inflammaging Process // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, No. 23. – P. 15182. DOI: 10.3390/ijms232315182

#### АВТОРЫ

**Бережная Елизавета Сергеевна** — доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2458-922X. E-mail: bereznoy7@yandex.ru

**Савустьяненко Андрей Владимирович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0008-9332-6179. E-mail: savustyanenko@yandex.ru

УДК 582.926.5:581.6:615.322



## Фацелия пижмолистная как перспективный объект фармакогностического исследования

П.А. Шейхмагомедова, О.И. Попова, И.В. Попов

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 357532, Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: Patya16101998@yandex.ru

Получена 19.01.2025

После рецензирования 12.12.2025

Принята к печати 08.02.2026

На сегодняшний день наблюдается увеличение интереса к изучению химического состава надземной части фацелии пижмолистной (*Phacelia tanacetifolia* Benth.), мёда на основе растения, к отдельным биологически активным соединениям, а также появляются результаты изучения фармакологической активности этого перспективного вида.

**Цель.** Провести обзор и систематизацию научных данных о химическом составе, применении в медицине и фармации перспективного растения — фацелии пижмолистной (*Phacelia tanacetifolia* Benth.).

**Материалы и методы.** Для поиска научной литературы использовали данные, размещённые в электронных базах eLibrary.ru, Киберленинка, Google Академия и PubMed. Поиск публикаций проводили за период с января 2001 по январь 2026 гг. Итоговое число работ, включённых в настоящий обзор, составило 69.

**Результаты.** В результате анализа данных научной литературы в работе охарактеризованы семейство бурчанниковые, род Фацелия, вид фацелия пижмолистная; основные группы биологически активных соединений и химический состав изучаемого объекта. Приведены основные аспекты изучения фацелии пижмолистной как растения-медоноса и сидерата. Представлены результаты фармакологической активности фацелиевого мёда. Сформулирована потенциальная фармакологическая активность фацелии пижмолистной.

**Заключение.** Проведён всесторонний поиск информации о фацелии пижмолистной за рубежом и в России. На основании результатов работы обоснована целесообразность более глубокого изучения выбранного растительного объекта для применения его в медицине и фармации.

**Ключевые слова:** фацелия пижмолистная; *Phacelia tanacetifolia* Benth.; фенольные соединения; хлорогеновая кислота; гидроксикоричные кислоты; флавоноиды; феноламиды; ожирение; гиперлипидемия

**Список сокращений:** БАС — биологически активные соединения; ЛРС — лекарственное растительное сырьё; НД — нормативный документ; ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография; ДНВА — дигидроксибензойная кислота; ДОПАС — дигидроксибензилуксусная кислота; НВА — гидроксибензойная кислота; СА — кофейная кислота; НА — гиппуридная кислота; НРА — гидроксипиколиновая кислота; НВА — 4-гидрокси-3-метоксифенилуксусная кислота; НРРА — гидроксифенилпировиноградная кислота; FA — феруловая кислота, BA — бензойная кислота; ERC — эриоцитрин; ERI — эриодиктиол; FIS — физетин; HSD — гесперидин; HST — гесперетин; NAR — нарингенин; NARG — нарингин; NHSD — неогесперидин; NRI — нарирутин; PIN — пиноцембрин; QUE — кверцетин; R-ERI — R-энантиомер эриодиктиола; R-NAR — R-энантиомер нарингенина; RUT — рутин; S-ERI — S-энантиомер эриодиктиола; S-HST — S-энантиомер гесперетина; S-NAR — S-энантиомер нарингенина; TAX — дигидрокверцетин, ЛППП — липопроотеины низкой плотности.

**Для цитирования:** П.А. Шейхмагомедова, О.И. Попова, И.В. Попов. Фацелия пижмолистная как перспективный объект фармакогностического исследования. *Фармация и фармакология*. 2026;14(2):147-160. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-147-160

© П.А. Шейхмагомедова, О.И. Попова, И.В. Попов, 2026

**For citation:** P.A. Sheykhmagomedova, O.I. Popova, I.V. Popov. *Phacelia tanacetifolia* as a Promising Object for Pharmacognostic Research. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(2):147-160. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-147-160

## *Phacelia tanacetifolia* as a Promising Object for Pharmacognostic Research

P.A. Sheykhmagomedova, O.I. Popova, I.V. Popov

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

E-mail: Patya16101998@yandex.ru

Received 19 Jan 2025

After peer review 12 Dec 2025

Accepted 08 Feb 2026

Currently, there is an increasing interest in studying the chemical composition of the above-ground part of *Phacelia tanacetifolia* Benth., honey based on the plant, individual biologically active compounds, and results of studying the pharmacological activity of this promising species are emerging.

**The aim.** To conduct a review and systematization of scientific data on the chemical composition, and application in medicine and pharmacy of the promising plant *Phacelia tanacetifolia*.

**Materials and Methods.** For searching scientific literature, data posted in the electronic databases eLibrary.ru, Cyberleninka, Google Scholar, and PubMed were used. Publication search was conducted for the period from January 2001 to January 2026. The final number of works included in this review was 69.

**Results.** As a result of analyzing scientific literature data, the work characterizes the Boraginaceae family, the *Phacelia* genus, and the *Phacelia tanacetifolia* species; the main groups of biologically active compounds and the chemical composition of the studied object. The main aspects of studying *Phacelia tanacetifolia* as a honey-producing plant and green manure are presented. The results of the pharmacological activity of phacelia honey are presented. The potential pharmacological activity of *Phacelia tanacetifolia* is formulated.

**Conclusion.** A comprehensive search for information on *Phacelia tanacetifolia* abroad and in Russia has been conducted. Based on the results of the work, the expediency of a deeper study of the selected plant object for its application in medicine and pharmacy is justified.

**Keywords:** *Phacelia tanacetifolia* Benth.; phenolic compounds; chlorogenic acid; hydroxycinnamic acids; flavonoids; phenolamides; obesity; hyperlipidemia

**Abbreviations:** BACs — biologically active compounds; MPRMs — medicinal plant raw materials; RD — regulatory document; HPLC — high-performance liquid chromatography; DHBA — dihydroxybenzoic acid; DOPAC — dihydroxyphenylacetic acid; HBA — hydroxybenzoic acid; CA — caffeic acid; HA — hippuric acid; HPA — hydroxypicolinic acid; HVA — 4-hydroxy-3-methoxyphenylacetic acid; HPPA — hydroxyphenylpyruvic acid; FA — ferulic acid, BA — benzoic acid; ERC — eriocitrin; ERI — eriodictyol; FIS — fisetin; HSD — hesperidin; HST — hesperetin; NAR — naringenin; NARG — naringin; NHSD — neohesperidin; NRI — narirutin; PIN — pinocembrin; QUE — quercetin; R-ERI — R-enantiomer of eriodictyol; R-NAR — R-enantiomer of naringenin; RUT — rutin; S-ERI — S-enantiomer of eriodictyol; S-HST — S-enantiomer of hesperetin; S-NAR — S-enantiomer of naringenin; TAX — taxifolin, LDLs — low-density lipoproteins.

### ВВЕДЕНИЕ

Нарушения липидного и углеводного обменов являются ведущими патогенетическими факторами метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, жировая болезнь печени, кардиосклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС)), уменьшающего как продолжительность, так и качество жизни современного человека [1].

Ожирение и избыточная масса тела — распространённая проблема во всем мире. Более 2 млрд взрослых (примерно 30% населения) земного шара имеют избыточный вес или ожирение. В России по данным литературы количество людей с избыточной массой тела в 2021 году составило 40,3% [2, 3]. Кроме того избыточная масса тела и ожирение — установленный факт риска

ИБС. Особую тревогу вызывают данные метаанализа по распространённости избыточной массы тела (от 3,9 до 29,1%) и ожирение (1,2 до 25,3%) в Российской Федерации в детской популяции. Экзогенно-конституциональное ожирение является самой распространённой формой в подростковом возрасте [4].

Современными исследованиями установлено, что липотоксичность ускоряет апоптоз, вызывает воспалительную реакцию, что ведёт к хроническому заболеванию печени. В патогенезе ожирения, как хронического провоспалительного заболевания, значительная роль отводится макрофагам, окислительному стрессу, наследственной предрасположенности. Кроме того, окисленные липиды и белки могут быть цитотоксическими, вызывать повреждение

мембран и мембраносвязанных рецепторов, провоцировать ферментативную дисфункцию, нарушать сигнальные каскады, провоцировать развитие астмы, активировать провоспалительные процессы [5, 6].

В настоящее время отечественная научная медицина использует около 300 видов лекарственных растений. Помимо уже востребованных в медицине и фармации видов, следует отметить важность новых, малоизученных растительных источников биологически активных соединений (БАС), в том числе перспективных при нарушениях жирового и углеводного обмена [7, 8]. В этом отношении интерес представляют виды растительного сырья, содержащие фенольные соединения, так как этиология многих заболеваний (сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет, атеросклероз) ассоциируются с гиперлипидемией. Гиперлипидемия является ведущим фактором, определяющим развитие неалкогольной жировой болезни печени, приводящей к дисфункции, нарушению других систем организма и обменных процессов [9].

Согласно данным L.V. Vasileva и соавт. [10], хлорогеновая и кофейная кислоты участвуют в регуляции дифференцировки и метаболизма адипоцитов, а для хлорогеновой кислоты характерны эффекты, приводящие к потере веса, подавлению липогенеза и уменьшению стеатоза печени [11].

Выявление перспективных лекарственных растений и их БАС, которые могут проявлять гиполлипидемическую, гипохолестеринемическую, гипогликемическую и другие виды активности является актуальным. К таким растениям можно отнести фацелию пижмолистную (*Phacelia tanacetifolia* Benth.), семейства бурчанниковые (*Boraginaceae*), являющуюся культивируемым видом на территории Российской Федерации [12].

Это растение акклиматизировалось в России и фактически стало «своим», что связано с обильным самосевом. Одной из особенностей фацелии пижмолистной является короткий период вегетации. Она может выращиваться в условиях непродолжительного лета, поэтому данное растение широко культивируется в различных регионах России — Омской области и даже в Сибири [13, 14].

В последние годы фацелия пижмолистная стала возделываться на Северном Кавказе, и особенно на Ставрополье, где начала активно использоваться как популярный медонос [15].

На Северном Кавказе, в том числе в регионе Кавказских Минеральных Вод, в условиях длительного, почти полугодового, безморозного периода фацелия пижмолистная может давать несколько урожаев: ранние посевы возможны в начале апреля, основной период вегетации и цветения приходится на первую половину лета, поздние посевы возможны в июне, основной

период вегетации и цветения — июль–август [16].

Ранее исследования данного растения преимущественно касались изучения морфологических диагностических признаков, аллелопатического потенциала, гербицидных свойств, применения фацелии как медоносной и кормовой культуры. На сегодняшний день наблюдается увеличение интереса к изучению химического состава надземной части фацелии, мёда на основе растения, к отдельным БАС, входящим в их состав, а также появляются результаты изучения фармакологической активности этого перспективного вида. За последние годы получены и опубликованы данные, подтверждающие присутствие в химическом составе фацелии пижмолистной ароматических кислот, фенольных соединений (флавоноиды, антоцианы, гидроксикоричные кислоты, дубильные вещества), аминокислот (тирозин, фенилаланин), феноламидов и некоторых важнейших минералов. Получены результаты по изучению антиоксидантной активности фацелиевого мёда [14, 17].

Поскольку наблюдается тенденция к изучению фацелии пижмолистной учёными из разных уголков мира, открытию новых свойств растения, то, на наш взгляд, актуальным представляется провести анализ полученной информации и обобщить накопленный опыт исследований, найденный как в научной литературе, так и собственный в данном обзоре.

Работ по фармакогностическому изучению фацелии пижмолистной, культивируемой в России, не найдено. Перспективность использования фацелии пижмолистной из семейства бурчанниковые в качестве источника лекарственного растительного сырья (ЛРС), делает актуальным исследование биохимических особенностей этого растения для целей интродукции.

Использование культивируемых растений в качестве источников ЛРС обеспечивает стабильную сырьевую базу, меньшую вариабельность химического состава, возможность использования механизированного посева, обработки и заготовки.

Не менее важным для интродуцентов, в том числе для фацелии пижмолистной, является семенной способ размножения, так как в год посева можно получить необходимое количество растительного сырья. По данным литературы и нашими исследованиям установлено, что урожайность сырой фитомассы составляет 280–300 ц/га, а семян — 4,5–5,5 ц/га [18–20].

В России возрождение лекарственного растениеводства вполне обоснованно, так как в стране имеются значительные экологически чистые территории, пригодные для выращивания порядка 70% лекарственных растений для производства фитопрепаратов в условиях промышленного производства. Данная проблема приобретает

особую актуальность в соответствии с утверждённой Правительством Российской Федерации Стратегией развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 г.<sup>1</sup>, основным вектором которой является разработка и внедрение лекарственных препаратов отечественного производства.

Также мы считаем необходимым отметить, что система органического земледелия, которой уделяется в России большое значение, позволит предотвратить риски загрязнения сырья фацелии пижмолистной. Наличие отечественной агротехнологии даст возможность влиять на качество урожая надземной массы фацелии пижмолистной, накопление вторичных метаболитов, сохранить растение от вредителей и болезней.

Отмеченные характеристики позволяют рассматривать фацелию пижмолистную как перспективное растение для промышленного производства.

**ЦЕЛЬ.** Провести обзор и систематизацию научных данных о химическом составе, применении в медицине и фармации, и обоснование необходимости дальнейшего изучения перспективного растения фацелии пижмолистной.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для написания обзора были проанализированы тексты доступных источников научной информации, размещенные в электронных базах eLibrary, Киберленинка, Google Академия и PubMed. Поиск публикаций проводили за период с января 2001 по январь 2026 г., глубина поиска составила 25 лет. Период поиска и анализа научной литературы составил 23 месяца, первый запрос осуществлён в марте 2024 года, последний — в январе 2026 года. Для выявления релевантных публикаций использовали сочетания терминов на русском и английском языках. В ходе анализа проводили поиск по следующим ключевым запросам: фацелия, «*Phacelia*», фацелия пижмолистная, «*Phacelia tanacetifolia*», виды фацелии, фенольные соединения, «phenolic compounds», гидроксикоричные кислоты, флавоноиды, «flavonoids», феноламиниды, фенилпропаноиды, гидроксицинаматы, ожирение, гиперлипидемия.

По основному ключевому запросу «*Phacelia*» в базе PubMed, с учётом установленного фильтра на поиск данных за 2021–2026 гг., обнаружено 103 научные работы, в процессе были исключены статьи после конкретизации запроса на «*Phacelia tanacetifolia*» ( $n=53$ ), отсева дубликатов ( $n=10$ ) и

неполнотекстовых статей ( $n=21$ ), в обзор было включено 19 научных работ. В базе Киберленинка найден 391 источник, после конкретизации запроса («фацелия пижмолистная») исключены 320 работ, отсева дубликатов ( $n=15$ ), и отброса работ, не соответствующих тематике заданного ключевого запроса ( $n=7$ ), для оценки на приемлемость выбрали 49 статей, из которых в обзор включили 5 источников. По данному ключевому запросу в электронной библиотеке eLibrary обнаружено 1602 научные работы (2001–2026 гг.), после конкретизации запроса («фацелия пижмолистная») исключили 1263 статьи по причине несоответствия тематике заданного запроса ( $n=267$ ), отсева дубликатов ( $n=34$ ) и неполнотекстовых статей ( $n=22$ ), изучили 16 научных работ, из которых в обзор включили 2 научные статьи. В базе данных Google Академия по запросу «*Phacelia*» нашли 15 300 работ, в процессе исключили статьи после конкретизации запроса на «*Phacelia tanacetifolia*» ( $n=9290$ ), отсева дубликатов ( $n=2096$ ), отброса источников, несоответствующих тематике заданного запроса ( $n=3150$ ) и неполнотекстовых статей ( $n=456$ ), проанализировали 308 научных работ, 11 из которых включили в обзор.

Процесс отбора источников литературы и подготовку обзора проводили согласно рекомендациям PRISMA 2020<sup>2</sup>. На рисунке 1 изображена блок-схема, отражающая стратегию поиска публикаций.

Всего было найдено 6492 источников информации, в соответствии заданного нами поискового запроса («фацелия» и «*Phacelia*») после его конкретизации до запроса «фацелия пижмолистная» и «*Phacelia tanacetifolia*», а итоговое число работ, включённых в настоящий обзор, составило 37. Также использовали данные собственных исследований по изучению фитохимических свойств, количественного определения основных групп БАС фацелии пижмолистной и ее фармакологической активности, всего в обзор включено 10 работ. Остальные 22 источника использовали для обоснования актуальности изучения фацелии пижмолистной, ее потенциальной фармакологической активности, возможности применения для лечения и профилактики болезней, связанных с избыточной массой тела.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### Характеристика семейства *Hydrophyllaceae* и *Boraginaceae*

На сегодняшний день статус семейства водолистниковые (*Hydrophyllaceae*) не определён и дискусионен.

<sup>1</sup> Распоряжение Правительства от 7 июня 2023 г. № 1495-р «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/HqCzKkoTf7fzVdKSYbhNiZH2WTEAAQ3p.pdf>

<sup>2</sup> The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>

Согласно классификации А.Л. Тахтаджяна (1982)<sup>3</sup> — это самостоятельное семейство, относящееся к порядку Синюховые (*Polemoniales*), подкласс Астериды. В более поздних классификациях А.Л. Тахтаджяна семейство было отнесено к порядку Пасленовые (*Solanales*) подкласса Ламииды (*Lamiidae*), затем к порядку бурачничкоцветные (*Boraginales*) того же подкласса<sup>4</sup>.

Следуя западным системам классификации цветковых растений, семейство водолистниковые вообще не выделяется, либо выделяется в ранг подсемейства в составе семейства бурачниковые, порядка Бурачничкоцветные (*Boraginales*)<sup>5</sup>. Этого же статуса придерживается и *Plants of the World*<sup>6</sup>. Представители семейства водолистниковые — исключительно американские виды, не встречающиеся в естественной флоре Старого Света.

Ранее в своих работах мы указывали фацелию пижмолистную как представителя семейства водолистниковые. Однако в настоящее время актуальной признаётся система цветковых растений APG IV (*Angiosperm Phylogeny Group 4th edition*), согласно которой фацелия пижмолистная относится к семейству бурачниковые (*Boraginaceae*) [21].

#### Характеристика рода *Phacelia* Juss.

Род Фацелия — самый многочисленный род семейства бурачниковые, включающий до 209 (данные *Plants of the World*) видов.

Все фацелии — одно- или многолетние травы (возможны двулетние) высотой от 60 до 120 см. Ареал обитания фацелий простирается от Аляски на севере до Аргентины на юге и больше тяготеет к западной половине Американского континента. В то же время фацелия не встречается на полуострове Лабрадор (Канада) и в тропических лесах Бразилии, Венесуэлы и Колумбии. Естественные ландшафты обитания фацелии — сухие леса, степи и полупустыни, в том числе горные [22].

Для фацелий характерно цимоеидное соцветие — завиток или извилина, собранное в зонтиковидный тирс. Цветки правильные, околоцветник двойной, пятичленный, венчик часто ярко окрашен в синий, фиолетовый или розовый цвет. Тычинок 5, у некоторых видов тычинки выступают из зева венчика. Плод — коробочка [13, 17]. Листья у разных видов фацелий варьируются от простых округлой формы листьев до сложных непарно-перисторассечённых.

Некоторые виды фацелии были введены в культуру в России. В настоящее время в нашей стране культивируется 5 видов: фацелия шелковистая (*Phacelia sericea* (Graham) A.Gray), фацелия колокольчатая (*Phacelia campanularia* A.Gray), фацелия скрученная (*Phacelia congesta* Hook.), фацелия пурша (*Phacelia purshii* Buckley) и фацелия пижмолистная (*Phacelia tanacetifolia* Benth.). Первые четыре вида известны только как декоративные, и недостаточно широко распространены в культуре [23].

#### Характеристика вида

##### *Phacelia tanacetifolia* Benth.

Родиной фацелии пижмолистной является западная часть Северной Америки: штаты Калифорния, Аризона (США), Верхняя и Нижняя Калифорния, Сонора и прилегающие территории (Мексика) [23, 24]. Произрастает в сухом субтропическом климате. Поднимается в горы (1500 метров над уровнем моря). Собираетелем растений Давид Дуглас (1798–1834) привез растение в Шотландию из путешествия по Северной Америке и Калифорнии в 1832 году. В 1837 году её описал английский ботаник Г. Бентам. Из Англии фацелия вскоре попала в Германию и затем распространилась по всей Европе, в том числе и в России [24].

Несмотря на то, что естественный ареал фацелии пижмолистной расположен в субтропическом географическом поясе, растение легко вводится в культуру в странах с умеренным климатом, вплоть до северного полярного круга. В настоящее время фацелия пижмолистная распространена почти по всей территории США и большей части Канады [24, 25]. Введена в культуру практически во всех странах Европы.

Фацелия пижмолистная является однолетним травянистым растением, высота которого может варьировать от 60 до 120 см. Растение полностью покрыто густыми короткими и редкими длинными белыми волосками. Имеет прямостоячий стебель, ветвящийся в верхней части. Листья очередные, перисторассечённые, длиной 8–9 см, шириной 4–5,5 см, неравномерно пальчато-зубчатые по краю [26, 27].

Листья своей формой и расчленением напоминают листья пижмы обыкновенной, что послужило присвоению видового названия [28]. Соцветие фацелии пижмолистной можно охарактеризовать как цимоеид, что свойственно растениям семейства водолистниковые. Соцветие представляет собой тирс из крупных колосовидных завитков [17, 29].

Цветки собраны в густое одностороннее соцветие — колосовидный завиток. Цветки актиноморфные, иногда в соцветиях могут быть

<sup>3</sup> Жизнь растений: В 6-ти томах. Т. 5. Ч. 2. Цветковые растения / Гл. ред. А.А. Федоров / Под ред. А.Л. Тахтаджяна. М.: Просвещение, 1981. — 511 с.

<sup>4</sup> Takhtajan System of Angiosperm Classification, 1997.

<sup>5</sup> The Plant List (2013). Version 1.1. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.theplantlist.org/>

<sup>6</sup> POWO (2025). *Plants of the World Online*. Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://powo.science.kew.org/>

слегка зигоморфные, околоцветник двойной [29]. Чашечка сростнолистная, 6–7 мм длиной, из пяти чашелистиков. Венчик сростнолепестный длиной 8 мм, колокольчатой формы, с ушками, лепестков пять, цвет венчика светлый сине-фиолетовый. В зависимости от фазы цветения может незначительно меняться. Тычинок 5 отчётливо видных, длинных. Цвет тычинок аналогичен цвету лепестков, что может выступать как характерный диагностический признак данного вида [13, 17, 28, 29]. Гинецей ценокарпный из двух плодолистиков, формирующих пестик. Плод — двустворчатая коробочка, шаровидной или яйцевидной формы [13, 29].

Габитус растений имеет важное значение при заготовке сырья. Фацелия пижмолистная имеет прямостоячий стебель, что даёт возможность организовать механизированный сбор в промышленных масштабах. Характеризуя биологические особенности, растение очень продуктивно, в наших климатических условиях, возможно проводить сбор сырья дважды за один летний сезон, поскольку семена фацелии пижмолистной имеют высокую энергию прорастания. Высокую жизнеспособность растения в условиях юга России обеспечивает самосев, который мы неоднократно наблюдали в Ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России [30].

Проведённое нами изучение морфологических и анатомических характеристик сырья — травы фацелии пижмолистной — позволило установить основные макро- и микроскопические диагностические признаки [31].

#### **Химический состав фацелии пижмолистной**

До недавнего времени поиск информации о химическом составе растения в научной литературе являлся трудной задачей. В связи с расширением площадей выращивания фацелии пижмолистной не только за рубежом, но и в России, все чаще исследователи занимаются изучением химического состава различных частей растения.

Так, изучение состава корней, листьев, стебля и цветков фацелии методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) установило наличие фенольных соединений: некоторых фенолкарбоновых кислот и флавоноидов [32]. В результате исследователями S. Vajkasz и соавт. обнаружены фенолкарбоновые кислоты: галловая, кофейная, 4-гидроксibenзойная, 3,4-дигидроксibenзойная; и флавоноиды: рутин, кверцетин, гесперидин, нарингин, эриоцитрин (Рис. 2) [32]. Обнаружение фенольных соединений проводилось с использованием спиртовых извлечений, полученных из

цветков, листьев, стеблей и корней фацелии пижмолистной. Количество фенольных соединений (фенолкарбоновых кислот и флавоноидов) в извлечениях фацелии составило 21,9 мкг/г.

Во всех исследованных образцах фацелии, проанализированных методом ВЭЖХ-МС/МС, преобладали рутин (флавоноид) и 4-гидроксibenзойная кислота (фенольная кислота), однако существенной разницы между их содержанием в цветках и листьях не выявлено. Наибольшее содержание флавоноидов обнаружено в цветках фацелии (от 0,16 до 13,922 нг/г). Соединениями с самыми высокими концентрациями в образцах цветков был рутин, за ним следуют гесперидин и неогесперидин. Также более высокое содержание фенольной кислоты (4-гидроксibenзойная кислота) наблюдалось в цветках фацелии (от 0,80 до 4784 нг/г). Данные, полученные для гиппуридной кислоты, 3-гидроксibenзойной и 3-гидроксипиколиновой кислот, в основном указывали на более низкие концентрации по сравнению с другими кислотами [32].

J. Krug и соавт. в своем исследовании изучали распределение некоторых флаванолов (эриодиктиол, ликвиритигенин, нарингенин, гесперетин) — энантиомеров в свободной форме и связанных с гликозидами в разных частях фацелии пижмолистной (Рис. 3).

В результате наибольшее содержание гесперетина определено в листьях фацелии (0,38 мкг/г), где он присутствовал в виде гликозида и только в виде (S)-энантиомера [33].

Результаты проведённого анализа химического состава разных частей фацелии пижмолистной приведены в таблице 1.

Методом тонкослойной хроматографии подтверждено присутствие в траве фацелии пижмолистной флавоноидов (рутин, кверцетин), фенолкарбоновых кислот (кофейная, галловая, хлорогеновая), качественными реакциями обнаружены гидролизующие дубильные вещества, флавоноиды [34]. Изучение количественных характеристик спектрофотометрическим методом позволило установить содержание основных действующих веществ в траве исследуемого растения: флавоноидов (2,3%±0,17), фенолкарбоновых кислот (2,9%±0,15), антоцианов в цветках (0,53%±0,09) [35, 36].

Методом ВЭЖХ в траве фацелии пижмолистной проведены идентификация и количественное определение фенольных соединений (гидроксикоричные кислоты — галловая (2,02 мг%), хлорогеновая (9,48 мг%), феруловая (7,50 мг%), кофейная (4,27 мг%); флавоноиды — кверцетин (1,4 мг%), лютеолин, апигенин, рутин (0,9 мг%), гиперозид; кумарины — умбеллиферон) [37, 38].

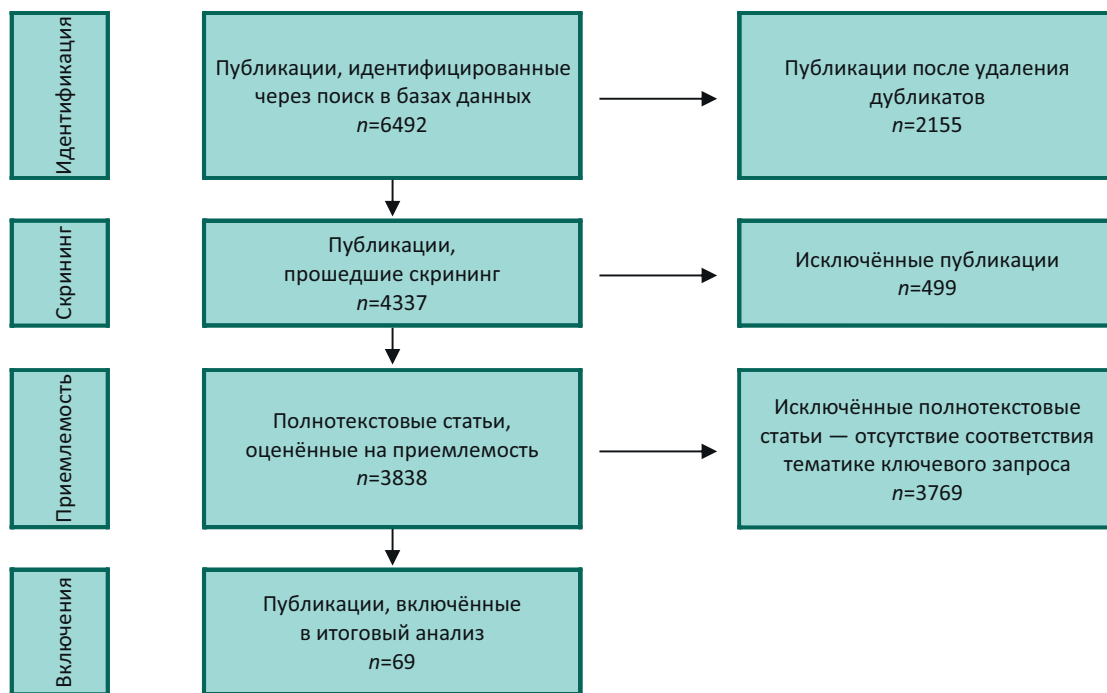


Рисунок 1 — Блок-схема отбора источников литературы.

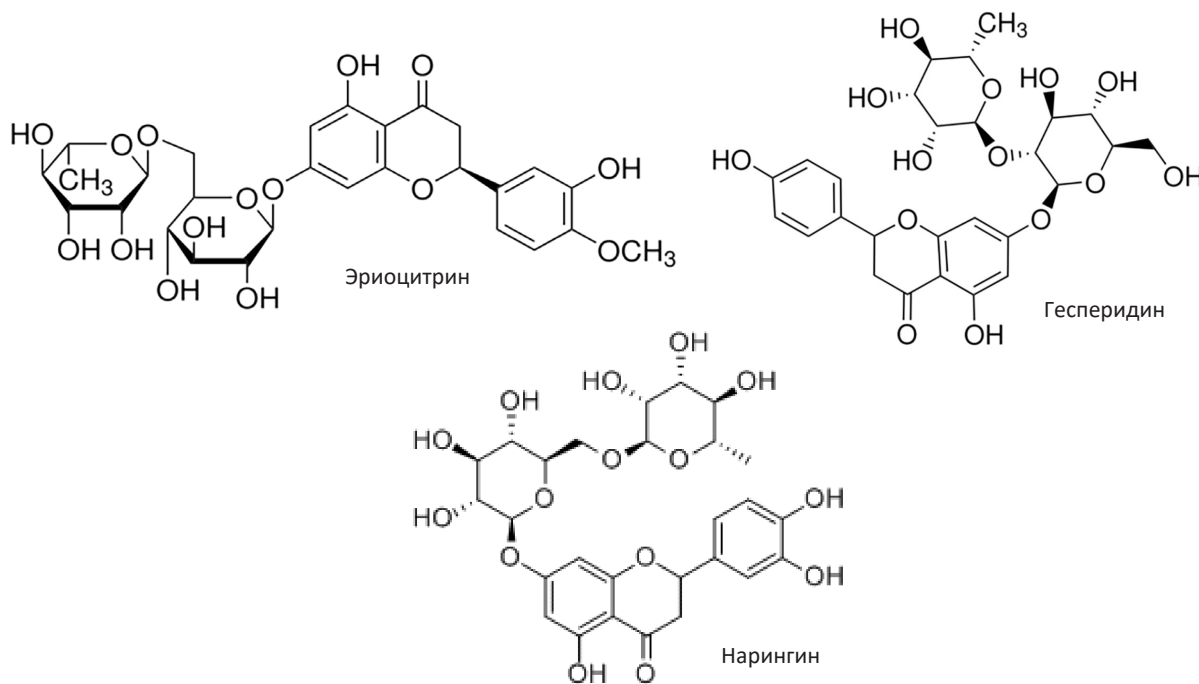


Рисунок 2 — Структурные формулы гесперидина, нарингина, эриоцитрина.

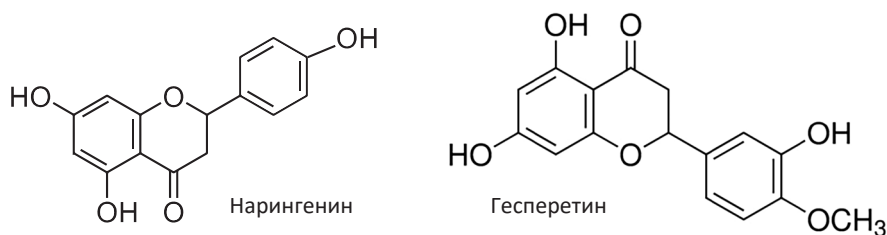


Рисунок 3 — Структурные формулы нарингенина, гесперетина.

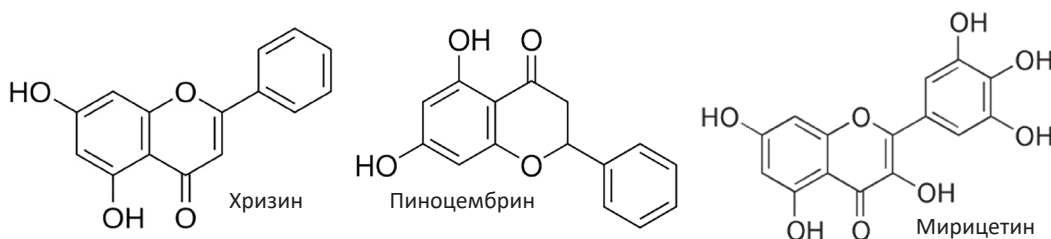


Рисунок 4 – Структурные формулы хризина, пиноцембрин, мирицетина.

Таблица 1 — Содержание химических веществ в различных частях фацелии пижмолистной

Химический состав	Концентрация, нг/г <sup>-1</sup>			
	Корни	Стебли	Листья	Цветки
<i>Ароматические кислоты</i>				
3,4-DHBA (3,4-дигидроксибензойная)	211,90 (B)	212,90 (B)	230,20 (B)	347,50 (B)
DOPAC (3,4-дигидроксибензилуксусная)	380,60 (B)	1199,0 (B)	1956,0 (B)	868,90 (B)
4-HBA (4-гидроксибензойная)	4049,0 (B)	3809,0 (B)	3915,0 (B)	4784,0 (B)
CA (кофейная кислота)	1444,0 (B)	873,0 (B)	911,90 (B)	404,10 (B)
HA (гиппуридная кислота)	0,73(B)	0,76 (B)	27,10 (B)	0,80 (B)
3-HBA(3-гидроксибензойная)	2,47(B)	0,27 (B)	0,34 (B)	21,60 (B)
3-NPA (3-гидроксипиколиновая)	0,22 (B)	0,20 (B)	1,37 (B)	7,90 (B)
HVA (4-гидрокси-3-метоксибензилуксусная)	43,50 (B)	25,0 (B)	13,0 (B)	24,10 (B)
3,4-NPPA (4-гидрокси-фенилпировиноградная)	237,20 (B)	141,40 (B)	161,50 (B)	77,90 (B)
p-CA (пара-кофейная кислота)	324,80 (B)	11778,0 (B)	297,90 (B)	173,40 (B)
FA (феруловая кислота)	823,80 (B)	608,10 (B)	610,10 (B)	385,60 (B)
BA (бензойная кислота)	197,30 (B)	170,90 (B)	360,90 (B)	648,50 (B)
<i>Флавоноиды</i>				
ERC (эриоцитрин)	–	–	3,09 (B)	3,09 (B)
ERI (эриодиктиол)	0,19 (B)	2,50 (B)	25,80 (B)	21,30 (B)
FIS (физетин)	–	–	–	14,70 (B)
HSD (гесперидин)	0,97 (B)	57,60 (B)	66,50 (B)	93,10(B)
HST (гесперетин)	0,42 (B)	–	0,67 (B)	0,16 (B)
NAR (нарингенин)	1,00 (B)	0,99 (B)	1,88 (B)	1,60 (B)
NARG (нарингин)	–	0,31 (B)	–	0,78 (B)
NHSD (неогесперидин)	0,52 (B)	34,10 (B)	22,20 (B)	62,10 (B)
NRI (нарирутин)	4,75 (B)	7,60 (B)	3,60 (B)	7,80 (B)
PIN (пиноцембрин)	–	–	0,33 (B)	0,24 (B)
QUE (кверцетин)	0,27 (B)	74,30 (B)	58,10 (B)	20,60 (B)
R-ERI (R-энантиомер эриодиктиола)	–	365,0 (K)	2574,0 (K)	1502,0 (K)
R-NAR (R-энантиомер нарингенина)	–	141,0 (K)	230,0 (K)	311,0 (K)
RUT (рутин)	2336,0 (B)	1129,0 (B)	10296,0 (B)	13992,0 (B)
S-ERI (S-энантиомер эриодиктиола)	–	460,0 (K)	4752,0 (K)	4461,0 (K)
S-HST (S-энантиомер гесперетина)	–	210,0 (K)	380,0 (K)	244,0 (K)
S-NAR (S-энантиомер нарингенина)	–	724,0 (K)	1298,0 (K)	1656,0 (K)
TAX (дигидрокверцетин)	4,00 (B)	1,59 (B)	5,90 (B)	0,79 (B)

Примечание: таблица составлена согласно S. Vajkasz и соавт. [32] — (B), и J. Kruk и соавт. [33] — (K).

Всё чаще встречаются научные работы по изучению фацелии пижмолистной отечественными исследователями. Так, Д.Н. Оленников и соавт. в результате ВЭЖХ анализа с фотодиодным детектором и времяпролётным масс-детектором (ВЭЖХ-ФДД-ВП-МС) в траве фацелии пижмолистной обнаружили флавоноиды, гидроксициннаматы и феноламиды [14]. Среди флавоноидов впервые были выявлены тифанеозид, кемпферол 3-О-неогесперидозид, календофлавозид, изокверцитрин, никотифлорин, нарциссин, астрагалин, изорамнетин 3-О-глюкозид, изоориентин, космосин, кверцетин 3-О-глюкозид. Обнаруженные в траве фацелии пижмолистной гидроксициннаматы являлись циннамоилхинными кислотами (монокофеилхинные: 1-О-кофеилхинная (транс-), 4-О-кофеилхинная (транс-), 5-О-кофеилхинная (транс-), 3-О-кофеилхинная (транс-), 5-О-кофеилхинная (цис-) и моноферулоилхинные: 1-О-ферулоилхинная (транс-), 4-О-ферулоилхинная (транс-), 5-О-ферулоилхинная (транс-), 5-О-ферулоилхинная (цис-), 3-О-ферулоилхинная (цис-)). Среди установленных феноламидов можно выделить производные спермидина (саффлоспермидины А и В), а также выделен новый феноламид — фацелиазид, содержание которого было наибольшим [14].

Проведение количественной оценки данных групп веществ в 8 отечественных сортах фацелии пижмолистной позволило установить содержание флавоноидов (от 0,99 до 3,61 мг/г), фенилпропаноидов (от 1,53 до 15,69 мг/г), гидроксициннаматов (от 0,57 до 5,71 мг/г) и феноламидов (от 0,89 до 9,5 мг/г) [14].

### Фацелия пижмолистная — медонос

Фацелиевый мёд высоко ценится своим ароматом и вкусовыми качествами. О ценных свойствах фацелиевого мёда известно во всем мире. Так, согласно результатам исследований этого продукта, идентифицированы основные природные соединения, отвечающие за его терапевтическую активность, известен минеральный состав, а также подробно описаны свойства мёда фацелии [39, 40–42].

Антиоксидантная, антибактериальная, противовирусная, противовоспалительная, антитромботическая и противоаллергическая способность меда объясняется многими факторами, такими как pH, содержание сахара, уровень перекиси водорода и содержание фенольных соединений, большинство из которых присутствуют в виде флавоноидов [26]. Благотворное влияние флавоноидов на здоровье человека обусловлено их антиоксидантной активностью в отношении катионов двухвалентных переходных металлов,

участвующих в процессах образования радикалов [26, 43, 44]. Зарубежными исследователями проводилось изучение антиоксидантной активности пыльцы фацелии пижмолистной [45]. Спектрофотометрическим методом ими было определено общее содержание фенолов, флавоноидов и рассчитан индекс относительной антиоксидантной способности. В результате исследования установлено, что пыльца фацелии обладает высоким уровнем антиоксидантной активности, проявление которой авторы связывают с присутствием фенольных соединений [45]. Основными соединениями, отвечающими за антиоксидантную активность мёда, являются флавоноиды (хризин, пиноцембрин, кверцетин, галангин, кемпферол, гесперидин и мирицетин), фенольные кислоты (кофейная, кумаровая, элаговая, феруловая и хлорогеновая кислоты), аскорбиновая кислота, каталаза, пероксидаза, каротиноиды (Рис. 4) [43, 44].

Исследования химического состава мёда проводились в Польше. В 2019 году проведён анализ химического состава мёда фацелии, в результате которого были качественно и количественно обнаружены фенольные кислоты: галловая, кофейная, феруловая, хлорогеновая, а также флавоноиды: кверцетин, кемпферол, мирицетин, нарингенин, апигенин [13]. Соединениями с наибольшим содержанием в мёде были кверцетин (0,293±0,008 мг) и кемпферол (0,304±0,036 мг) на 100 г мёда. Также ими была изучена антиоксидантная активность фацелиевого мёда спектрофотометрическим методом, основанном на взаимодействии антиоксидантов со стабильным хромоген-радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом. Метод ультра-ВЭЖХ позволил выявить в составе фацелиевого мёда следующие химические вещества: 6 соединений азота, включая ароматические аминокислоты (тирозин (14,66±10,22 мг/кг), фенилаланин (20,41±11,99 мг/кг)), производные пурина (аденин (18,45±4,63 мг/кг), ксантин (10,53±2,98 мг/кг)), нуклеозид уридин (42,84±9,26 мг/кг) [39].

По данным научной литературы, основным компонентом фацелиевого мёда венгерского происхождения является флавонон — гесперидин, а минеральный состав представлен калием (102–130 мг/кг), магнием (4,09–5,16 мг/кг), кальцием (9,12–12,5 мг/кг) и натрием (3,02–3,81 мг/кг) [41–43].

Использование мёда фацелии пижмолистной упоминается в китайской народной медицине. Там его применяли как мочегонное, дезинфицирующее средство, использовали при лечении ожогов [46]. Согласно литературным данным, фацелиевый мёд обладает эстрогенным действием, сильным омолаживающим эффектом, а также поддерживает

уровень холестерина в крови [46–48]. Особенно ценится мёд на основе фацелии лекарями Западной Сибири. Фацелиевый мёд используется в народной медицине для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, для нормализации обменных процессов, укрепления иммунитета, а также в качестве общеукрепляющего средства [49–51].

### Потенциальная фармакологическая активность фацелии пижмолистной

Научных данных о проведении исследований фармакологической активности фацелии пижмолистной не найдено. Однако, исходя из имеющейся информации об изучении антиоксидантной активности мёда на основе фацелии пижмолистной, а также данных о применении мёда в народной медицине как средства для лечения болезней сердечно-сосудистой системы и снижающее уровень холестерина, можно говорить, что фацелия пижмолистная является потенциальным источником БАС, обладающих гиполлипидемической и антиоксидантной активностью.

Многими учёными установлено, что проявление наиболее выраженного антиоксидантного, гепатопротекторного и антиоксидического действия характерно для комплекса БАС из ЛРС, в котором доминирующими компонентами являются фенольные соединения, в том числе гидроксикоричные кислоты и флавоноиды [44, 52, 53]. Установлен механизм лечебного эффекта хлорогеновой кислоты у животных с прогрессирующим алкогольным стеатогепатитом (введение этанола в количестве 4 г/кг в течение 8 недель) и диетой с высоким содержанием жиров за счет ее антиоксидантного и противовоспалительного действия [54].

Известно, что хлорогеновая кислота путём снижения уровня малонового диальдегида в плазме крови и в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), уменьшает чувствительность ЛПНП к окислению, тем самым снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний [55, 56].

Имеются сведения о том, что различные флавоноиды уменьшают окисление ЛПНП, ингибируют агрегацию тромбоцитов, замедляют скорость образования атеросклеротических бляшек, снижают экспрессию молекул адгезии в клетках эндотелия, вызывают расслабление сосудов и снижают артериальное давление [57, 58].

Данные предположения о потенциальной фармакологической активности фацелии пижмолистной подтверждаются в результате проведённых фармакологических исследований [59]. Показано, что профилактическое применение

экстракта фацелии пижмолистной на модели острой гиперлипидемии, вызванной этанолом, демонстрирует гиполлипидемическое действие, обусловленное снижением триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови и гомогинате печени [60]. Экстракт фацелии пижмолистной обладает антиатерогенным действием, тормозит гуморальное проявление атеро-артериосклероза: снижает гиперлипидемию, препятствует активации перекисного окисления липидов, по-видимому, за счёт повышения антиоксидантной системы и защитного влияния на локальные сосудистые механизмы атерогенеза [60].

Избыточная масса тела человека и ожирение могут отображать современные негативные процессы — раннюю дисквалификацию по некоторым специальностям, расширение спектра и омоложение заболеваний, сокращение активной профессиональной деятельности. Исходя из сказанного, целесообразно использовать актуальные подходы современной медицины, концепцию профессионального здоровья, в основе которой лежит принцип профилактики, способствующий решению основной задачи — продлению профессионального долголетия.

В этой связи, исследование фацелии пижмолистной как потенциального источника фармацевтических субстанций, обладающих гиполлипидемической и гепатопротекторной активностью, представляет как научный, так и практический интерес. Сведения о потенциальной фармакологической активности фацелии пижмолистной могут быть основанием для разработки ЛП, а также биологически активных добавок к пище (БАД), рынок которых непрерывно растёт [61].

### Фацелия – сидерат

Как отмечают А. Schappert и соавт., фацелия пижмолистная более эффективно покрывает почву при выращивании в монокультуре, а не в смесях, что оказывает большое влияние на уменьшение поверхностной эрозии [62]. Кроме того, она подавляет рост сорняков [63] и улучшает структуру почвы [64]. N Tursun и соавт. доказали, что фацелия пижмолистная как покровная культура в абрикосовых садах уничтожает сорняки почти на 75% [65]. Живая фацелия менее эффективна, чем, например, глифосат или механическая борьба с сорняками, но после скашивания или вспашки она более эффективна, чем эти обработки<sup>7</sup>. Некоторые авторы указывают, что участок после фацелии пижмолистной, по сравнению с горчицей белой (*Sinapis alba* L.), характеризуется большей численностью и биоразнообразием сопутствующих

<sup>7</sup> Lipinski M. Pozytki pszczele. Zapylenie i miododajność roślin; PWRiL: Warszawa, Poland, 2010.

растений, например, при органическом возделывании овса [66]. На основании изучения стресса от засухи у растений в тепличном эксперименте было обнаружено, что фацелия пижмолистная имеет гораздо более высокую устойчивость к уменьшению количества воды по сравнению с *Sinapis alba* L. и *Avena strigosa* Schreb. (овес щетинистый) [67, 68]. М. Handlířová и соавт. обнаружили, что в агроэкосистеме с высокой среднегодовой температурой и малым количеством осадков фацелия пижмолистная достигает более высоких и стабильных урожаев по сравнению с гречихой посевной (*Fagopyrum esculentum* Moench.) [69].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛРС, содержащее в своем составе фенольные соединения, а также препараты на его основе имеют особую важность в фитотерапии, поскольку обладают богатой областью применения и большим спектром терапевтической активности.

Согласно изученным и обобщенным в статье научным данным, фацелия пижмолистная является перспективным для изучения растением. Доказана эффективность полученных на основе ЛРС фацелии экстрактов, а именно антиоксидантная, гиполипидемическая и гепатопротекторная активности. Фацелия пижмолистная может стать ценным источником БАС, применяемым для лечения основных сердечно-сосудистых болезней (атеросклероз и др.) и заболеваний печени. Кроме того, ценность растения как медоноса и сидерата, свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения фацелии пижмолистной.

Учитывая сведения предоставленных литературных данных, следует отметить, что химический состав и спектр биологической активности основных БАС фацелии пижмолистной может явиться основанием для разработки новых ЛП с прогнозируемыми фармакологическими свойствами для профилактики и лечения социально значимых заболеваний.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

П.А. Шейхмагомедова — сбор и анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи; О.И. Попова — определение концепции, сбор и анализ данных, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи; И.В. Попов — сбор и анализ данных визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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. EDN: MUTNZI
2. Стрюкова Е.В., Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Кургузов А.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Цитокиновый профиль и содержание метаболитических гормонов у мужчин с коронарным атеросклерозом на фоне избыточной массы тела // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 175, № 1. – С. 107–111. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-1-107-111. EDN: YDOLZU
3. 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. EDN: XSLTTN
4. Шишкова В.Н. Ожирение в зеркале психоэмоциональных нарушений: фокус на фармакотерапию // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 19–30. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30. EDN: EZCDXP
5. Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Семенова Н.В., Никитина О.А., Лесная А.С., Колесникова Л.И. Показатели окислительного повреждения ДНК, белков и С-реактивного белка у девушек и юношей с экзогенно-конституциональным ожирением // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 176, № 9. – С. 307–311. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-176-9-307-311. EDN: FBXLEP
6. Bodirsky B.L., Dietrich J.P., Martinelli E., Stenstad A., Pradhan P., Gabrysch 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
7. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганопольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 56–63. DOI: 10.17816/RCF15256-63. EDN:

- ЗСИТВ
8. Оковитый С.В., Напалкова С.М., Повыдыш М.Н., Лужанин В.Г., Гончаров М.Ю., Яковлев Г.П. Лекарственные растения как источник перспективных фармацевтических субстанций для коррекции нарушений углеводного обмена // Фармация. – 2018. – Т. 67, № 7. – С. 8–13. DOI: 10.29296/25419218-2018-07-02. EDN: YMBZCH
  9. Роднова Е.А., Иванов В.В., Ледюкова С.И., Чучалин В.С., Ратькин А.В., Рахимова Б.Б., Хабаров А.А., Адекенов С.М. Гиполипидемическое действие леуколизина на модели острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 43–48. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-1-43-48. EDN: QABAON
  10. Vasileva L.V., Savova M.S., Amirova K.M., Balcheva-Sivenova Z., Ferrante C., Orlando G., Wabitch M., Georgiev M.I. Caffeic and chlorogenic acids synergistically activate browning program in human adipocytes: Implications of AMPK – and PPAR – mediated pathways // Int J Mol Sci. – 2020. – Vpl. 21, No. 24. – P. 9740. DOI: 10.3390/ijms21249740
  11. Wang Z., Lam K.L., Hu J., Ge S., Zhou A., Zheng B., Zheng S., Lin S. Chlorogenic acid alleviates obesity and modulates gut microbiota in high-fat-fed mice // Food Sci Nutr. – 2019. – Vol. 7, No. 2. – P. 579–588. DOI: 10.1002/fsn3.868
  12. Ширяева Н.А., Наумкин В.П. Применение медоносных культур в декоративном растениеводстве // Вестник аграрной науки. – 2020. – № 1 (82). – С. 60–67. DOI: 10.15217/issn2587-666X.2020.1.60. EDN: DNBCPP
  13. Чибис С.П., Смалюга Н.А., Чибис В.В. Сроки посева медоносной культуры фацелии пижмолистной (*Phacelia tanacetifolia* Benth.) в Омской области // Разнообразное и устойчивое развитие агробиоценозов Омского Прииртышья: материалы Национальной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ботанического сада Омского ГАУ (25 сентября 2017 года). Омск: Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина, 2017. – С. 169–174. EDN: ZSBZYL
  14. Оленников Д.Н., Корнопольцева Л.В., Лосоногова В.А., Величко В.В. Флавоноиды, гидроксидинаматы и феноламиды травы *Phacelia tanacetifolia* Benth. (*Boraginaceae*) // Химико-фармацевтический журнал. – 2025. – Т. 59, № 10. – С. 34–42. DOI: 10.30906/0023-1134-2025-59-10-34-42
  15. Чумакова В.В. Селекция и исследования лекарственных растений в Ставропольском крае: деятельность лаборатории Северо-Кавказского ФНАЦ // Аграрная наука. – 2018. – № 7-8. – С. 60–61. DOI: 10.25930/q3hn-m725. EDN: LZPNEL
  16. Попов И.В., Козлова В.В., Попова О.И., Коновалов Д.А. Исследования по формированию модели и методического обеспечения оценки качества фармацевтических услуг в фитотерапии на курортах Кавказских Минеральных Вод // Фармация и фармакология. – 2015. – № 2(9). – С. 67–71. DOI: 10.19163/2307-9266-2015-3-2(9)-67-71. EDN: UBRBRN
  17. Stanek N., Teper D., Kafarski P., Jasicka-Misiak I. Authentication of phacelia honeys (*Phacelia tanacetifolia*) based on a combination of HPLC and HPTLC analyses as well as spectrophotometric measurements // LWT. – 2019. – Vol. 107. – P. 199–207. DOI: 10.1016/j.lwt.2019.03.009
  18. Савин А.П., Докукин Ю.В., Сабитова Л.Ш. Семенная продуктивность фацелии пижмолистной в зависимости от сроков посева // Пчеловодство. – 2019. – № 2. – С. 20–21. EDN: YWOBV
  19. Шейхмагомедова П.А. Опыт выращивания *Phacelia tanacetifolia* Benth. в Республике Дагестан // Беликовские чтения: Материалы IX Международной научно-практической конференции (03–04 декабря 2020 года). Пятигорск: Рекламно-информационное агентство на Кавминводах, 2021. – С. 120–128. EDN: IYGMER
  20. Шейхмагомедова П.А., Попова О.И. Некоторые показатели качества фацелии пижмолистной травы (*Phacelia tanacetifolia* Benth.) // Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. – 2022. – № 4–7 (98). – С. 29–34. EDN: UMEYZD
  21. Chase M.W., Christenhusz M.J.M., Fay M.F., Byng J.W., Judd W.S., Soltis D.E., Mabberley D.J., Sennikov A.N., Soltis P.S., Stevens P.F. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV // Botanical Journal of the Linnean Society. – 2016. – Vol. 181. – P. 1–20. DOI: 10.1111/boj.12385
  22. Kälber T., Kreuzer M., Leiber F. Milk fatty acid composition of dairy cows fed green whole-plant buckwheat, phacelia or chicory in their vegetative and reproductive stage // Anim Feed Sci Technol. 2014. – Vol. 193. – P. 71–83. DOI: 10.1016/j.anifeeds.2014.04.007
  23. Сарлаева М.Я., Васильева О.Ю. Развитие однолетних декоративных растений при весеннем посеве в условиях континентального климата // Аграрный научный журнал. – 2021. – № 10. – С. 47–52. DOI: 10.28983/asj.y2021i10pp47-52. EDN: UAFAAU
  24. Kubíková Z., Smejkalová H., Hutýrová H., Kintl A., Elbl J. Effect of Sowing Date on the Development of Lacy Phacelia (*Phacelia Tanacetifolia* Benth.) // Plants (Basel). – 2022. – Vol. 11, No. 22. – P. 3177. DOI: 10.3390/plants11223177
  25. Dumanoglu Z. General Characteristics and Importance of Phacelia (*Phacelia tanacetifolia* Benth.) and Some Studies in Turkey // TURJAF. – 2019. – Vol. 7, No. 2. – P. 365–369. DOI: 10.24925/turjaf.v7i2.365-369.2349
  26. Kuš P.M., Jerković I., Marijanović Z., Kranjac M., Tuberoso C.I.G. Unlocking *Phacelia tanacetifolia* Benth. honey characterization through melissopalynological analysis, color determination and volatiles chemical profiling // Food Res Int. – 2018. – Vol. 106. – P. 243–253. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.12.065
  27. Castle D., Alkassab A.T., Bischoff G., Steffan-Dewenter I., Pistorius J. High nutritional status promotes vitality of honey bees and mitigates negative effects of pesticides // Sci Total Environ. – 2022. – Vol. 806 (Pt 4). – P. 151280. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.151280
  28. Uematsu K., Fukui Y. Role and regulation of cAMP in seed germination of *Phacelia tanacetifolia* // Plant Physiol Biochem. – 2008. – Vol. 46, No 8-9. – P. 768–774. DOI: 10.1016/j.plaphy.2007.10.015
  29. Horváth E, Szabó R. Weed surveying of phacelia (*Phacelia tanacetifolia* L.) and evaluating the efficiency of the weed control // Commun Agric Appl Biol Sci. – 2014. – Vol. 79, No. 2. – P. 99–103.
  30. Музыка А.А., Попов И.В. Популярный медонос фацелия пижмолистная // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник научных трудов. Пятигорск: РИА-КМВ, 2021. С. 187–192. EDN: CMZBOZ

31. Шейхмагомедова П.А., Попов И.В., Попова О.И. Морфолого-анатомическое изучение травы фацелии пижмолистной (*Phacelia tanacetifolia* Benth.) // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – № 2. – С. 120–127. EDN: YGQOVD
32. Bajkacz S., Baranowska I., Buszewski B., Kowalski B., Ligor M. Determination of Flavonoids and Phenolic Acids in Plant Materials Using SLE-SPE-UHPLC-MS/MS Method // Food Analytical Methods. – 2018. – Vol. 11. – P. 3563–3575. DOI: 10.1007/s12161-018-1332-9
33. Kruk J., Baranowska I., Buszewski B., Bajkacz S., Kowalski B., Ligor M. Flavonoids enantiomer distribution in different parts of goldenrod (*Solidago virgaurea* L.), lucerne (*Medicago sativa* L.) and phacelia (*Phacelia tanacetifolia* Benth.) // Chirality. – 2019. – Vol. 31. – P. 138–149. DOI:10.1002/chir.23041
34. Шейхмагомедова П.А., Попова О.И. Фитохимическое исследование фацелии пижмолистной // Материалы 67-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием (24 мая 2019 года). Махачкала: Общество с ограниченной ответственностью «АЛЕФ», 2019. – С. 575–578. EDN: WEAGKW
35. Шейхмагомедова П.А. Определение антоцианов в цветках фацелии пижмолистной (*Phacelia tanacetifolia* Benth.). Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы: Сборник материалов (13–16 сентября 2021 года). Томск: Сибирский государственный медицинский университет. – 2021. – С. 161–163. EDN: BHDRFT
36. Шейхмагомедова П.А., Попова О.И. Идентификация фенольных соединений и разработка методики количественного определения суммы фенолкарбоновых кислот в траве фацелии пижмолистной (*Phacelia tanacetifolia* Benth.) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25, № 12. – С. 44–50. DOI: 10.29296/25877313-2022-12-07. EDN: EDSVZL
37. Шейхмагомедова П.А., Попов И.В., Попова О.И. Состав фенольных соединений фацелии пижмолистной, выращиваемой в Дагестане // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2023. – № 5. – С. 109–110. EDN: YTAWIU
38. Шейхмагомедова П.А., Чиряпкин А.С., Попова О.И. Исследование фенолкарбоновых кислот травы фацелии пижмолистной методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // XXV Международный Съезд ФИТОФАРМ 2024. Сборник тезисов. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, – 2024. – С. 144–145. EDN: LFWYOW
39. Kuś P.M., Włodarczyk M., Carlo I.G. Tuberoso C.I.G. Nitrogen compounds in *Phacelia tanacetifolia* Benth. honey: First time report on occurrence of (–)-5-epilithospermoside, uridine, adenine and xanthine in honey // Food Chemistry. – 2018. – Vol. 255. – P. 332–339. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.02.093
40. Czipa N., Alexa L., Phillips C.J., Kovács B. Macro-Element Ratios Provide Improved Identification of the Botanical Origin of Mono-Floral Honeys // Eur Food Res Technol. – 2018. – Vol. 244. – P. 1439–1445. DOI: 10.1007/s00217-018-3057-9
41. Czipa N., András D., Kovács B. Determination of Essential and Toxic Elements in Hungarian Honeys // Food Chem. – 2015. – Vol. 175. – P. 536–542. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.12.018
42. Alvarez-Suarez J.M., Giampieri F., González-Paramás A.M., Damiani E., Astolfi P., Martínez-Sánchez G., Bompadre S., Quiles J.L., Buelga C.S., Battino M. Phenolics from Monofloral Honeys Protect Human Erythrocyte Membranes Against Oxidative Damage // Food Chem Toxicol. – 2012. – Vol. 50. – P. 1508–1516. DOI: 10.1016/j.fct.2012.01.042
43. Margaoan R., Topal E., Balkanska R., Yücel B., Oravec T., Cornea-Cipcigan M., Vodnar D.C. Monofloral Honeys as a Potential Source of Natural Antioxidants, Minerals and Medicine // Antioxidants. – 2021. – Vol. 10. – P. 1023. DOI: 10.3390/antiox10071023
44. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 5–13. DOI: 10.17816/RCF1545-13. EDN: YLLSXB
45. Végh R., Sipiczki G., Csóka M. Investigating the Antioxidant and Color Properties of Bee Pollens of Various Plant Sources // Chem Biodivers. – 2023. – Vol. 20, No. 7. – P. e202300126. DOI: 10.1002/cbdv.202300126
46. Popovic V.M., Vučković S., Dolijanović Ž., Mihailović V., Ignjatov M., Ljubčić N.D., Acimovic M. Phacelia Honey Productivity in Relation to Locality of Cultivation // GEA (Geo Eco-Eco Agro) International Conference, 28-29 May, 2020, Montenegro – Book of Proceedings, 2020. – P. 79–95.
47. Ahmed S., Sulaiman S.A., Baig A.A., Ibrahim M., Liaqat S., Fatima S., Jabeen S., Shamim N., Othman N.H. Honey as a Potential Natural Antioxidant Medicine: An Insight into Its Molecular Mechanisms of Action // Oxidative Med Cell Longev. – 2018. – Vol. 2018. – P. 8367846. DOI: 10.1155/2018/8367846
48. Gül A., Pehlivan T. Antioxidant Activities of Some Monofloral Honey Types Produced Across Turkey // Saudi J Biol Sci. – 2018. – Vol. 25. – P. 1056–1065. DOI: 10.1016/j.sjbs.2018.02.011
49. Pauliuc D., Dranca F., Oroian M. Antioxidant Activity, Total Phenolic Content, Individual Phenolics and Physicochemical Parameters Suitability for Romanian Honey Authentication // Foods. – 2020. – Vol. 9. – P. 306. DOI:10.3390/foods9030306
50. Nemoiseck T.M., Carmody E.G., Furchner-Evanson A., Gleason M., Li A., Potter H., Lauren M.R., Kelly J.L., Kern M. Honey Promotes Lower Weight Gain, Adiposity, and Triglycerides Than Sucrose in Rats // Nutr Res. – 2011. – Vol. 31. – P. 55–60. DOI: 10.1016/j.nutres.2010.11.002
51. Khalil M., Tanvir E.M., Afroz R., Sulaiman S.A., Gan S.H. Cardioprotective Effects of Tualang Honey: Amelioration of Cholesterol and Cardiac Enzymes Levels // BioMed Res Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 286051. DOI: 10.1155/2015/286051
52. Лупанова И.А. Гепатопротекторная активность биологически активных веществ травы цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) в опытах *in vitro* и *in vivo* // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25, № 7. – С. 10–30. DOI: 10.29296/25877313-2022-07-04
53. Ahmed B., Al-Howiriny T.A., Siddiqui A.B.

- Antihepatotoxic activity of seeds of *Cichorium intybus* // J Ethnopharmacol. – 2003. – Vol. 87, No. 2–3. – P. 237–240. DOI: 10.1016/s0378-8741(03)00145-4
54. Buko V., Zavodnik I., Budryn G., Zakłós-Szyda M., Belonovskaya E., Kirko S., Żyżelewicz D., Zakrzewska A., Bakunovich A., Rusin V., Moroz V. Chlorogenic Acid Protects against Advanced Alcoholic Steatohepatitis in Rats via Modulation of Redox Homeostasis, Inflammation, and Lipogenesis // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, No. 11. – P. 4155. DOI: 10.3390/nu13114155
  55. Нестерова Н.В., Самылина И.А., Бобкова Н.В., Кузьменко А.Н., Краснюк И.И., Евграфов А.А. Количественное определение гидроксикоричных кислот и анализ динамики их накопления в листьях яблони лесной // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2019. – Т. 60, № 1. – С. 60–64. EDN: YTIALB
  56. Тыхеев Ж.А., Тараскин В.В., Раднаева Л.Д. Количественное содержание суммы фенольных соединений в траве володушки двустебельной (*Vupleurum bicaule* Helm) // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2021. – № 1. – С. 40–51. DOI: 10.18101/2306-1995-2021-1-40-51. EDN: LJDEAS
  57. Almeida Rezende B., Pereira A.C., Cortes S.F., Lemos V.S. Vascular effects of flavonoids // Curr Med Chem. – 2016. – Vol. 23, No. 1. – P. 87–102. DOI: 10.2174/092986732366615111143616
  58. Аникина В.А., Ким Ю.А., Корыстова А.Ф., Левитман М.Х., Шапошникова В.В., Корыстов Ю.Н. Действие катехина на активность ангиотензинпревращающего фермента и образование активных форм кислорода в аорте крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 11. – С. 565–568. EDN: RTTSGS
  59. Шейхмагомедова П.А., Сергеева Е.О., Абисалова И.Л., Саджая Л.А., Попова О.И., Попов И.В. Гиполипидемическая активность фитокомплекса травы фацелии пижмолистной (*Phacelia tanacetifolia* Benth.) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 69–74. DOI: 10.29296/25877313-2024-01-09. EDN: NSCJTT
  60. Шейхмагомедова П.А., Попов И.В., Сергеева Е.О., Попова О.И., Абисалова И.Л., Саджая Л.А. Гиполипидемическая активность экстракта фацелии пижмолистной (*Phacelia tanacetifolia* Benth.) на экспериментальной модели алкогольного поражения печени // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2025. – Т. 28, № 7. – С. 83–89. DOI: 10.29296/25877313-2025-07-10
  61. Bailey R.L., Dodd K.W., Gahche J.J., Dwyer J.T., Cowan A.E., Jun Sh., Eicher-Miller H.A., Guenther P.M., Bhadra A., Thomas P.R., Potischman N., Carroll R.J., Tooze J.A. Best Practices for Dietary Supplement Assessment and Estimation of Total Usual Nutrient Intakes in Population-Level Research and Monitoring // J Nutrition. – 2019. – Vol. 149, No. 2. – P. 181–197. DOI: 10.1093/jn/nxy264
  62. Schappert A., Schumacher M., Gerhards R. Weed control ability of single sown cover crops compared to species mixtures // Agronomy. – 2019. – Vol. 9, No. 6. – P. 294. DOI: 10.3390/agronomy9060294
  63. Błazewicz-Wozniak M., Patkowska E., Konopinski M., Wach D. Effect of cover crops and ploughless tillage on weed infestation of field after winter before pre-sowing tillage // Romanian Agric Res. – 2016. – Vol. 33. – P. 185–194.
  64. Bacq-Labreuil A., Crawford J., Mooney S., Neal A., Ritz K. Phacelia (*Phacelia tanacetifolia* Benth.) affects soil structure differently depending on soil texture // Plant and Soil. – 2019. – Vol. 441. – P. 543–554. DOI: 10.1007/s11104-019-04144-4
  65. Tursun N., Işık D., Demir Z., Jabran K. Use of Living, Mowed, and Soil-Incorporated Cover Crops for Weed Control in Apricot Orchards // Agronomy. – 2018. – Vol. 8. – P. 150. DOI: 10.3390/agronomy8080150
  66. Wesółowski M., Cierpiąta R. [Wpływ przyorywanego rodzaju miedzyplonu ścierniskowego na plonowanie i zachwaszczenie owsa w uprawie ekologicznej] // Fragm Agron. – 2013. – Vol. 30. – P. 133–144. Polish
  67. Schappert A., Linn A.I., Sturm D.J., Gerhards, R. Weed suppressive ability of cover crops under water-limited conditions // Plant Soil Environ. – 2019. – Vol. 65, No. 11. – P. 541–548. DOI: 10.17221/516/2019-PSE
  68. Akbay F., Kamalak A., Erol A. Ari Otu (*Phacelia tanacetifolia* Bentham)'nun Vejetatif Dönemlerinin Ot Verimine, Besin Madde İçeriğine ve Metan Üretimine Etkisi // Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Derg. – 2020. – Vol. 23, No. 4. – P. 981–985. DOI: 10.18016/ksutarimdogavi.686043. Turkish
  69. Handlířová M., Procházková B., Smutný V. Yields of selected catch crops in dry conditions // Acta Univ Agric Silvicae Mendel Brun. – 2016. – Vol. 64, No. 4. – P. 1139–1148. DOI: 10.11118/actaun201664041139

#### АВТОРЫ

**Шейхмагомедова Патимат Айгумовна** — аспирант кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов, ПМФИ — филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0002-3251-5562. E-mail: Patya16101998@yandex.ru.

**Попова Ольга Ивановна** — доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии

фитопрепаратов, ПМФИ — филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0004-8235-073X. E-mail: beegeeslover@mail.ru

**Попов Иван Викторович** — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов, ПМФИ — филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0002-1163-057X. E-mail: ivanpopovstav@yandex.ru

УДК 615.277.3



## Антидепрессивная активность экстрактов из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного в тесте «Подвешивание за хвост»

У.А. Матвиенко<sup>1</sup>, А.Ю. Каретникова<sup>2</sup>, Н.А. Дурнова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 68

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: matvienko.ulia2104@gmail.com

Получена 21.11.2024

После рецензирования 28.12.2025

Принята к печати 02.03.2026

**Цель.** Определить содержание флавоноидов в водных и водно-спиртовых экстрактах из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного и *in vivo* исследовать антидепрессивный эффект экстрактов.

**Материалы и методы.** Объектами исследования были высушенная и измельчённая трава астрагала изменчивого (*Astragalus varius* S.G. Gmel.) и астрагала яйцеплодного (*Astragalus testiculatus* Pall.), заготовленная на территории Саратовской области в период массового цветения (май–июнь 2021 года). Из сырья были получены водные (1:10) и водно-спиртовые (1:10, экстрагент 70% этанол) извлечения. Содержание флавоноидов определяли методом дифференциальной спектрофотометрии при аналитической длине волны 410 нм в кварцевых кюветках  $l=1$  на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония). Исследование антидепрессивной активности проводили на мышах-самцах массой 32–38 г и возрастом 2–3 мес с помощью теста «Подвешивание за хвост/Tail Suspension Test» (TST). Исследуемые экстракты животные получали в дозе 100 мг/кг, препаратом сравнения служил амитриптилин в дозе 10 мг/кг. Для оценки данных использовали U-критерия Манна-Уитни, поправку Бонферрони ( $p < 0,01$ ). Для изучения тесноты линейной связи между антидепрессивной активностью и содержанием флавоноидов использовали корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена при  $p < 0,05$ ).

**Результаты.** Содержание флавоноидов в водных и водно-спиртовых экстрактах из травы астрагала изменчивого составило  $2,54 \pm 0,04$  и  $9,31 \pm 0,07\%$  соответственно, а в экстрактах из травы астрагала яйцеплодного —  $1,06 \pm 0,05$  и  $10,34 \pm 0,05\%$  соответственно. Водно-спиртовой экстракт астрагала яйцеплодного демонстрировал достоверно аналогичный амитриптилину выраженный эффект ( $p=0,01$ ) как после однократного перорального введения, так и на протяжении всего периода эксперимента (21 день). Водно-спиртовой экстракт астрагала изменчивого не проявлял антидепрессивный эффект после однократного введения, однако на 8, 15 и 21 сутки приёма наблюдалось достоверное ( $p=0,01$ ) проявление эффекта у животных. При введении водного экстракта астрагала изменчивого наблюдался антидепрессивный эффект на 1, 15 и 21 сутки исследования ( $p=0,01$ ), однако эффект отсутствовал на 8 день эксперимента. Водный экстракт астрагала яйцеплодного, как после однократного, так и после хронического перорального введения экстракта животным не показал активности в эксперименте ( $p > 0,01$ ).

**Заключение.** Водно-спиртовые экстракты из травы обоих видов обладали более выраженным антидепрессивным эффектом по сравнению с водными. С помощью корреляционного анализа установлено, что выявленная антидепрессивная активность связана с содержанием флавоноидов в исследуемых извлечениях.

**Ключевые слова:** экстракт; флавоноиды; антидепрессивная активность; *Astragalus varius* S.G. Gmel.; *Astragalus testiculatus* Pall.

**Список сокращений:** TST — тест «Подвешивание за хвост»; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; БАС — биологически активные соединения; ГФ РФ XV изд. — Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания; ФС — фармакопейная статья; СО — стандартный образец; АФК — активные формы кислорода; СОД — супероксиддисмутаза; ГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

**Для цитирования:** У.А. Матвиенко, А.Ю. Каретникова, Н.А. Дурнова. Антидепрессивная активность экстрактов из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного в тесте «Подвешивание за хвост». *Фармация и фармакология*. 2026;14(2):161-174. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-161-174

© У.А. Матвиенко, А.Ю. Каретникова, Н.А. Дурнова, 2026

**For citation:** U.A. Matvienko, A.Yu. Karetnikova, N.A. Durnova. Antidepressant activity of extracts from the herbs *Astragalus varius* and *Astragalus testiculatus* in the "Tail suspension test". *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(2):161-174. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-161-174

## Antidepressant activity of extracts from the herbs *Astragalus varius* and *Astragalus testiculatus* in the “Tail suspension test”

U.A. Matvienko<sup>1</sup>, A.Yu. Karetnikova<sup>2</sup>, N.A. Durnova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University,

112 Bolshaya Kazachya Str., Saratov, Russia, 410012

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov,

68 Leningradskaya Str., Saint Petersburg, Russia, 197758

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

8 Trubetskaya str., Bldg. 2, Moscow, Russia, 119048

E-mail: matvienko.ulia2104@gmail.com

Received 21 Nov 2024

After peer review 28 Dec 2025

Accepted 02 March 2026

**The aim.** To determine the content of flavonoids in aqueous and aqueous-alcoholic extracts from the herbs of *Astragalus varius* and *Astragalus testiculatus* and to investigate the antidepressant effect of the extracts *in vivo*.

**Materials and methods.** The objects of the study were dried and ground herbs of *Astragalus varius* S.G. Gmel. and *Astragalus testiculatus* Pall., collected in the Saratov region during the period of mass flowering (May–June 2021). Aqueous (1:10) and aqueous-alcoholic (1:10, extractant 70% ethanol) extracts were obtained from the raw material. The flavonoid content was determined by differential spectrophotometry at an analytical wavelength of 410 nm in quartz cuvettes with  $l=1$  on a Shimadzu UV-1800 spectrophotometer (Shimadzu, Japan). The study of antidepressant activity was conducted on male mice weighing 32–38 g and aged 2–3 months using the Tail Suspension Test (TST). The animals received the studied extracts at a dose of 100 mg/kg, and amitriptyline at a dose of 10 mg/kg served as the comparison drug. For data evaluation, the Mann-Whitney U-test and Bonferroni correction ( $p < 0.01$ ) were used. To study the strength of the linear relationship between antidepressant activity and flavonoid content, correlation analysis was used (Spearman correlation coefficient at  $p < 0.05$ ).

**Results.** The flavonoid content in aqueous and aqueous-alcoholic extracts from the herb of *Astragalus varius* was  $2.54 \pm 0.04\%$  and  $9.31 \pm 0.07\%$ , respectively, and in extracts from the herb of *Astragalus testiculatus* —  $1.06 \pm 0.05\%$  and  $10.34 \pm 0.05\%$ , respectively. The aqueous-alcoholic extract of *Astragalus testiculatus* demonstrated a pronounced effect reliably similar to amitriptyline ( $p = 0.01$ ) both after a single oral administration and throughout the entire experimental period (21 days). The aqueous-alcoholic extract of *Astragalus varius* did not show an antidepressant effect after a single administration; however, on days 8, 15, and 21 of administration, a significant ( $p = 0.01$ ) effect was observed in the animals. Upon administration of the aqueous extract of *Astragalus varius*, an antidepressant effect was observed on days 1, 15, and 21 of the study ( $p = 0.01$ ); however, the effect was absent on day 8 of the experiment. The aqueous extract of *Astragalus testiculatus*, both after single and chronic oral administration of the extract to animals, showed no activity in the experiment ( $p > 0.01$ ).

**Conclusion.** Aqueous-alcoholic extracts from the herbs of both species exhibited a more pronounced antidepressant effect compared to aqueous extracts. Correlation analysis established that the identified antidepressant activity is associated with the flavonoid content in the studied extracts.

**Keywords:** extract; flavonoids; antidepressant activity; *Astragalus varius* S.G. Gmel.; *Astragalus testiculatus* Pall.

**Abbreviations:** TST — Tail Suspension Test; WHO — World Health Organization; BACs — biologically active compounds; SPh RF XV ed. — State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition; PhM — pharmacopoeial monograph; SS — standard sample; ROSs — reactive oxygen species; SOD — superoxide dismutase; HPA axis — hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

### ВВЕДЕНИЕ

Во всём мире от депрессии страдает около 350 млн. человек, а Россия занимает 4 место в мире по распространённости заболевания (38% населения разных возрастных групп) по данным оценки Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по состоянию на 2021 год. Для терапии депрессивных расстройств используются синтетические антидепрессанты, применение которых зачастую приводит к развитию не только терапевтических, но и нежелательных эффектов [1–3]. Выявлено, что фармакотерапия

антидепрессантами у трети пациентов оказывается неэффективной ввиду возникающих побочных эффектов [4–6].

Для лечения депрессивных состояний лёгкой и средней степени тяжести могут применяться фитопрепараты [2, 7]. Наибольшую эффективность при лечении депрессии лёгкой степени у взрослых показали препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) [8, 9]. Ввиду того, что биологически активные компоненты, выделенные из травы зверобоя, обладают хорошей переносимостью, препараты на их основе могут

быть рекомендованы для длительного применения, в том числе для поддерживающей терапии [8]. Антидепрессивная активность выявлена и у других растений, например, у боярышника полумягкого (*Crataegus submollis* Sarg.) [9], аниса обыкновенного (*Anisum vulgare* Goerth.) [10], родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) [11], магнолии крупноцветковой (*Magnolia grandiflora* L.) [12] и др.

Одним из перспективных источников биологически активных соединений (БАС) являются растения рода *Astragal*, насчитывающего более 3000 видов. Наиболее изученным является астрагал перепончатый (*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge). Препараты корней астрагала перепончатого включены в Государственную фармакопею Китая и применяются при различных заболеваниях как иммуномодулирующее, кардиопротекторное, противоопухолевое средство [13–16].

Индивидуальные компоненты и комплексные экстракты, полученные из некоторых видов астрагала, обладают нейропротекторной активностью [17]. Известно нейропротекторное действие метанольного экстракта из побегов *Astragalus spinosus* против вызываемой бисфенолом А тревоги и депрессии в модели постнатальной шизофрении у крыс [18]. А сочетание анксиолитического и возможного антидепрессивного эффектов *Astragalus membranaceus* var. *A. mongholicus* было сходно с действием производного бензодиазепина — алпразолама, но демонстрировало некоторые отличия от алпразолама, включая отсутствие седативного эффекта и амнезии [19]. Комплексная оценка параметров поведения животных в «Суок-тесте» показала, что введение экстракта травы астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd) в условиях информационного стресса оказывает корректирующее влияние на психоэмоциональный статус, что проявлялось в активации ориентировочно-исследовательского компонента поведения, а также в устранении тревожно-депрессивных нарушений в поведении белых крыс [20].

Несмотря на активное изучение растений рода *Astragal*, на сегодняшний день научных данных недостаточно. Кроме того, отсутствие данных о химическом составе и биологической активности большинства представителей рода даёт предпосылки для их исследования и определяет актуальность данного направления.

На территории Поволжья широко распространёнными являются астрагал изменчивый (*Astragalus varius* S.G. Gmel.) и астрагал яйцеплодный (*Astragalus testiculatus* Pall.). Извлечения из астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного показали выраженную антимикробную активность в отношении *S. aureus*,

*E. coli*, *P. aeruginosa* [21] и антиоксидантную активность по уровню ингибирования реакции аутоокисления адреналина гидрохлорида в щелочной среде [22], а также низкую токсичность в экспериментах *in vivo* [23]. Диуретический эффект настоя травы астрагала изменчивого в 4-часовом эксперименте превышал диуретический эффект фуросемида в пороговой дозе 1 мг/кг, а в 24-часовом эксперименте был несколько ниже, чем у гидрохлортиазида в средней терапевтической дозе 20 мг/кг [24].

Фитохимические исследования показали наличие соединений флавоноидной природы с потенциальной антидепрессивной активностью. Так, в траве астрагала изменчивого обнаружены изокверцитрин, рутин, гиперозид, нарциссин, цинарозид, астрагалин, а в траве астрагала яйцеплодного — рутин, цинарозид, астрагалин [25]. Ранее было установлено, что антидепрессивный эффект препаратов на основе травы зверобоя связан, прежде всего, с действием флавоноидов — гиперозида и бисапигенина [9]. Кроме этого, известны антидепрессивные свойства другого флавоноидного гликозида — астрагалина [26]. Антидепрессивная активность экстрактов из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного ранее не исследована, что представляет интерес для изучения.

**ЦЕЛЬ.** Определить содержание флавоноидов и исследовать антидепрессивную активность водных и водно-спиртовых извлечений из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн эксперимента

Дизайн эксперимента представлен на рисунке 1.

### Получение активных субстанций

Для исследования биологической активности были выбраны водные и водно-спиртовые извлечения из травы двух видов астрагалов: астрагала изменчивого (*A. varius* S.G. Gmel.) и астрагала яйцеплодного (*A. testiculatus* Pall.).

Сырьё заготавливали в период массового цветения на территории Саратовской области в мае–июне 2021 года. Сушку проводили воздушно-теневым способом до остаточной влажности не более 12%.

Водные извлечения (1:10) получали по методике, описанной в ОФС.1.4.1.0018 «Настои и отвары»<sup>1</sup> Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания (ГФ РФ XV изд.); водно-спиртовые извлечения (70% этанол)

<sup>1</sup> ОФС.1.4.1.0018 «Настои и отвары». Государственная фармакопея Российской Федерации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/nastoi-i-otvary/>

получали методом мацерации в течение 6 дней в соотношении сырьё–экстрагент 1:10. Извлечения фильтровали, сгущали до состояния густого экстракта, после чего остаток сушили в сушильном шкафу при 40°C до постоянной массы.

Для оценки антидепрессивной активности полученные сухие остатки растворяли в дистиллированной воде для получения концентрации 100 мг/мл.

#### Фитохимический анализ

Для оценки содержания суммы БАС (флавоноидов) использовали метод дифференциальной спектрофотометрии в пересчёте на рутин [27]. Для этого 0,1 г сухого остатка растворяли в 10 мл 70% этилового спирта в мерной колбе объёмом 25 мл (раствор А). Затем 1 мл раствора А помещали в мерную колбу объёмом 25 мл, добавляли 5 мл 5% раствора алюминия (III) хлорида, 0,5 мл раствора уксусной кислоты. Анализировали через 30 мин на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония) в кварцевых кюветках с толщиной слоя 10 мм при аналитической длине волны 410 нм относительно раствора сравнения (1 мл раствора А без добавления комплексообразователя). В аналогичных условиях определяли оптическую плотность стандартного образца рутина 0,05%.

**Приготовление раствора рутина.** Около 0,05 г (точная навеска) СО рутина (≥95%, № 89270, партия № 66853802, PhytoLab, Германия) помещали в

мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 85 мл спирта 70% и нагревали на водяной бане до полного растворения. Затем охлаждали, доводили объём раствора до метки тем же растворителем и перемешивали. Срок годности раствора 30 суток при хранении в хорошо укупоренной упаковке, в прохладном защищенном от света месте.

Содержание флавоноидов в пересчёте на рутин рассчитывали по формуле:

$$X(\%) = \frac{A \times 25 \times m_0 \times 100}{A_0 \times m \times (100 - W)},$$

где  $A$  — оптическая плотность исследуемого раствора;  $A_0$  — оптическая плотность раствора СО рутина;  $m$  — масса экстракта, г;  $m_0$  — масса СО рутина, г;  $W$  — потеря в массе при высушивании, %.

#### Экспериментальные животные

Антидепрессивную активность определяли на 36 беспородных мышах-самцах, содержащихся в виварии центра коллективного пользования экспериментальной онкологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, массой 32–38 г и возрастом 2–3 месяца. Животные находились в стандартных условиях вивария с 12-часовым световым циклом, при постоянной температуре и влажности воздуха, со свободным доступом к пище и воде.

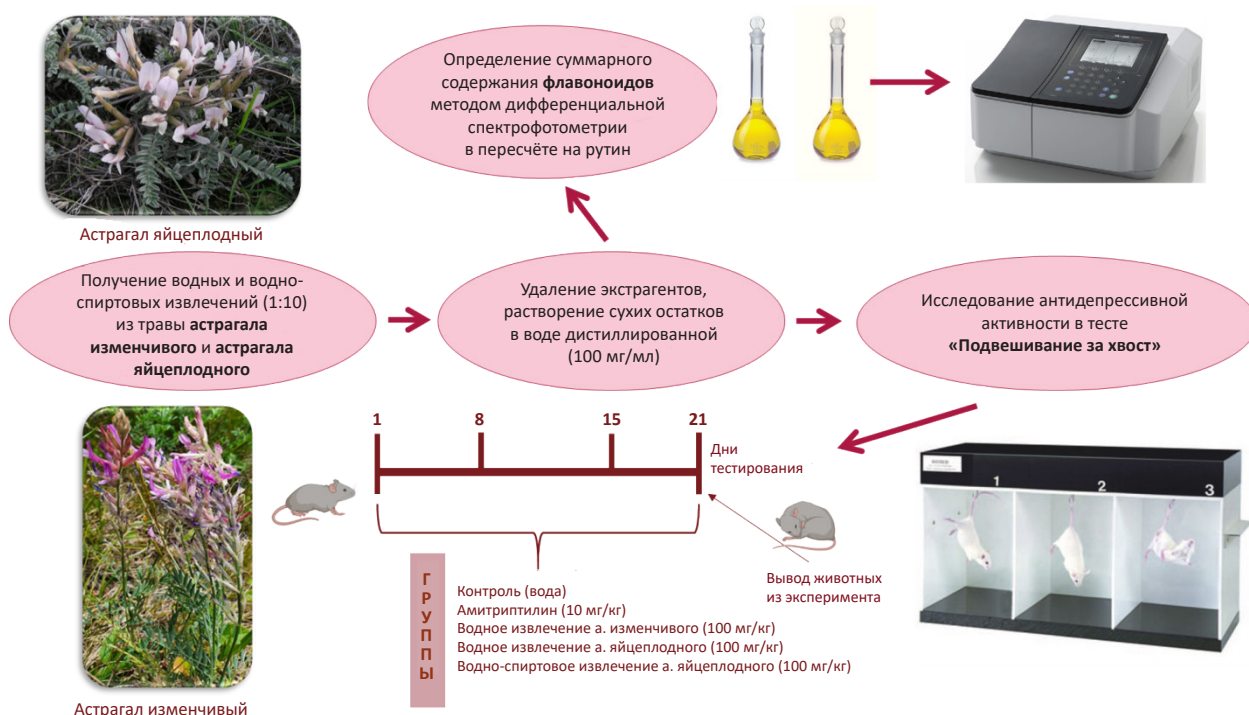


Рисунок 1 — Дизайн эксперимента.

Дизайн экспериментального исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 4 от 01.02.2022).

Исследуемые группы представлены в таблице 1 (каждая группа получала ежедневно внутрижелудочно раствор исследуемого вещества с помощью зонда). Амитриптилин был выбран в качестве препарата сравнения в терапевтической дозе 10 мг/кг (в среднем по 0,35 мг в сутки; ОЗОН ФАРМ ООО, годен до 12.2023) [28], исследуемые экстракты — в дозе 100 мг/кг (в среднем по 3,5 мг в сутки). Выбор дозы исследуемых экстрактов обусловлен тем, что ранее у извлечений из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного в указанной дозе были обнаружены антимикробная и диуретическая активность [25, 28]. Ранее нами выявлено влияние водного извлечения из травы астрагала перепончатого в дозе 100 мг/кг на когнитивные функции крыс в тесте «восьмирукавный радиальный лабиринт», в котором настой астрагала перепончатого вызывал активацию рабочей и долговременной пространственной памяти [29].

#### Антидепрессивная активность

Для оценки антидепрессивной активности исследуемых веществ использовали тест «Подвешивание за хвост» (TST; OpenScience, Россия), который проводили на 1, 8, 15 и 21 сутки эксперимента. Во время выполнения теста мышью подвешивали за хвост на липкую ленту, длительность тестирования составляла 3 минуты.

Для оценки поведения фиксировали следующие показатели: суммарное время сохранения активности (с), суммарную длительность иммобилизации (с), латентный период первого эпизода иммобилизации (с) [30].

Лабораторных животных из эксперимента выводили на 21 сутки путем введения передозировки препаратов для наркоза — внутрибрюшинная комбинация золетила (тилетамин 250 мг и золазепам 250 мг; Virbac, Франция) и ксиланита (ксилазина; Нита-Фарм, Россия) в дозе 0,1 мг/кг.

#### Статистическая обработка

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли при помощи критерия Шапиро–Уилка. При статистической обработке результатов исследования распределение значений признаков отличалось от нормального, поэтому для оценки данных использовали U-критерий Манна–Уитни с пересчётом уровня значимости (была введена поправка Бонферрони) с учётом множества сравнений (5) —  $p < 0,01$ . Для каждого показателя вычисляли медиану (Me) и межквартильный

размах [Q1; Q3]. Для изучения тесноты линейной связи между показателями использовали корреляционный анализ — высчитывали коэффициент корреляции Спирмена. При положительных значениях  $r$  выявляли прямую связь, при отрицательных — обратную, при 0 — отсутствие связи. Сила связи оценивалась по значениям коэффициента  $r$  (от 0 до 0,3 — очень слабая, от 0,3 до 0,5 — умеренная, 0,5–0,7 — средняя, 0,7–0,9 — высокой, 0,9–1,0 — очень высокая). Значимыми считались результаты при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Фитохимический анализ

Изучение электронных спектров водных и водно-спиртовых экстрактов из травы видов астрагалов (Рис. 1) показало наличие двух полос поглощения с максимумами при 270 и 330 нм, характерные для флавоноидов. При добавлении 5% раствора алюминия (III) хлорида наблюдали батохромный сдвиг в длинноволновую область приблизительно на 70 нм, а в условиях дифференциальной спектрофотометрии максимум поглощения длинноволновой полосы регистрировали в диапазоне 402–409 нм (Рис. 2). В качестве стандартного образца был выбран рутин ( $\lambda_{\text{max}} = 410 \pm 0,2$  нм).

Результаты определения содержания флавоноидов в пересчёте на рутин представлены в таблице 2.

Установлено, что содержание флавоноидов в водно-спиртовом экстракте из травы астрагала яйцеплодного (10,34±0,05%) выше, чем в водно-спиртовом экстракте из травы астрагала изменчивого (9,31±0,07%). Сумма флавоноидов в водном экстракте астрагала яйцеплодного (1,06±0,05%) в 2 раза меньше, чем в водном экстракте астрагала изменчивого (2,54±0,04%).

### Антидепрессивная активность

Результаты исследования антидепрессивной активности в течение 21 дня эксперимента представлены в таблицах 3–6.

У животных в группе, получавших амитриптилин (10 мг/кг), на протяжении 21 суток эксперимента (2 группа) наблюдался выраженный антидепрессивный эффект. Время сохранения активности было больше, чем у мышей в группе контроля: 1 сутки на 98,5% ( $p=0,02$ ) (см. табл. 3), 8 сутки — на 105,9% ( $p=0,004$ ) (см. табл. 4), 15 сутки — на 91,6% ( $p=0,004$ ) (см. табл. 5), 21 сутки — на 139,1% ( $p=0,011$ ) (см. табл. 6), а продолжительность иммобилизации была меньше: 1 сутки на 59,4% ( $p=0,025$ ) (см. табл. 3), 8 сутки — на 93,2% ( $p=0,004$ ) (см. табл. 4), 15 сутки — на 78,5% ( $p=0,004$ ) (см. табл. 5), 21 сутки — на 80,6% ( $p=0,01$ ) (см. табл. 6). Латентный период первого эпизода иммобилизации не имел статистически значимых отличий от группы контроля ( $p > 0,01$ ).

Таблица 1 — Экспериментальные группы животных в тесте «Подвешивание за хвост»

№ группы	1	2	3	4	5	6
Наименование	Контроль (Вода)	Амитриптилин	Водный экстракт <i>A. varius</i>	Спиртовой экстракт <i>A. varius</i>	Водный экстракт <i>A. testiculatus</i>	Спиртовой экстракт <i>A. testiculatus</i>
Доза, мг/кг	–	10	100	100	100	100
Доза в сутки, мг	–	0,35	3,5	3,5	3,5	3,5

Таблица 2 — Результаты определения содержания флавоноидов в экстрактах из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного в % (P=0,95; n=3)

Наименование экстракта	Среднее значение, $\bar{X}$ (%)	Дисперсия, $S^2$	Стандартное отклонение ( $S_x$ ), SD	Стандартное отклонение среднего результата, $S_{\bar{x}}$	Относительное стандартное отклонение, RSD (%)	Отклонение от среднего значения, $\Delta \bar{X}$ (%)	Относительная ошибка, $\epsilon$ (%)
Водный астрагала изменчивого	2,54	0,001233333	0,03512	0,02028	1,384	0,04	3,44
Водно-спиртовой астрагала изменчивого	9,31	0,001600000	0,04000	0,02309	0,430	0,07	1,07
Водный астрагала яйцеплодного	1,06	0,000400000	0,02000	0,01155	1,887	0,05	4,68
Водно-спиртовой астрагала яйцеплодного	10,34	0,000400000	0,02000	0,01155	0,193	0,05	0,48

Таблица 3 — Тест «Подвешивание за хвост», 1 сутки эксперимента

Группа животных	Показатель								
	Суммарное время сохранения активности, сек			Суммарная длительность инактивности сек			Латентный период первого эпизода иммобилизации, сек		
	Me [Q1; Q3]	$p_1$	$p_2$	Me [Q1; Q3]	$p_1$	$p_2$	Me [Q1; Q3]	$p_1$	$p_2$
Контроль	68,00 [54,75; 75,75]	–	–	112,00 [97,75; 119,75]	–	–	7,00 [4,75; 13,75]	–	–
Амитриптилин, 10 мг/кг	135,00 [103,00; 167,25]	0,02	–	45,50 [14,25; 75,75]	0,02	–	46,00 [26,00; 48,50]	0,13	–
Водный экстракт астрагала изменчивого, 100 мг/кг	113,50 [109,25; 122,25]	0,01	0,33	66,50 [47,25; 70,25]	0,01	0,66	32,50 [16,25; 43,00]	0,13	0,52
Водно-спиртовой экстракт астрагала изменчивого, 100 мг/кг	86,00 [66,00; 101,00]	0,20	0,19	94,00 [53,00; 102,00]	0,20	0,20	25,50 [0,00; 59,25]	0,83	0,66
Водный экстракт астрагала яйцеплодного, 100 мг/кг	99,50 [74,25; 114,75]	0,08	0,28	80,50 [47,75; 93,25]	0,08	0,39	16,50 [8,00; 25,00]	0,39	0,14
Водно-спиртовой экстракт астрагала яйцеплодного, 100 мг/кг	132,00 [113,25; 146,00]	0,01	0,83	48,00 [24,00; 60,25]	0,01	1,0	65,50 [26,00; 92,75]	0,03	0,29

Примечание: значимость различий по критерию Манна-Уитни (при  $p < 0,01$ );  $p_1$  — отличие от контроля;  $p_2$  — отличие от амитриптилина.

Таблица 4 — Тест «Подвешивание за хвост», 8 сутки эксперимента

Группа животных	Показатель								
	Суммарное время сохранения активности, сек			Суммарная длительность инактивности сек			Латентный период первого эпизода иммобилизации, сек		
	Me [Q1; Q3]	$p_1$	$p_2$	Me [Q1; Q3]	$p_1$	$p_2$	Me [Q1; Q3]	$p_1$	$p_2$
Контроль	84,50 [76,25; 89,00]	–	–	95,50 [89,00; 99,25]	–	–	16,00 [9,50; 21,50]	–	–
Амитриптилин, 10 мг/кг	174,50 [136,75; 178,75]	0,003	–	6,50 [0,75; 32,00]	0,004	–	44,00 [27,00; 137,50]	0,14	–
Водный экстракт астрагала изменчивого, 100 мг/кг	98,50 [78,50; 120,50]	0,45	0,02	100,00 [73,75; 177,25]	0,59	0,01	33,50 [21,25; 45,50]	0,1	0,45
Водно-спиртовой экстракт астрагала изменчивого, 100 мг/кг	136,50 [130,00; 144,25]	0,01	0,13	43,50 [27,25; 48,00]	0,01	0,16	11,50 [2,50; 27,25]	0,45	0,29
Водный экстракт астрагала яйцеплодного, 100 мг/кг	117,00 [82,00; 128,50]	0,14	0,03	63,00 [44,50; 80,00]	0,13	0,03	15,50 [6,00; 22,00]	0,75	0,08
Водно-спиртовой экстракт астрагала яйцеплодного, 100 мг/кг	144,00 [112,50; 157,75]	0,01	0,13	36,00 [18,75; 54,50]	0,01	0,14	58,00 [19,75; 72,75]	0,16	0,83

Примечание: значимость различий по критерию Манна-Уитни (при  $p < 0,01$ );  $p_1$  — отличие от контроля;  $p_2$  — отличие от амитриптилина

Таблица 5 — Тест «Подвешивание за хвост», 15 сутки эксперимента

Группа животных	Показатель								
	Суммарное время сохранения активности, сек			Суммарная длительность инактивности сек			Латентный период первого эпизода иммобилизации, сек		
	Me [Q1; Q3]	$p_1$	$p_2$	Me [Q1; Q3]	$p_1$	$p_2$	Me [Q1; Q3]	$p_1$	$p_2$
Контроль	77,50 [72,50; 93,00]	–	–	102,50 [81,75; 104,50]	–	–	16,50 [12,25; 19,25]	–	–
Амитриптилин, 10 мг/кг	148,50 [108,50; 158,50]	0,004	–	22,00 [15,00; 39,50]	0,003	–	23,50 [2,25; 40,75]	1,00	–
Водный экстракт астрагала изменчивого, 100 мг/кг	127,50 [109,50; 144,00]	0,01	0,52	52,50 [30,00; 67,50]	0,01	0,08	38,50 [14,75; 33,75]	0,14	0,68
Водно-спиртовой экстракт астрагала изменчивого, 100 мг/кг	122,50 [101,50; 128,75]	0,01	0,27	57,50 [41,75; 65,50]	0,01	0,06	19,00 [2,75; 37,50]	0,83	0,92
Водный экстракт астрагала яйцеплодного, 100 мг/кг	85,50 [64,00; 109,25]	1,00	0,05	94,50 [66,25; 116,00]	1,00	0,01	5,50 [0,00; 13,25]	0,16	0,28
Водно-спиртовой экстракт астрагала яйцеплодного, 100 мг/кг	131,00 [119,50; 133,50]	0,01	0,39	49,00 [43,50; 53,50]	0,01	0,09	36,50 [24,75; 50,75]	0,01	0,39

Примечание: значимость различий по критерию Манна-Уитни (при  $p < 0,01$ );  $p_1$  — отличие от контроля;  $p_2$  — отличие от амитриптилина.

Таблица 6 — Тест «Подвешивание за хвост», 21 сутки эксперимента

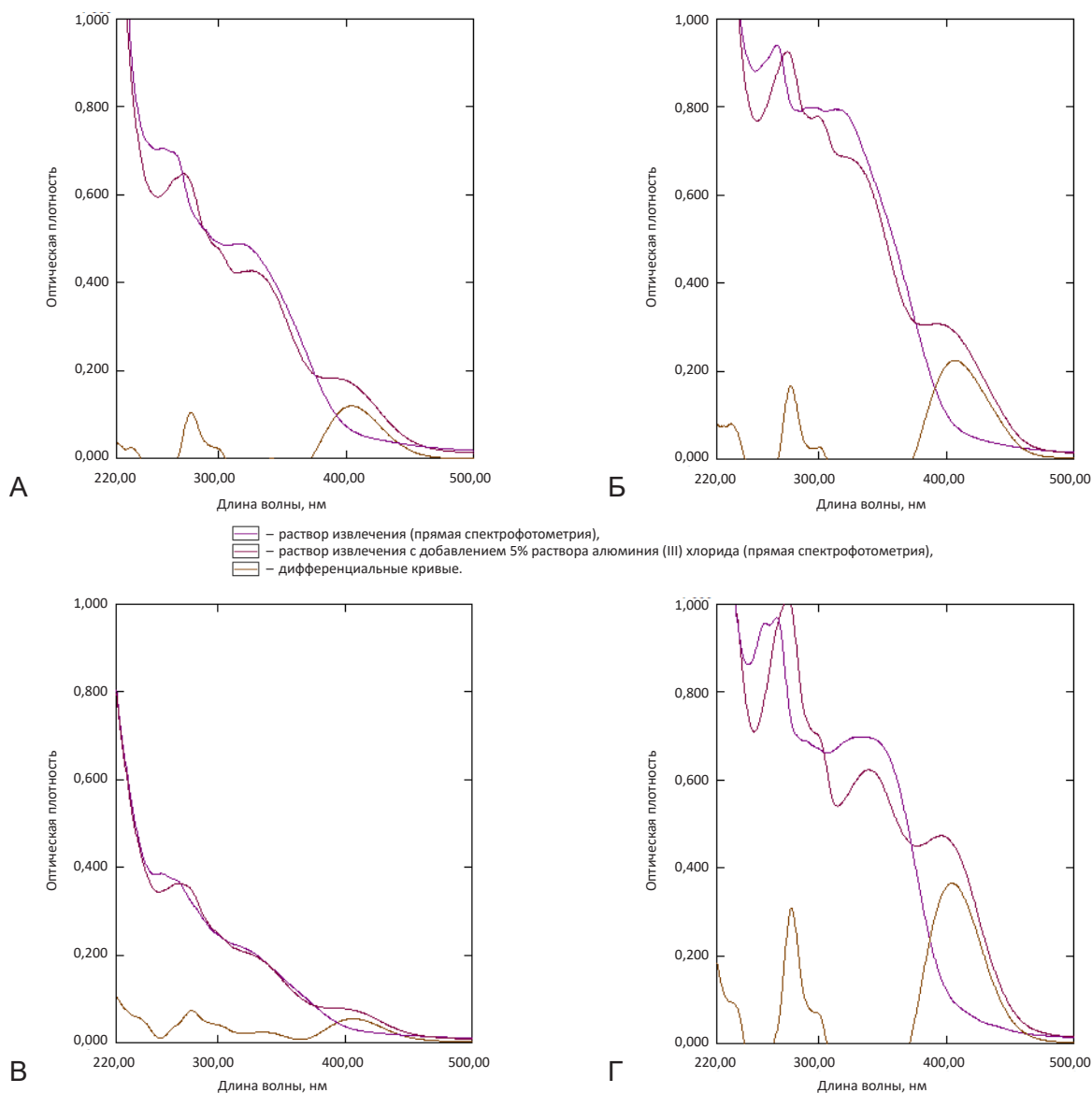
Группа животных	Показатель								
	Суммарное время сохранения активности, сек			Суммарная длительность инактивности сек			Латентный период первого эпизода иммобилизации, сек		
	Me [Q1; Q3]	$p_1$	$p_2$	Me [Q1; Q3]	$p_1$	$p_2$	Me [Q1; Q3]	$p_1$	$p_2$
Контроль	66,50 [51,25; 90,75]	–	–	113,50 [81,25; 124,25]	–	–	11,00 [6,50; 13,25]	–	–
Амитриптилин, 10 мг/кг	159,00 [122,50; 174,00]	0,01	–	22,00 [3,50; 35,00]	0,013	–	19,00 [0,00; 48,00]	0,71	–
Водный экстракт астрагала изменчивого, 100 мг/кг	109,50 [107,00; 118,50]	0,01	0,14	70,5 [48,50; 73,00]	0,01	0,14	30,00 [18,00; 37,50]	0,03	0,80
Водно-спиртовой экстракт астрагала изменчивого, 100 мг/кг	136,50 [126,00; 147,75]	0,01	0,27	43,50 [24,75; 52,00]	0,01	0,33	16,00 [0,00; 39,50]	0,91	1,00
Водный экстракт астрагала яйцеплодного, 100 мг/кг	91,00 [88,75; 101,50]	0,19	0,03	89,00 [57,50; 89,75]	0,19	0,03	5,00 [2,75; 11,50]	0,19	0,80
Водно-спиртовой экстракт астрагала яйцеплодного, 100 мг/кг	143,50 [122,75; 157,75]	0,01	0,46	36,50 [12,75; 49,75]	0,01	0,46	48,50 [26,25; 88,50]	0,02	0,14

Примечание: значимость различий по критерию Манна-Уитни (при  $p < 0,01$ );  $p_1$  — отличие от контроля;  $p_2$  — отличие от амитриптилина.

Таблица 7 — Корреляционная зависимость между содержанием флавоноидов и антидепрессивной активностью водных и водно-спиртовых извлечений из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного

Показатель	Сутки тестирования животных	Группы животных			
		Водный экстракт астрагала изменчивого, 100 мг/кг	Водно-спиртовой экстракт астрагала изменчивого, 100 мг/кг	Водный экстракт астрагала яйцеплодного, 100 мг/кг	Водно-спиртовой экстракт астрагала яйцеплодного, 100 мг/кг
Суммарное время сохранения активности, сек	1-е	$r=0,5^*$	$r=-0,5^*$	$r=-0,5^*$	$r=-0,5^*$
	8-е	$r=-1^*$	$r=0,6^*$	$r=-0,5^*$	$r=0,5^*$
	15-е	$r=-0,5^*$	$r=0,5^*$	$r=-0,5^*$	$r=0,5^*$
	21-е	$r=-0,9^*$	$r=0,6^*$	$r=-0,5^*$	$r=0,5^*$
Суммарная длительность инактивности, сек	1-е	$r=-0,5^*$	$r=0,5^*$	$r=0,5^*$	$r=0,5^*$
	8-е	$r=1,0^*$	$r=0,6^*$	$r=0,5^*$	$r=0,5^*$
	15-е	$r=0,5^*$	$r=0,5^*$	$r=0,5^*$	$r=0,5^*$
	21-е	$r=0,9^*$	$r=0,6^*$	$r=0,5^*$	$r=0,5^*$
Латентный период первого эпизода иммобилизации, сек	1-е	$r=0,5$	$r=0$	$r=-0,5$	$r=-0,5$
	8-е	$r=-0,5$	$r=-0,3$	$r=-1$	$r=-0,5$
	15-е	$r=-0,5$	$r=-1$	$r=-1$	$r=-0,5$
	21-е	$r=-0,5^*$	$r=0,3^*$	$r=0,5^*$	$r=0,5^*$

Примечание: \* —  $p < 0,05$  (коэффициент корреляции Спирмена).



**Рисунок 2 — Электронные спектры извлечений из травы**

Примечание: А — астрагал яйцеплодный, водное; Б — астрагал яйцеплодный, водно-спиртовое; В — астрагал изменчивый, водное; Г — астрагал изменчивый, водно-спиртовое.

У мышей 3 опытной группы, получавших водный экстракт астрагала изменчивого (100 мг/кг), наблюдался антидепрессивный эффект при хроническом введении экстракта. Так на 15 и 21 сутки время сохранения активности ( $p=0,01$ ) и продолжительность периода иммобилизации ( $p=0,01$ ) сопоставимы со значениями 2 опытной группы, получавшей amitriptyline (см. табл. 5, 6). На 1 сутки эксперимента также обнаружен статистически значимый антидепрессивный эффект ( $p=0,01$ ) (см. табл. 3), однако на 8 сутки эксперимента эффект отсутствовал ( $p > 0,01$ ), что требует дополнительных исследований (см. табл. 4). Латентный период первого эпизода иммобилизации также не имел статистически значимых отличий от группы контроля

и группы, получавшей amitriptyline ( $p > 0,01$ ).

У животных 4 опытной группы, получавших водно-спиртовой экстракт астрагала изменчивого (100 мг/кг), обнаружен антидепрессивный эффект после недели приёма экстракта. На 8, 15 и 21 сутки эксперимента время сохранения активности ( $p=0,01$ ) и суммарная длительность не активности ( $p=0,01$ ) были сопоставимы с группой, получавшей amitriptyline (табл. 4–6). На 1 сутки тестирования показатели статистически не отличались от значений в контрольной группе ( $p=0,02$ ) (см. табл. 3). Латентный период первого эпизода иммобилизации также не имел статистически значимых отличий от группы контроля и группы, получавшей amitriptyline ( $p > 0,01$ ).

У животных 5 опытной группы, получавшей

водный экстракт астрагала яйцеплодного (100 мг/кг), на протяжении всего эксперимента отсутствовал антидепрессивный эффект ( $p > 0,01$ ).

У животных 6 опытной группы, получавшей спиртовой экстракт астрагала яйцеплодного (100 мг/кг), обнаружен выраженный антидепрессивный эффект как после однократного введения, так и на протяжении всего времени эксперимента. С 1 суток эксперимента время сохранения активности и продолжительность периода иммобилизации сопоставимы с показателями животных группы контроля. На 1 сутки время сохранения активности было выше, чем в контрольной группе на 49,5% ( $p=0,01$ ), инактивности меньше в 2,3 раза ( $p=0,01$ ) (см. табл. 3). На 8 сутки активность превышала контроль на 41,7% ( $p=0,01$ ), время инактивности уменьшилось на 62,2% ( $p=0,01$ ) (см. табл. 4). На 15 сутки животные сохраняли активность на 40,9% ( $p=0,011$ ) по сравнению с контролем (см. табл. 5). На 21 сутки активность опытной группы была выше таковой у группы контроля в 2,2 раза ( $p=0,01$ ), показатели времени инактивности меньше на 67,9% ( $p=0,01$ ) (см. табл. 6). Латентный период первого эпизода иммобилизации на 1, 8 и 21 сутки не имел статистически значимых отличий от группы контроля и группы получавшей амитриптилин ( $p > 0,01$ ) (см. табл. 3, 4, 6), а на 15 сутки был выше, чем у группы контроля ( $p=0,01$ ) (см. табл. 5).

Для определения зависимости между содержанием флавоноидов и антидепрессивной активностью водных и водно-спиртовых извлечений был проведён корреляционный анализ. У водного экстракта из травы астрагала изменчивого наблюдалась достоверная средняя прямая корреляционная зависимость между содержанием флавоноидов и суммарным временем сохранения активности на 1 сутки эксперимента ( $r=0,5$ ), а на 8, 15 и 21 сутки эксперимента зависимость не выявлена. Зависимость между содержанием флавоноидов и суммарной длительностью инактивности на 8 сутки очень высокая ( $r=1$ ), на 15 суток — средняя ( $r=0,5$ ), на 21 сутки — высокая (табл. 7).

У водного экстракта из травы астрагала яйцеплодного отсутствовала связь между суммарным содержанием флавоноидов и суммарным временем сохранения активности, однако имелась достоверная средняя корреляционная зависимость между суммарным содержанием флавоноидов и суммарной длительностью инактивности на 1, 8, 15 и 21 сутки эксперимента ( $r=0,5$ ).

У водно-спиртовых экстрактов из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного наблюдалась прямая достоверная корреляционная зависимость между содержанием флавоноидов

и суммарным временем сохранения активности на 8, 15 и 21 сутки эксперимента и прямая достоверная средняя корреляционная зависимость между суммарным содержанием флавоноидов и суммарной длительностью инактивности на 1, 8, 15 и 21 сутки эксперимента (см. табл. 7).

Корреляционная зависимость между содержанием флавоноидов и латентным периодом первого эпизода иммобилизации почти для всех экстрактов оказалась недостоверной (см. табл. 7).

Анализ полученных данных показал, что спиртовые извлечения из травы астрагала обоих видов проявлял более выраженный антидепрессивный эффект по сравнению с водными извлечениями, что обусловлено содержанием флавоноидов в экстрактах: сумма флавоноидов в спиртовых экстрактах значительно выше, чем в водных экстрактах (см. табл. 2), что подтверждается корреляционными связями.

Водно-спиртовой экстракт астрагала яйцеплодного демонстрировал достоверно аналогичный амитриптилину выраженный эффект ( $p=0,01$ ) как после однократного перорального введения, так и на протяжении всего периода эксперимента (21 день). Спиртовой экстракт астрагала изменчивого не проявлял антидепрессивного эффекта после однократного введения, однако после 1 недели приёма, на 15 и 21 сутки наблюдалось достоверное ( $p=0,01$ ) проявление эффекта у животных.

При однократном введении водного экстракта астрагала изменчивого наблюдался антидепрессивный эффект, который нивелировался после недели введения экстракта. При употреблении экстракта животными в течение 2 нед наблюдалось достоверное ( $p=0,01$ ) проявление активности. Водный экстракт астрагала яйцеплодного как после однократного, так и после хронического перорального введения экстракта животным не показал активности в эксперименте.

Таким образом, наиболее выраженные антидепрессивные свойства обнаружены у водно-спиртового экстракта астрагала яйцеплодного, наименее — у водного экстракта астрагала изменчивого, вовсе отсутствовали — у водного экстракта астрагала яйцеплодного.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данные по исследованию антидепрессивной активности экстрактов из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного получены нами впервые. Сравнение активности экстрактов из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного с экстрактами других видов астрагалов затруднено ввиду различий в условиях проведения экспериментов. В аналогичных условиях нами исследованы экстракты из травы

астрагала шерстистоцветкового, применяющегося в традиционной медицине благодаря его диуретическому и гипотензивному действию. Антидепрессивные свойства водного и водно-спиртового извлечений из травы астрагала шерстистоцветкового не обнаружены [31], что, возможно, обусловлено отсутствием или низким содержанием БАС, способных влиять на ЦНС.

Установлено, что стрессовое воздействие способствует развитию тревожно-депрессивных расстройств, которые необходимо корректировать. Для этих целей широко используются лекарственные препараты, в том числе фитопрепараты, содержащие флавоноиды в своем составе [32, 33].

Флавоноиды — это группа полифенольных соединений, вырабатываемых растениями в качестве вторичных метаболитов. Они часто встречаются в виде гликозилированных или этерифицированных форм, имеют базовый 15-углеродный скелет, состоящий из колец С3 и С6 с одинарной связью, а именно колец А и В, связанных третьим углеродным кольцом [34].

Метаанализ показал, что флавоноиды оказывают общее значимое влияние на депрессию ( $p=0,004$ , коэффициент Хеджа  $g=-0,487$ , 95% доверительный интервал от  $-0,814$  до  $-0,160$ ). Анализ подгрупп показал, что симптомы депрессии значительно снизились, когда доза флавоноидов составляла 50–100 мг в сутки или продолжительность лечения составляла более 8 нед [35].

В патогенезе депрессивного расстройства участвуют различные факторы. «Моноаминовая гипотеза депрессии» — известная теория, объясняющая депрессивное расстройство, которая утверждает, что снижение уровня моноаминергических нейротрансмиттеров в мозге, в частности, серотонина и норадреналина, является основной причиной депрессии. Однако современные данные свидетельствуют об участии нескольких нейронных и гормональных путей в развитии депрессивного расстройства. Другие факторы включают повышенную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), снижение регуляции нейротрофического фактора мозга (BDNF), а также дофаминергической и глутаматергической систем [36].

Многие флавонолы обладают антидепрессивной и анксиолитической активностью, возможно, за счёт увеличения 5-НТ и уменьшения 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) в головном мозге [37]. Кверцетин ингибирует гепатоканцерогенез, опосредованный активными формами кислорода (АФК), путём повышения регуляции ферментативных (каталаза, супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза,

параоксоназа) и неферментативных (общий глутатион) систем антиоксидантной защиты [38]. Астрагалин в эксперименте значительно улучшал поведенческие дефекты в модели хронического непредсказуемого легкого стресса (CUMS), способствовал экспрессии SIRT1 и снизил уровни белка NF-κB p65, NLRP3, расщепленной капазы-1, IL-1β и гасдермина D в гиппокампе [25]. Установлено, что биологические эффекты апигенина (флавонола) связаны с транскрипцией генов, экспрессией белков и уровнями активности ферментов, а также со снижением потери антиоксидантных ферментов в клетках, обработанных стрептозотоцином [39]. Изофлавоны, которые в избытке содержатся в растениях семейства бобовых, в частности, формонетин и коликозин, являются достаточно специфичными для растений рода *Astragalus*, могут улучшать когнитивные функции и облегчать симптомы депрессии [40].

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости более углубленного изучения механизмов антидепрессивного действия биологически активных соединений анализируемых видов астрагалов. Обнаруженный эффект водного извлечения из травы астрагала изменчивого в сочетании с его диуретическим действием [24] может быть рекомендован для коррекции хронических сердечно-сосудистых заболеваний.

### Ограничения исследования

Данное исследование выполнено на мышах-самцах в монодозовом режиме применения анализируемых водных и водно-спиртовых извлечений, а также препарата-сравнения (амитриптилина), в связи с чем в дальнейшем необходимо провести исследование на животных обоего пола, а также расширить диапазон доз с целью установления терапевтической.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования определено содержание флавоноидов в водных и водно-спиртовых экстрактах из травы астрагала изменчивого (2,54% и 9,31% соответственно), и астрагала яйцеплодного (1,06% и 10,34% соответственно). Установлен антидепрессивный эффект водно-спиртового экстракта астрагала яйцеплодного при однократном и хроническом введении в дозе 100 мг/кг в течение 21 дня. Водно-спиртовой экстракт астрагала изменчивого демонстрирует антидепрессивный эффект при хроническом введении с 8 по 21 дни эксперимента. Водный экстракт астрагала изменчивого проявлял антидепрессивный эффект при хроническом пероральном введении с 15 по 21 дни эксперимента, а водный экстракт астрагала яйцеплодного не проявлял антидепрессивной

активности. Антидепрессивный эффект анализируемых экстрактов из травы астрагала изменчивого и астрагала яйцеплодного, вероятно, обусловлен содержанием флавоноидов в их составе, что подтверждается корреляционными связями. Определение механизма действия БАС анализируемых экстрактов требует дальнейших исследований.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России в рамках научного проекта № SSMU-2022-007.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

У.А. Матвиенко — определение концепции, проведение исследования, анализ данных исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи; А.Ю. Каретникова — определение концепции, валидация; Н.А. Дурнова — определение концепции, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ullah A., Mateen A., Khan M.Y.G., Badshah I. Genetic Variations and Warfarin Dosing // Precision Medicine Communications. – 2021. – Vol. 1, No. 01. – P. 71–80. DOI: 10.12345/mmc.001.01.0025
2. Кароматов И.Д., Абдувохидов А.Т. Отечественные лекарственные травы с антидепрессивными свойствами – обзор литературы // Биология и интегративная медицина. – 2018. – № 11. – С. 32–65. EDN: NJWXWO
3. Araydin E.A., Maher A.R., Shanman R., Booth M.S., Miles J.N., Sorbero M.E., Hempel S. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder // Systematic Reviews. – 2016. – Vol. 5, No. 1. – P. 1–25. DOI: 10.1186/s13643-016-0325-2
4. Горева А.В., Чеборака Т.А. Эффективность и безопасность применения стандартизированных экстрактов зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) при депрессии легкой и умеренной степени тяжести // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 153–161. EDN: ZCBOIH
5. El Atrash A., Tousson E., Gad A., Allam S. Hematological and biochemical changes caused by antidepressants amitriptyline induced cardiac toxicity in male rats // Asian Journal of Cardiology Research. – 2019. – Vol. 23. – P. 1–6.
6. Guan Y., Li X., Umetani M., Boini K.M., Li P.L., Zhang, Y. Tricyclic antidepressant amitriptyline inhibits autophagic flux and prevents tube formation in vascular endothelial cells // Basic & clinical pharmacology & toxicology. – 2019. – Т. 124, No. 4. – P. 370–384. DOI: 10.1111/bcpt.13146
7. Березуцкий М.А., Дурнова Н.А., Андропова Т.А., Синичкина О.В. Болезнь Альцгеймера: экспериментальные и клинические исследования нейробиологических эффектов природных фармакологических средств китайской медицины (обзор литературы) // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 2. – С. 273–281. DOI: 10.34922/AE.2020.33.2.008. EDN: UYJYRW
8. Berezutsky M.A., Matvienko U.A., Karetnikova A.Yu., Durnova N.A. Anti-cancer activity of *Astragalus membranaceus* – a review // International Journal of Pharmaceutical Research. – 2021. – Vol. 13, No. 3. – С. 206–215. DOI: 10.31838/ijpr/2021.13.03.003
9. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Морозова Т.В., Правдивцева О.Е., Авдеева Е.В., Куркина А.В., Агапов А.И. Изучение флавоноидов и антидепрессантной активности листьев и жидкого экстракта боярышника полумягкого // Химия растительного сырья. – 2018. – № 4. – С. 105–112. DOI: 10.14258/jcprm.2018043883. EDN: VQQTQQ
10. Ghoshegir S.A., Mazaheri M., Ghannadi A., Feizi A., Babaian M., Tanhaee M., Karimi M., Adibi P. Pimpinella anisum in the treatment of functional dyspepsia: A double-blind, randomized clinical trial // J Res Med Sci. – 2015. – Vol. 20, No. 1. – P. 13–21.
11. Ghoshegir SA, Mazaheri M, Ghannadi A, Feizi A, Konstantinos F, Heun R. The effects of Rhodiola Rosea supplementation on depression, anxiety and mood – A Systematic Review // Global Psychiatry. – 2020. – Vol. 3, No. 1. – P. 72–82. DOI: 10.52095/gpa.2020.1318
12. Si J. Study on genuineness of traditional Chinese medicine cortex *Magnoliae officinalis* // Zhong Yao Cai. – 2000. – Vol. 23, No. 7. – P. 373–375. Chinese
13. Li S., Sun Y., Huang J., Wang B., Gong Y., Fang Y., Guo, Y. Anti-tumor effects and mechanisms of *Astragalus membranaceus* (AM) and its specific immunopotential: status and prospect // J Ethnopharmacol. – 2020. – Vol. 258. – P. 112797. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112797
14. Liu J., Nile S.H., Xu G., Wang Y., Kai G. Systematic exploration of *Astragalus membranaceus* and *Panax ginseng* as immune regulators: insights from the comparative biological and computational analysis // Phytomedicine. – 2021. – Vol. 86. – P. 153077. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.153077.

- Erratum in: *Phytomedicine*. – 2021. – Vol. 91. – P. 153618. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153618. Erratum in: *Phytomedicine*. – 2021. – Vol. 91. – P. 153730. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153730
15. Zang W., Bian H., Huang X., Yin G., Zhang C., Han L., Tang D. Traditional Chinese medicine (TCM) *Astragalus membranaceus* and *Curcuma wenyujin* promote vascular normalization in tumor-derived endothelial cells of human hepatocellular carcinoma // *Anticancer Research*. – 2019. – Vol. 39, No. 6. – P. 2739–2747. DOI: 10.21873/anticancer.13400
  16. Li J., Xu L., Sang R., Yu Y., Ge B., Zhang X. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of total flavonoids of *Astragalus* by regulating NF- $\kappa$ B and MAPK signalling pathways in RAW 264.7 macrophages // *Pharmazie*. – 2018. – Vol. 73, No. 10. – P. 589–593. DOI: 10.1691/ph.2018.8633
  17. Shkondrov A., Krasteva I., Bucar F., Kunert O., Kondeva-Burdina M., Ionkova I. Flavonoids and saponins from two Bulgarian *Astragalus* species and their neuroprotective activity // *Phytochemistry Letters*. – 2018. – Vol. 26. – P. 44–49. DOI: 10.1016/j.phytol.2018.05.015
  18. AbdElkader H.T.A.E., Heba M.A., Omaima A.K., Amina E.E. Anti-anxiety and antidepressant-like effects of astragaloside IV and saponins extracted from *Astragalus spinosus* against the bisphenol A-induced motor and cognitive impairments in a postnatal rat model of schizophrenia // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2021. – Vol. 28, No. 26. – P. 35171–35187. DOI: 10.1007/s11356-021-12927-5
  19. Jalsrai A., Biswas A., Suslov N.I., Martin J.V. Neuropsychopharmacological profile of *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* // *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. – 2019. – Vol. 6, No. 3. – P. 254–262. DOI: 10.1016/j.jtcms.2019.08.002
  20. Смотровева М.А., Сергалиева М.У. Изучение психомодулирующих свойств экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd) в условиях информационного стресса // *Фармация и фармакология*. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 255–268. DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-3-255-268. EDN: XTDQEX
  21. Матвиенко У.А., Ходакова Н.Г., Дурнова Н.А. Скрининг антимикробной активности водных и водно-спиртовых извлечений из травы четырех видов *Astragalus* L. // *Традиционная медицина*. – 2022. – Т. 67, № 1. – С. 51–55. DOI: 10.54296/18186173\_2022\_1\_51. EDN: ХТJTOY
  22. Матвиенко У.А., Дурнова Н.А. Антиоксидантная активность перспективных дикорастущих видов рода астрагал (*Astragalus* L.) // Свободные радикалы, антиоксиданты и старение: сборник материалов IV Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 90-летию юбилею Заслуженного работника высшей школы РФ, доктора биологических наук, профессора Д.Л. Теплого, Астрахань, 11–12 ноября 2021 года. – Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2021. – С. 66–68. EDN: PXWHPS
  23. Матвиенко У.А., Дурнова Н.А. Изучение токсичности настоев и экстрактов из травы *Astragalus varius* и *Astragalus testiculatus* // *Innovations in life sciences: Сборник материалов IV международного симпозиума, Белгород, 25–27 мая 2022 года* / Отв. редактор А.А. Присный. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2022. – С. 265–267. EDN: VRPHUR
  24. Матвиенко У.А., Каретникова А.Ю., Дурнова Н.А. Сравнительная оценка диуретической активности настоев четырех видов рода астрагал (*Astragalus* L.) в эксперименте. Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 200–207. DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1461. EDN: FILELS
  25. Матвиенко У.А., Дурнова Н.А., Полянов А.М., Бобкова Н.В., Раменская Г.В. ВЭЖХ-УФ-анализ гликозидов флавоноидов в траве *Astragalus* (*A. dasyanthus*, *A. varius*, *A. testiculatus*, *A. henningii*), произрастающих на территории Поволжья // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 139–148. DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1623. EDN: BUKHDZ
  26. Tong Yu., Fu H., Xia Ch., Song W., Li Yu., Zhao J., Zhang X., Gao X., Yong J., Liu Q., Yang C., Wang H. Astragaloside exerts antidepressant-like action through SIRT1 signaling modulated NLRP3 inflammasome deactivation // *ACS chemical neuroscience*. – 2020. – Vol. 11, No. 10. – P. 1495–1503. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00156
  27. Джавахян М.А., Токарева М.Г., Фадеев Н.Б., Дул В.Н., Прожогина Ю.Э., Каленикова Е.И. Разработка и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в жидком и сухом экстрактах растительной композиции // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. – 2021. – Т. 32, № 2. – С. 12–22. DOI: 10.34907/JPQAI.2021.26.35.003. EDN: MBTQAU
  28. Сейдахметова Р.Б., Рахимов К.Д., Тутай Д.С., Муханова Т.Т., Жолбарыс А.А., Аманжан Э., Адекенов С.М. Нейротропная активность растительных алкалоидов // *Вестник КазНУ. Серия биологическая*. – 2021. – Т. 88, № 3. – С. 142–153. DOI: 10.26577/eb.2021.v88.i3.14
  29. Каретникова А.Ю., Матвиенко У.А., Савинова Д.А., Деникаева Э.А., Дурнова Н.А. Влияние настоя *Astragalus membranaceus* на обучение крыс в радиальном лабиринте // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 69–78. DOI: 10.22363/2313-0245-2022-26-1-69-78. EDN: EIIVTO
  30. Can A., Dao D.T., Terrillion C.E., Piantadosi S.C., Bhat S., Gould T.D. The tail suspension test // *J Vis Exp*. – 2012. – No. 59. – P. e3769. DOI: 10.3791/3769
  31. Минаева Д.О., Куземо Ю.И., Лазебников С.Д., Матвиенко У.А., Дурнова Н.А. Изучение антидепрессивной активности извлечений астрагала шерстистоцветкового (*Astragalus dasyanthus* Pall.) // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. – 2023. – Т. 13. – № 25. – С. 207–208.
  32. Куркин В.А., Лапина А.С. Обоснование методик качественного и количественного определения флавоноидов в траве видов рода монарда // *Химия растительного сырья*. – 2020. – № 2. – С. 159–169. DOI: 10.14258/jcprm.2020026082. EDN: TMYKAS
  33. Maan G., Sikdar B., Kumar A., Shukla R., Mishra A. Role of Flavonoids in Neurodegenerative Diseases: Limitations and Future Perspectives // *Curr Top Med Chem*. – 2020. – Vol. 20, No. 13. – P. 1169–1194. DOI: 10.2174/1568026620666200416085330

34. Wang T.Y., Li Q., Bi K.S. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate // *Asian J Pharm Sci.* – 2018. – Vol. 13, No. 1. – P. 12–23. DOI: 10.1016/j.ajps.2017.08.004
35. Jia S., Hou Y., Wang D., Zhao X. Flavonoids for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2023. – Vol. 63, No. 27. – P. 8839–8849. DOI: 10.1080/10408398.2022.2057914
36. Behl T., Rana T., Sehgal A., Sharma N., Albarrati A., Albratty M., Makeen H.A., Najmi A., Verma R., Bungau S.G. Exploring the multifocal role of phytoconstituents as antidepressants // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2023. – Vol. 123. – P. 110693. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110693
37. Mendonça C.R., Manhães-de-Castro R., de Santana B.J.R.C., Olegário da Silva L., Toscano A.E., Guzmán-Quevedo O., Galindo L.C.M. Effects of flavonols on emotional behavior and compounds of the serotonergic system: A preclinical systematic review // *Eur J Pharmacol.* – 2022. – Vol. 916. – P. 174697. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174697
38. Ulusoy H.G., Sanlier N. A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2020. – Vol. 60, No. 19. – P. 3290–3303. DOI: 10.1080/10408398.2019.1683810
39. Ahmad A., Kumari P., Ahmad M. Apigenin attenuates edifenphos-induced toxicity by modulating ROS-mediated oxidative stress, mitochondrial dysfunction and caspase signal pathway in rat liver and kidney // *Pestic Biochem Physiol.* – 2019. – Vol. 159. – P. 163–172. DOI: 10.1016/j.pestbp.2019.06.010
40. Cui C, Birru R.L., Snitz B.E., Ihara M., Kakuta C., Lopresti B.J., Aizenstein H.J., Lopez O.L., Mathis C.A., Miyamoto Y., Kuller L.H., Sekikawa A. Effects of soy isoflavones on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutr Rev.* – 2020. – Vol. 78, No. 2. – P. 134–144. DOI: 10.1093/nutrit/nuz050

#### АВТОРЫ

**Матвиенко Ульяна Андреевна** — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1714-9165. E-mail: matvienko.ulia2104@gmail.com

**Каретникова Алена Юрьевна** — клинический ординатор по специальности «Онкология» ФГБУН НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-8043-3142. E-mail: alyona.karetnikova@mail.ru

**Дурнова Наталья Анатольевна** — доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; профессор кафедры фармацевтического естествознания ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0003-4628-9519. E-mail: ndurnova@mail.ru

УДК 547.563.4:544.165:542.06



## Прогноз, антиоксидантная активность *in silico* и целенаправленный синтез азометиновых производных пространственно-затруднённого фенола

Т.В. Цакулова<sup>1,2</sup>, И.П. Кодониди<sup>2</sup>, А.С. Чиряпкин<sup>2</sup>, Ф.Н. Бидарова<sup>1</sup>, М.Т. Кисиева<sup>1</sup>, Л.А. Усманова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

<sup>2</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт –

филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Россия, 357532, г. Пятигорск, пр-т Калинина, д. 11

E-mail: tsakulova7@mail.ru

Получена 27.06.2025

После рецензирования 09.01.2026

Принята к печати 15.03.2026

Проведено молекулярное конструирование и синтез нового ряда биологически активных азометинов, содержащих пространственно-затруднённый фенольный фрагмент. В рамках исследования 8 соединений, для которых оценена антиоксидантная активность в условиях *in vitro*. Для установления механизма действия методом молекулярного докинга выполнено моделирование взаимодействия синтезированных лигандов с активным центром глутатионпероксидазы-4 (GPx-4). Проведённый анализ позволил выявить ключевые структурные особенности, определяющие антиоксидантную эффективность, и установить корреляционную связь между строением молекул и их биологической активностью.

**Цель.** Синтез, компьютерный скрининг и исследование антиоксидантных свойств новых азометинов на основе пространственно-затруднённого фенола, а также установление корреляций «структура–активность».

**Материалы и методы.** Методом конденсации соответствующих кетонов с ароматическими аминами в присутствии каталитических количеств *p*-толуолсульфокислоты был осуществлен синтез нового ряда 2,6-ди-*трет*-бутил-4-[С-алкил-(арил)-(N-фенил)-азометино]фенолов. Структура и чистота полученных соединений подтверждены комплексом физико-химических методов, включая ИК-спектроскопию, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопию и элементный анализ. Для первичной оценки биологической потенции синтезированных соединений проведено компьютерное прогнозирование (*in silico*) их антиоксидантных, антирадикальных и кардиотонических свойств с использованием онлайн-платформы PASS Online. Молекулярное моделирование потенциальной ингибирующей активности в отношении глутатионпероксидазы-4 (GPx-4) человека выполнялось в программе Autodock 4.0. При этом учитывалась конформационная подвижность лигандов, для которых были предварительно определены и заданы оптимальные торсионные углы. Экспериментальное изучение антиоксидантной активности (АОА) проводилось в двух модельных системах: индуцирование перекисного окисления липидов (ПОЛ) в комплексе жирных кислот кукурузного масла под действием УФ-облучения; система Фентона (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Fe<sup>2+</sup>). Для сопоставления эффективности в качестве референтных стандартов были использованы убихинон и бутилированный гидроксилолуол (БГТ, действующее вещество препарата дибулин), представляющий класс экранированных фенолов.

**Результаты.** Спектр биологической активности исследованных соединений предсказан *in silico* с помощью сервиса PASS Online. Согласно прогнозу, все вещества обладают кардиотоническим, мембраностимулирующим и антиоксидантным потенциалом. Наличие АОА и способности захватывать свободные радикалы позволяет отнести данные молекулы к классу антирадикальных агентов. Экспериментальная проверка АОА была проведена в двух модельных системах: на основе фотоокисления (УФ-облучение) комплекса жирных кислот кукурузного масла (система № 1) и на системе Фентона (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Fe<sup>2+</sup>, система № 2). Во всех случаях исследуемые соединения продемонстрировали высокую эффективность, ингибируя ПОЛ на 42–48%. Данный результат существенно превышает активность стандартных антиоксидантов — убихинона (11%) и БГТ (39%) — в аналогичных условиях.

**Заключение.** Результаты молекулярного докинга свидетельствуют о высоком сродстве новых лигандов к белку GP-4, причем расчётная энергия связывания для наиболее перспективных структур сопоставима с таковой для известных эталонов — убихинона, дибулина (гидроксибутилированного толуола) и мексидола. Экспериментальные данные *in vitro* подтвердили выраженную антиоксидантную активность синтезированных соединений. Выделены «лидерные» структуры, превосходящие по эффективности классические антиоксиданты — убихинон и дибулин.

**Для цитирования:** Т.В. Цакулова, И.П. Кодониди, А.С. Чиряпкин, Ф.Н. Бидарова, М.Т. Кисиева, Л.А. Усманова. Прогноз, антиоксидантная активность *in silico* и целенаправленный синтез азометиновых производных пространственно-затруднённого фенола. *Фармация и фармакология*. 2026;14(2):175-188. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-175-188

© Т.В. Цакулова, И.П. Кодониди, А.С. Чиряпкин, Ф.Н. Бидарова, М.Т. Кисиева, Л.А. Усманова, 2026

**For citation:** O. Tsakulova, I.P. Kodonidi, A.S. Chiriapkin, F.N. Bidarova, M.T. Kisieva, L.A. Usmanova. Prediction, *in silico* antioxidant activity, and targeted synthesis of sterically hindered phenol azomethine derivatives. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(2):175-188. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-175-188

**Ключевые слова:** азометины; азометинофенолы; пространственно-затруднённые фенолы; антиоксидантная активность; перекисное окисление липидов; PASS Online

**Список сокращений:** ПЗФ — пространственно-затруднённые фенолы; ТСХ — тонкослойная хроматография; ПОЛ — перекисное окисление липидов; АОА — антиоксидантная активность; УФО — ультрафиолетовое облучение; ФАО — фенольные антиоксиданты; ВСМ — водно-спиртово-масляная смесь; ТХУК — трихлоруксусная кислота; Ра — вероятность проявления активности.

## Prediction, *in silico* antioxidant activity, and targeted synthesis of sterically hindered phenol azomethine derivatives

T.V. Tsakulova<sup>1,2</sup>, I.P. Kodonidi<sup>2</sup>, A.S. Chiriapkin<sup>2</sup>, F.N. Bidarova<sup>1</sup>, M.T. Kisieva<sup>1</sup>, L.A. Usmanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> North Ossetian State Medical Academy,  
40 Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, Russia, 362019

<sup>2</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,  
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: tsakulova7@mail.ru

Received 27 June 2025

After peer review 09 Jan 2026

Accepted 15 March 2026

Molecular design and synthesis of a new series of biologically active azomethines containing a sterically hindered phenolic fragment were carried out. Within the scope of the study, 8 compounds were synthesized, and their antioxidant activity was evaluated under *in vitro* conditions. To establish the mechanism of action, molecular docking was used to model the interaction of the synthesized ligands with the active site of glutathione peroxidase-4 (GPx-4). The conducted analysis revealed key structural features determining antioxidant efficacy and established a correlation between molecular structure and biological activity.

**The aim.** Synthesis, computer screening, and investigation of the antioxidant properties of new azomethines based on sterically hindered phenol, as well as establishing structure–activity relationships.

**Materials and methods.** A new series of 2,6-di-tert-butyl-4-[C-alkyl-(aryl)-(N-phenyl)-azomethine]phenols was synthesized by the condensation of corresponding ketones with aromatic amines in the presence of catalytic amounts of p-toluenesulfonic acid. The structure and purity of the obtained compounds were confirmed by a complex of physicochemical methods, including IR spectroscopy, H NMR spectroscopy, and elemental analysis. For the initial assessment of the biological potency of the synthesized compounds, computer prediction (*in silico*) of their antioxidant, antiradical, and cardiotoxic properties was performed using the online platform PASS Online. Molecular modeling of potential inhibitory activity against human glutathione peroxidase-4 (GPx-4) was carried out using the Autodock 4.0 program. The conformational mobility of the ligands was taken into account, for which optimal torsion angles were previously determined and set. Experimental study of antioxidant activity (AOA) was conducted in two model systems: induction of lipid peroxidation (LPO) in a complex of corn oil fatty acids under UV irradiation; and the Fenton system ( $H_2O_2/Fe^{2+}$ ). To compare efficacy, ubiquinone and bottled hydroxytoluene (BHT, the active substance of the drug dibulin), representing the class of sterically hindered phenols, were used as reference standards.

**Results.** The spectrum of biological activity of the studied compounds was predicted *in silico* using the PASS Online service. As it was expected, all substances have cardiotoxic, membrane-stimulating, and antioxidant potential. The presence of AOA and the ability to scavenge free radicals allows these molecules to be classified as antiradical agents. Experimental verification of AOA was carried out in two model systems: based on photooxidation (UV irradiation) of a complex of fatty acids from corn oil (system No. 1) and on the Fenton system ( $H_2O_2/Fe^{2+}$ , system No. 2). In all the cases, the studied compounds demonstrated high efficacy, inhibiting lipid peroxidation LPO by 42–48%. This result significantly exceeds the activity of standard antioxidants — ubiquinone (11%) and BHT (39%) — in the same conditions.

**Conclusion.** The results of molecular docking indicate a high affinity of the new ligands to the GP-4 protein, with the calculated binding energy for the most promising structures being comparable to that of known standards—ubiquinone, dibulin (hydroxybutylated toluene), and mexidol. *In vitro* experimental data confirmed the pronounced antioxidant activity of the synthesized compounds. “Lead” structures were identified that surpass classical antioxidants—ubiquinone and dibulin — in efficacy.

**Keywords:** azomethines; azomethine phenols; sterically hindered phenols; antioxidant activity; lipid peroxidation; PASS Online

**Abbreviations:** SHPs — sterically hindered phenols; TLC — thin-layer chromatography; LPO — lipid peroxidation; AOA — antioxidant activity; UV irradiation — ultraviolet irradiation; PhAs — phenolic antioxidants; WSOM — water, alcohol and oil mixture; TCA — trichloroacetic acid; Pa — probability of activity manifestation.

## ВВЕДЕНИЕ

Современный взгляд на роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) свидетельствует о том, что дисбаланс в этом процессе служит ключевым патогенетическим звеном множества патологий, особенно болезней сердечно-сосудистой системы. В частности, современные исследования позволили сформировать концепцию, согласно которой ПОЛ вносит значимый вклад в развитие венозных тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с сердечной недостаточностью. Основой для этого является окислительный стресс, характеризующийся избыточной генерацией активных форм кислорода, что в итоге повышает тромбогенный потенциал крови [1–3].

В контексте разработки новых лекарственных препаратов одной из актуальных стратегий фармацевтической науки является создание молекул комбинированного действия, способных одновременно влиять на несколько биологических мишеней. Такой полифармакологический эффект достигается путём рационального конструирования «гибридных» соединений–лидеров, в структуру которых интегрированы фармакофорные фрагменты так называемых «привилегированных молекул» [4–6]. Перспективным химическим классом для подобного дизайна являются азометины, рассматриваемые как основа для антиагрегантных препаратов, направленных против тромбозов [7–9]. Синергический эффект, объединяющий антиоксидантное и антирадикальное действие, можно усилить, включив в молекулярный остов азометинов «ловушку» свободных радикалов — структурный элемент пространственно-затруднённого фенола (ПЗФ) [10, 11].

Среди полифункциональных фенольных антиоксидантов (ФАО) наиболее глубоко изучены и применяются производные 4-метил-2,6-диизоборнилфенола, демонстрирующие антитромбоцитарную и антитромбогенную активность [12]. Однако ассортимент подобных полифункциональных соединений на рынке крайне ограничен, что связано со следующими основными проблемами:

— многостадийность известных методологий получения синтетических соединений, экономические затраты и плохая адаптированность для масштабирования в промышленных условиях.

— отсутствие систематизированных знаний и данных о связи химического строения полифункциональных ФАО с их антиоксидантной эффективностью («структура-активность») затрудняет целенаправленный синтез соединений, превосходящих существующие аналоги.

Таким образом, насущной задачей становится целенаправленный поиск и изучение новых высокоэффективных и безопасных соединений,

сочетающих свойства антиоксидантов, антирадикальных и антитромбогенных агентов. Перспективным направлением в этой области является исследование ряда азометинов, содержащих фрагмент стерически затруднённого фенола, с последующей оценкой их антиоксидантного потенциала в условиях *in vitro*.

**ЦЕЛЬ.** Синтез новых азометиновых производных пространственно-затруднённого фенола, прогнозирование *in silico* соединений с оптимальными фармакометрическими параметрами, изучение антиоксидантной активности *in vitro* и выявление закономерностей взаимосвязи «структура–активность».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Прогнозирование

Структурные формулы моделируемых соединений были построены в программе BIOVIA Draw 17.2. Компьютерный анализ биологической активности виртуальных соединений осуществлялся программой PASS, основанной на анализе структурных дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей известных веществ. Полученные результаты оформлены в виде перечня биологической активности с расчётными значениями вероятности проявления (Pa) каждого конструированного вещества [13].

Молекулярный докинг проводился в свободно распространяемой программе Autodock 4.0 [14]. Молекулярное моделирование осуществлялось с учётом конформационной подвижности лигандов, торсионные углы которых были установлены и заданы в данной программе. Заряды всех атомов моделируемой системы рассчитаны алгоритмом Гастейгера (Gasteigeralgorithm). В программе был задан поиск 200 энергетически выгодных конформаций образования молекулярного комплекса изучаемых соединений с белковой мишенью с использованием ламарковской скоринговой функции подсчёта энергии взаимодействия (Lamarckian GA 4.2). Расстояние между точками сетки составляло 0,364 Å. Трёхмерную модель фермента для вычислительных экспериментов выбирали из базы данных виртуальных структур RCSB Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) [15].

Виртуальные структуры моделируемых соединений были построены в программе HyperChem 8.0.4, а затем геометрически оптимизированы методом AbInitio с базовым набором STO-3G [16].

Преобразование формата .hin в .pdb, необходимого для молекулярного моделирования, выполнено в программе Open Babel 2.4.1 [17].

В качестве мишени для осуществления прогнозирования ингибирующей активности соединений в отношении глутатионпероксидазы-4 (ГП-4) использована виртуальная модель человеческого фермента с идентификационным номером 6HKQ, в структуре которой находится ингибитор данного фермента — ML162 ((2~{S})-2-[2-хлоранилэтанойл-(3-хлоранил-4-метоксифенил)амино]-{N}-(2-фенилэтил)-2-тиофенилэтанамид) [18–20]. Областью вычислительного эксперимента является куб, центр которого находится по следующим координатам:  $x=-22,487$ ,  $y=9,200$ ,  $z=2,438$ . Количество точек в измерениях по осям  $x$  и  $y$  равно 40, по оси  $z$  — 26.

#### Анализ

Определение температуры плавления проводили на приборе ПТП (М) ТУ 92–891 (Россия). ИК-спектры регистрировали на приборе ИК фурье-спектрометре ФСМ 1201 (ООО «Инфраспек», Россия) в таблетке безводного калия бромида, спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР — на приборе Bruker (Германия) с рабочей частотой 400 МГц в растворах ДМСО- $d_6$  или дейтерированного хлороформа ( $\text{CDCl}_3$ ) с использованием растворителя в качестве внутреннего стандарта. Прохождение реакции контролировали тонкослойной хроматографией с использованием пластинок «Sorbfil». В качестве подвижной фазы использовали хроматографическую систему  $n$ -бутанол–уксусная кислота–вода (4:1:2). Пятна веществ детектировали в УФ-свете. Элементный анализ был выполнен на CHNSO-анализаторе Flash EA 1112 (Thermo Scientific, США).

#### Синтез

Общая методика получения производных **2,6-ди-*трет*-бутил-4-[С-алкил-(арил)-(N-фенил)-азометино]-фенола**. К раствору, содержащему эквимольные количества (0,01 моль) соответствующих 1-(3,5-*ди-трет*-бутил-4-гидроксифенил)-алкил-(арил)-кетона и первичного ароматического амина в 50 мл безводного толуола, прибавляли каталитическое количество  $p$ -толуолсульфонокислоты, кипятили 4 ч, охлаждали, выпавший осадок промывали петролейным эфиром, сушили, кристаллизовали из водного метанола.

**4-[N-(4-бромфенил)-С-метил-азометино]-2,6-ди-*трет*-бутил-фенол (3a)**. Продукт реакции — мелкокристаллическое бежевое вещество без запаха. Выход — 76%. Тпл.=145–147°C (перекристаллизация из метанола). ИК-спектр (в таблетке калия бромида): 3560 (ОН), 3052 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 2851 (t-Bu), 1663 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.35, 1.46 (2s, по 1H, C (3) *трет*-Bu, C(5) *трет*-Bu,  $J=4.91$ ); 5.72 (s, 1H, C(4) ОН,  $J=4.83$ ); 7.61 (s, 2H, Ar,  $J=10.05$ ); 7.40, 7.43 (2d, по 1H, H (5, 6),  $J=5.14$ ,  $J=5.17$ ). Данные элементного анализа (%) для

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrNO}$  (402.34): Вычислено: С, 65.67; Н, 7.01; Br, 19.86; N, 3.48; O, 3.98. Найдено: С, 65.81; Н, 7.06; Br, 20.10; N, 3.53; O, 4.05.

**4-[N-(2-аминофенил)-С-этил-азометино]-2,6-ди-*трет*-бутил-фенол (3b)**. Выход — 74%. Тпл.=132–134°C (перекристаллизация из метанола). ИК-спектр (в таблетке калия бромида): 3562 (ОН), 3044 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 2847 (t-Bu), 1662 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.38, 1.48 (2s, по 1H, C (3) *трет*-Bu, C(5) *трет*-Bu,  $J=4.92$ ); 5.78 (s, 1H, C(4) ОН,  $J=4.90$ ); 7.58 (s, 2H, Ar,  $J=10.02$ ); 7.42, 7.44 (2d, по 1H, H (5, 6),  $J=5.10$ ,  $J=5.16$ ). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$  (352.48): Вычислено: С, 78.36; Н, 9.15; N, 7.95; O, 4.54. Найдено: С, 78.81; Н, 9.22; N, 8.02; O, 4.05.

**2,6-ди-*трет*-бутил-4-[С-метил-N-(*p*-толил)-азометино]-фенол (3c)**. Выход — 80%. Тпл. 142–144°C (перекристаллизация из метанола). ИК-спектр (в таблетке калия бромида): 3600 (ОН), 3050 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 2865 (t-Bu), 1663 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.36, 1.42 (2s, по 1H, C (3) *трет*-Bu, C(5) *трет*-Bu,  $J=4.88$ ); 5.80 (s, 1H, C(4) ОН,  $J=4.91$ ); 7.65 (s, 2H, Ar,  $J=10.02$ ); 7.40, 7.48 (2d, по 1H, H (5, 6),  $J=5.14$ ,  $J=5.16$ ). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}$  (337.47): Вычислено: С, 81.85; Н, 9.26; N, 4.15; O, 4.74. Найдено: С, 81.74; Н, 9.18; N, 3.98; O, 4.05.

**N-[4-[1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-этилденамино]-фенил]-ацетамид (3d)**. Выход — 80%. Тпл.=147–149°C (перекристаллизация из метанола). ИК-спектр (в таблетке калия бромида): 3600 (ОН), 3050 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 2865 (t-Bu), 1663 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.40, 1.46 (2s, по 1H, C (3) *трет*-Bu, C(5) *трет*-Bu,  $J=4.90$ ); 5.72 (s, 1H); (s, 1H, C(4) ОН,  $J=4.82$ ); 7.62 (s, 2H, Ar,  $J=10.05$ ); 7.44, 7.49 (2d, по 1H, H (5, 6),  $J=5.17$ ,  $J=5.12$ ). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$  (380.49): Вычислено: С, 75.75; Н, 8.48; N, 7.36; O, 8.41. Найдено: С, 78.81; Н, 8.18; N, 7.88; O, 8.05.

**1-[4-[1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-этилденамино]-фенил]-этанон (3e)**. Выход — 78%. Тпл.=100–102°C (перекристаллизация из метанола). ИК-спектр (в таблетке KBr): 3600 (ОН), 3050 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 2865 (t-Bu), 1663 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.38, 1.48 (2s, по 1H, C (3) *трет*-Bu, C(5) *трет*-Bu,  $J=4.94$ ); 5.74 (s, 1H, C(4) ОН,  $J=4.88$ ); 7.63 (s, 2H, Ar,  $J=10.02$ ); 7.38, 7.42 (2d, по 1H, H (5, 6),  $J=5.15$ ,  $J=5.10$ ). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2$  (365.48): Вычислено: С, 78.86; Н, 8.55; N, 3.83; O, 8.76. Найдено: С, 78.92; Н, 8.18; N, 3.72; O, 8.05;

**2,6-ди-*трет*-бутил-4-[С-(4-хлорфенил)-N-фенилазометино]-фенол (3f)**. Выход — 72%. Тпл.=185–187°C (перекристаллизация из метанола). ИК-спектр (в таблетке калия бромида): 3600 (ОН), 3050 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 2865 (t-Bu), 1663 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.34, 1.42 (2s, 2H,

C(3,5)-*трет*-Bu, J=4.90); 5.80 (s, 1H, C(4) OH, J=4.92); 7.61 (s, 2H, Ar, J=10.00); 7.40, 7.48 (2d, по 1H, H (5, 6), J=5.14, J=5.09). Данные элементного анализа (%) для C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>2</sub> (419.95): Вычислено: C, 77.21; H, 7.20; Cl, 8.55; N, 3.34; O, 3.81. Найдено: C, 77.92; H, 7.55; Cl, 8.19; N, 3.72; O, 8.014;

**N-[4-[1-(3,5-*ди-трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-пропилиденамино]-фенил]-ацетамид (3g).** Выход — 76%. Тпл.=128–130°C (перекристаллизация из метанола). ИК-спектр (в таблетке KBr): 3600 (OH), 3050 (CH<sub>аром</sub>), 2865 (t-Bu), 1663 (C=N) см<sup>-1</sup>. Спектр<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.40, 1.52 (2s, по 1H, C (3) *трет*-Bu, C(5) *трет*-Bu, J=4.94); 5.74 (s, 1H, C(4) OH, J=4.86); 7.60 (s, 2H, Ar, J=10.04); 7.42, 7.48 (2d, по 1H, H (5, 6), J=5.18, J=5.14). Данные элементного анализа (%) для C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (394.52): Вычислено: C, 76.21; H, 8.69; N, 7.10; O, 8.11. Найдено: C, 76.92; H, 8.55; N, 7.21; O, 8.17;

**2,6-*ди-трет*-бутил-4-[C-метил-N-(4-нитрофенил)-азометино]-фенол (3h).** Выход — 80%. Тпл.=132–134°C (перекристаллизация из метанола). ИК-спектр (в таблетке калия бромида): 3600 (OH), 3050 (CH<sub>аром</sub>), 2865 (t-Bu), 1663 (C=N) см<sup>-1</sup>, 1520 (ν<sup>ас</sup> NO<sub>2</sub>), 1360 (ν<sup>с</sup> NO<sub>2</sub>). Спектр<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.38, 1.45 (2s, по 1H, C (3) *трет*-Bu, C(5) *трет*-Bu, J=4.91); 5.78 (s, 1H, C(4) OH, J=4.80); 7.63 (s, 2H, Ar, J=10.02); 7.40, 7.48 (2d, по 1H, H (5, 6), J=5.15, J=5.10). Данные элементного анализа (%) для C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (383.47): Вычислено: C, 72.03; H, 8.15; N, 7.30; O, 12.52. Найдено: C, 72.44; H, 8.05; N, 7.52; O, 12.36.

### **In vitro** изучение антиоксидантной активности соединений 3a–3h

Антиоксидантные свойства синтезированных азометинофенолов оценивали в модельных системах на основе кукурузного масла, содержащего комплекс насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Окисление липидов инициировали как физическим (ультрафиолетовое облучение, УФО), так и химическим способом, используя систему Фентона (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Fe<sup>2+</sup>) в качестве генератора свободных радикалов. Данный протокол ранее был успешно апробирован в наших исследованиях бензимидазольных производных, содержащих экранированный фенольный фрагмент [21]. Для количественной оценки полученных результатов антирадикальную активность соединений сравнивали с действием референсных антиоксидантов — убихинона («Biologische Heilmittel Hee», Германия) и бутилированного гидрокситолуола (БГТ, 99,0%, «CDH», Индия) — представителя класса экранированных фенолов, используемого в препарате «Дибулин». Антиоксидантная активность убихинона во всех экспериментальных условиях была принята за эталонную (100%, или 1.0 убихиноновая единица).

### **Общая методика определения антиоксидантной активности in vitro производных 2,6-ди-трет-бутил-4-[C-алкил-(арил)-(N-фенил)-азометино]-фенолов 3a–3h**

Для исследования антиоксидантной активности (АОА) соединений (3a–3h) использовали модель окисления, индуцированного системой Фентона. Каждое исследуемое соединение предварительно растворяли до концентрации 10%. Модельную липофильную среду готовили в виде водно-спиртово-масляной эмульсии: к 3 мл этанола добавляли 800 мкл масла, интенсивно встряхивали и доводили дистиллированной водой до метки в мерной колбе объёмом 100 мл. Инкубационную смесь формировали в центрифужных пробирках, объединяя 2 мл приготовленной эмульсии, 100 мкл раствора анализируемого вещества, 200 мкл 10% раствора железа (II) сульфата (FeSO<sub>4</sub>) и 10 мкл 3% перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) для генерации гидроксильных радикалов. Реакцию проводили в термостате при 37°C в течение 60 мин. В контрольном эксперименте исследуемое вещество было заменено эквивалентным объёмом дистиллированной воды. После инкубации добавляли 1 мл 28% трихлоруксусной кислоты (ТХУК) и центрифугировали 10 мин при 600 об/мин. Содержание продуктов ПОЛ оценивали по реакции с тиобарбитуровой кислотой. К 2 мл супернатанта добавляли 1 мл 1% раствора ТБК и прогревали смесь 15 мин на кипящей водяной бане. После охлаждения оптическую плотность регистрировали на спектрофотометре СФ-46 (ОАО «ЛОМО», Россия). Для дифференциальной оценки стадий ПОЛ измерения проводили при 450 нм (диеновые конъюгаты) и 532 нм (малоновый диальдегид). Контролем служила инкубационная среда без добавления исследуемых веществ. Процент ингибирования процесса ПОЛ вычисляли по формуле:

$$ING\% = 100 - \left( \frac{I_0}{I_k} \times 100 \right),$$

где: I<sub>0</sub> — оптическая плотность исследуемого образца; I<sub>k</sub> — оптическая плотность пробы положительного контроля.

АОА выражали в убихиноновых единицах (Q – ed) по формуле:

$$AOA(Q - ed) = \% \Delta ING_i - \% \Delta ING_Q,$$

где: % ΔING<sub>i</sub> — процент уменьшения образования в тест-системе продуктов, реагирующих с ТБК, в присутствии тестируемого синтетического образца; %ΔING<sub>Q</sub> — процент уменьшения образования в тест-системе продуктов, реагирующих с ТБК, в присутствии убихинона.

Для сравнения изучена АОА типичных антиоксидантов — убихинона и бутилированного

гидрокситолуола. Готовили 1% раствор субстанции бутилированного гидрокситолуола, отбирали 100 мкл, добавляли в описанную выше тест-систему и инкубировали в стандартных условиях; убихинон — в описанную выше тест-систему добавляли 100 мкл рабочего раствора препарата, приготовленного растворением 1 капсулы убихинона в 10 мл дистиллированной воды, и инкубировали в стандартных условиях.

### Статистическая обработка

Статистический анализ результатов проводили с применением пакетов компьютерных программ: «Microsoft Excel 2010» (Microsoft Office, США) и «Statistica 10» (Statsoft, США) с применением парного t-критерия Стьюдента. Для оценки корреляционных взаимосвязей отдельных изучаемых параметров использовали метод Пирсона.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Производные 2,6-ди-*трет*-бутил-4-[С-алкил-(арил)-(N-фенил)-азометино]-фенолов **3a–3h** синтезировали кипячением эквимольных количеств соответствующих замещённых 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-алкил-(арил)-кетон и первичных ароматических аминов в безводном толуоле в присутствии каталитических количеств *п*-толуолсульфокислоты в течение 4 ч (Рис. 1).

Строение 2,6-ди-*трет*-бутил-4-[С-алкил-(арил)-(N-фенил)-азометино]-фенолов подтверждено методами ИК-спектроскопии, <sup>1</sup>H-ЯМР и элементным анализом. Во всех соединениях имеются характеристические полосы валентных колебаний неассоциированной ( $\nu$  3600 см<sup>-1</sup>) и ассоциированной ( $\nu$  3400 см<sup>-1</sup>) групп О-Н, полосы валентных колебаний С-Н связей ароматического кольца ( $\nu$  3000–3050 см<sup>-1</sup>), полосы валентных ассиметричных и симметричных колебаний С-Н связей трет-бутильных групп ( $\nu$  3000–2850 см<sup>-1</sup>), полосы валентных колебаний >C=N- связи ( $\nu$  1663 см<sup>-1</sup>). Показательными в ИК-спектре соединения **3h** являются интенсивные полосы поглощения в области 1520–1526 см<sup>-1</sup> и 1330–1360 см<sup>-1</sup>, отнесённые к ассиметричным  $\nu_{NO_2}^{as}$  и симметричным  $\nu_{NO_2}^s$  валентным колебаниям нитрогруппы.

В <sup>1</sup>H ЯМР спектрах полученных соединений **3a–3h** имеются два синглета протонов трет-бутильных групп, которые обнаруживают магнитную неэквивалентность, химические сдвиги для этих протонов наблюдаются в пределах от 1,34–1,42 и 1,45–1,52 м.д.

Синглет (s) с химическими сдвигами в пределах 5,72–5,80 м.д. одному протону гидроксильной группы.

Сигнал ароматических протонов фенольного фрагмента молекулы (положения 3,5) имеет химический сдвиг 7,61–7,65 м.д. и интенсивность

в пределах 10,01–10,05, что соответствует двум протонам.

Ароматические протоны ароматического кольца (положения 5, 6) из-за спин-спинового взаимодействия дают два дублета с химическими сдвигами в пределах от 7,38–7,40 и 7,43–7,49 м.д.

Сведения о некоторых физико-химических параметрах соединений **3a–3h** представлены в таблице 1.

Для оценки перспективности синтеза новых производных 2,6-ди-*трет*-бутил-4-[С-алкил-(арил)-(N-фенил)-азометино]-фенолов **3a–3h** проведено *in silico* прогнозирование спектра вероятных видов их фармакологических свойств с использованием онлайн-сервиса PASS Online. Перечень вероятных видов биологической активности с указанием вероятности их наличия (P<sub>a</sub>) и отсутствия (P<sub>i</sub>) в долях единицы представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ прогнозируемых данных для ароматических производных оснований Шиффа, содержащих фрагмент экранированного фенола, указывает на их потенциально высокую фармакологическую активность. Представители этого ряда, согласно предсказаниям, могут проявлять кардиотонический эффект и способность к стабилизации клеточных мембран. Кроме того, ожидаемое усиление экспрессии фермента CYP2J2 может опосредовать кардиопротекцию через активацию митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (mitoKATP) [22, 23], принося физиологическую пользу за счёт изменения выработки активных форм кислорода.

Результаты вычислительного моделирования свидетельствуют о том, что ряд изученных азометиновых производных демонстрирует потенциальную активность в отношении мишени ГП-4. Наибольшую устойчивость образует молекулярный комплекс с соединением **3h**, энергия образования которого составляет -6,60 ккал/моль, что указывает на его высокий аффинитет (табл. 3). Соединения **3f** и **3a** также могут проявлять выраженный ингибирующий эффект. Ключевой структурной особенностью, общей для активных лигандов (**3a**, **3f**, **3h**), является присутствие сильных электроноакцепторных групп — атомов брома, хлора и нитрогруппы.

Таким образом, можно сделать вывод, что введение электроноакцепторных заместителей в структуру азометинов существенно увеличивает их способность к связыванию с активным центром ГП-4 [24]. Убихинон, гидроксibuтилированный толуол и мексидол обладают значительно меньшим сродством к сайту связывания ГП-4. Известно [25], что мексидол, проявляет выраженную антиоксидантную активность, в том числе за счёт активации эндогенных антиоксидантных ферментов. Проведённое компьютерное моделирование позволяет предположить, что

энергия связывания исследуемых лигандов с ферментом ГП-4 будет сопоставима по эффективности с эталонными соединениями: убихиноном, гидроксibuтилированным толуолом и самим мексидолом. Молекулярный докинг выявил ключевые аминокислотные остатки активного центра фермента, участвующие во взаимодействии с виртуальными лигандами: Gln 45, Sec 46, Gly 47, Lys 48, Gln 81, Trp 136, Asn 137 и Phe 138. Анализ характера связей показал, что: соединения **3d** и **3g** образуют водородные связи через карбонильные группы с остатком Asn 137. Лиганд **3e** формирует аналогичную водородную связь с остатком Gly 47. Для веществ **3f** и **3h** характерно образование водородной связи между азотом азометиновой группы и аминокислотой Trp 136 (см. табл. 3).

Предварительный этап прогнозирования позволяет оценить целесообразность, как дальнейшего молекулярного конструирования, так и препаративных исследований по синтезу высокоэффективных и безопасных субстанций лекарственных препаратов среди производных данного ряда.

#### Исследование антиоксидантной активности производных (**3a–h**) в тест-системе с ультрафиолетовым облучением

На первом этапе работы проводили скрининг АОА синтезированных азометинов, содержащих фрагмент стерически затруднённого фенола. Исследование выполнено в модельной тест-системе на основе комплекса насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. ПОЛ инициировали ультрафиолетовым облучением (УФО) в присутствии ионов  $Fe^{2+}$  в оптимальной биологической концентрации ( $1,0 \times 10^{-3}$  моль/л). Наибольший антиоксидантный эффект, выраженный в убихиновых единицах (Q-ед), продемонстрировали соединения **3a**, **3c**, **3e** и **3h**. Статистически обработанные данные представлены в таблице 4.

Детальный анализ показал, что производные **3a**, **3c** и **3h** ингибируют свободнорадикальные процессы на 44–48%, превосходя по активности референтное соединение — гидроксibuтилированный толуол (ингибирование 39%). Для остальных соединений ряда (**3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**) уровень ингибирования составил 28–37%. Наименьшая АОА характерна для образцов **3d** и **3g**, что, вероятно, связано со стерическими препятствиями, создаваемыми объемной ацетамидной группой в фенильном фрагменте, сопряжённой с азометиновой связью.

На заключительном этапе изучена зависимость АОА от концентрации инициатора. Сравнительный анализ с гидроксibuтилированным толуолом подтвердил, что максимальная антиоксидантная активность исследуемых соединений

проявляется при концентрации ионов железа (II) ( $1,0 \times 10^{-3}$  моль/л).

#### Исследование антиоксидантной активности соединений **3a–3h** в тест-системе с перекисью водорода

В ходе исследования АОА исследуемых соединений в тест-системе с применением химических (перекись водорода и сульфат железа (II) — система Фентона  $H_2O_2/Fe^{2+}$ ) индукторов свободнорадикальных процессов установлено, что максимальный ингибирующий эффект наблюдался также в присутствии соединений **3a**, **3c** и **3h** — 42–45%, превышая антиоксидантный эффект в той же системе у вещества сравнения — гидроксibuтилированного толуола (36,5%) (табл. 5).

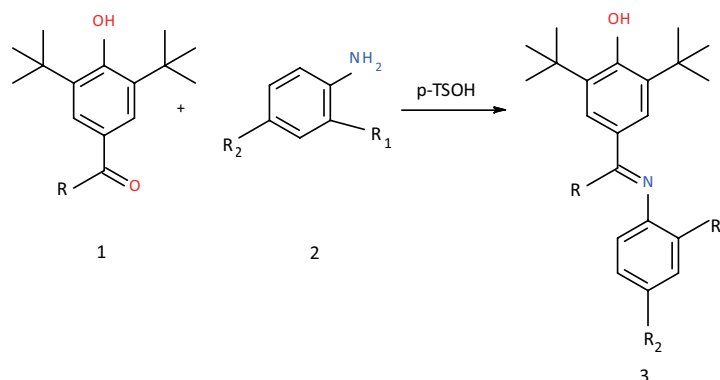
Однако необходимо отметить менее выраженный эффект в данной тест-системе у соединений **3a**, **3c** и **3h**, что свидетельствует о меньшей устойчивости описываемых соединений к химическим индукторам свободнорадикальных процессов.

Другие тестируемые образцы этого ряда **3b**, **3d**, **3e**, **3f** и **3g** ингибируют свободнорадикальные процессы на 29–38%. Наименее выраженные антиоксидантные свойства у соединений **3b**, **3f** и **3g**.

Ключевым структурным элементом, определяющим полифармакологический профиль ряда гибридных соединений, выступает фрагмент 2,6-*ди-трет*-бутилфенола. Его включение в структуру N-замещённых 3-(бензимидазол-2-ил)-хромон-3-ил)-ксантина обеспечивает не только выраженный антиоксидантный эффект, сопоставимый с активностью стандарта тролокса, но и цитотоксическое действие в отношении линий клеток колоректального рака человека HCT116 и рака молочной железы MCF7 [10, 26].

Особый интерес представляет способность данного фенольного фрагмента индуцировать церебропротекторные свойства. Экспериментально показано, что 4-гидрокси-3,5-*ди-трет*-бутилкоричная кислота (в дозе 100 мг/кг) снижает степень неврологического дефицита у животных, способствует восстановлению митохондриального мембранного потенциала, нормализует соотношение аэробного и анаэробного метаболизма и подавляет активность каспазы-3 — ключевого эффектора апоптоза [27].

Более того, соединения, содержащие 4-гидрокси-3,5-*ди-трет*-бутилфенильный заместитель, демонстрируют комплексное нейропротекторное действие. Оно проявляется в восстановлении активности митохондриальных ферментов (аконитазы, цитратсинтазы и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы), а также в снижении патологического накопления тау-белка в ткани гиппокампа [28].



R=Me, R<sub>2</sub>=Br (**3a**); R= Et, R<sub>1</sub>=NH<sub>2</sub> (**3b**); R=Me, R<sub>2</sub>=Me (**3c**); R=Me, R<sub>3</sub>=NHAc (**3d**); R=Me, R<sub>2</sub>=Ac (**3e**);  
 R =p-ClPh, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>= H (**3f**); R=Et, R<sub>3</sub>=NHAc (**3g**); R=Me, R<sub>2</sub>=NO<sub>2</sub> (**3h**)

**Рисунок 1 – Синтез производных 2,6-ди-трет-бутил-4-[(Z)-С-алкил-(арил)-(N-фенил)-азометино]-фенолов (3а–3h).**

Примечание: p-TsOH — п-толуолсульфокислота.

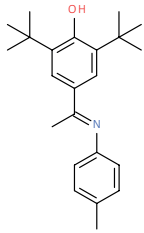
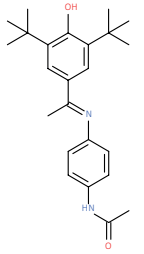
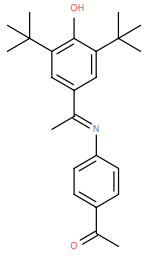
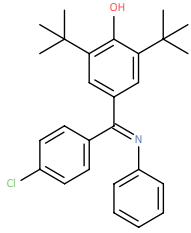
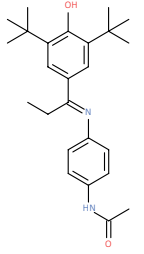
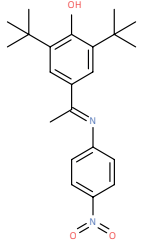
**Таблица 1 — Физико-химические характеристики соединений 3а–3h**

Шифр соединения	Выход, %	Тпл. (ТГФ:ДМФА)	Мол. масса	Брутто-формула*
3a	76	145–147	402,34	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> BrNO
3b	74	132–134	352,48	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O
3c	80	147–149	337,47	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> NO
3d	80	142–144	380,49	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
3e	78	100–102	365,48	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O
3f	72	185–187	419,95	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> ClNO
3g	76	128–130	394,52	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
3h	80	132–134	383,47	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>

Примечание: \* по данным элементного анализа (полученные значения соответствуют расчётным).  
 ТГФ — тетрагидрофуран; ДМФА — диметилформамид.

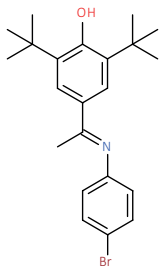
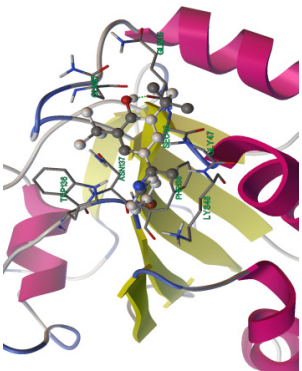
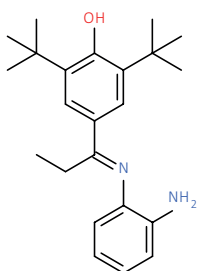
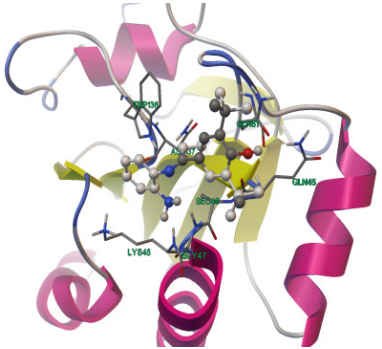
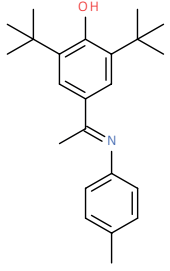
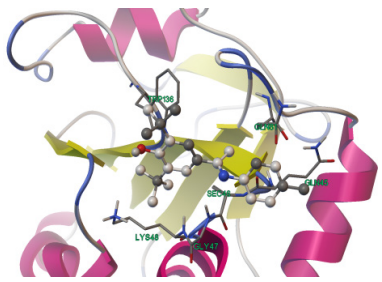
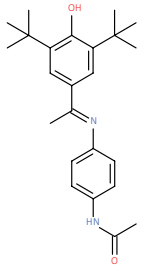
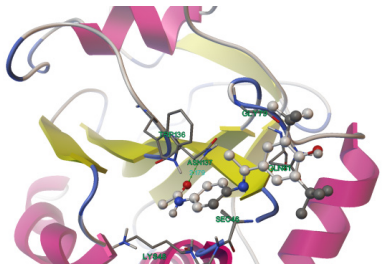
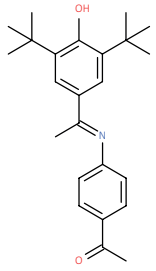
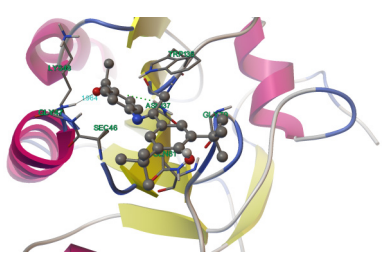
**Таблица 2 — Прогнозируемые виды биологической активности азометиновых производных пространственно-затруднённого фенола (3а–3h) с помощью веб-ресурса PASS Online**

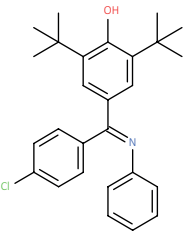
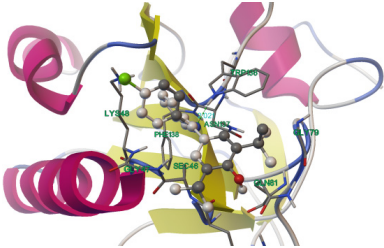
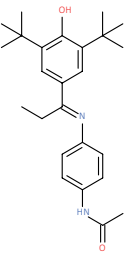
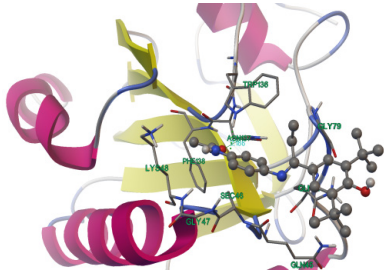
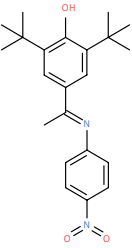
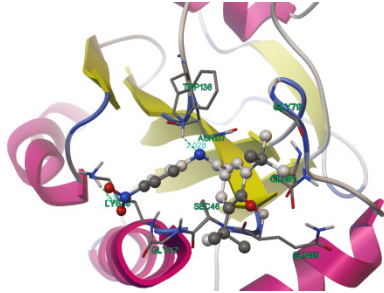
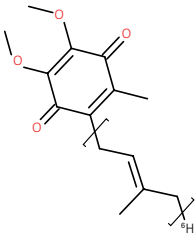
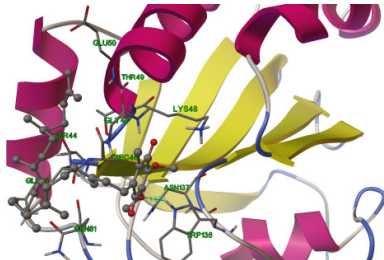
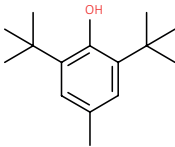
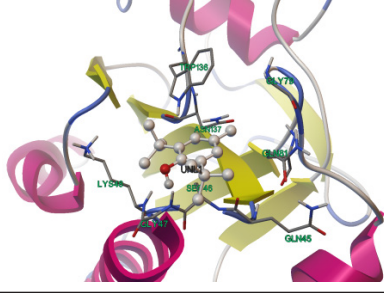
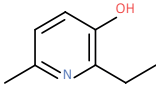
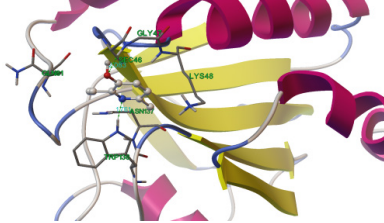
Шифр соединения	Структурная формула соединения	Вид биологической активности								
		Ингибитор убихин. цитохром-с	Мукоембранный протектор	Ингибитор аспульвинондим.	Лечение сердечной недостаточности	Агонист целостности мембраны	Ингибитор глутатиониллест.	Ингибитор декарбокс. дегидрог.	Ингибитор NADP+	CYP2J субстрат
<b>3a</b>		72	71	65	65	–	55	–	57	–
<b>3b</b>		84	78	79	95	–	64	60	67	71

Шифр соединения	Структурная формула соединения	Вид биологической активности								
		Ингибитор убихин-цитохром-с	Мукомебранный протектор	Ингибитор аспульвинондим.	Лечение сердечной недостаточности	Агонист целостности мембраны	Ингибитор глутатионилест.	Ингибитор декабок. дегидрог.	Ингибитор NADP+	CYP2J субстрат
3c		73	63	-	59	73	-	-	-	-
3d		71	85	68	69	86	57	58	63	65
3e		83	77	81	78	-	71	73	77	73
3f		73	66	-	69	71	-	-	-	-
3g		75	65	-	89	-	-	-	-	-
3h		89	76	65	56	-	-	-	-	-

Примечание: вероятность проявления биологической активности характеризует значение Pa в %.

**Таблица 3 – Значения энергий образования лиганд-ферментного комплекса лигандов с глутатионпероксидазой-4**

Шифр соединения	Энергия докинга, ккал/моль	Химическая формула лиганда	Расположение лиганда
3a	-6,02		
3b	-5,51		
3c	-4,49		
3d	-4,54		
3e	-4,67		

Шифр соединения	Энергия докинга, ккал/моль	Химическая формула лиганда	Расположение лиганда
3f	-6.10		
3g	-4.53		
3h	-6.60		
Убихинон	-4.23		
Гидрокси-бутилированный толуол	-5.12		
Мексидол	-4.39		

**Таблица 4 — Антиоксидантная активность соединений 3a-3h и референтных веществ в тест-системе с УФО/Fe<sup>2+</sup>**

Шифр соединения	Концентрация, моль/л	Оптическая плотность		АОА, Q-ed
		λ= 450 нм	λ=532 нм	
3a	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,325±0,004	0,125±0,002	55,0 (5,0)
3b	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,352±0,005	0,168±0,003	48,0 (4,4)
3c	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,328±0,004	0,152±0,001	52,0 (4,7)
3d	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,402±0,006	0,278±0,003	32,0 (2,9)
3e	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,431±0,02	0,369±0,01	20,0 (1,8)
3f	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,445±0,01	0,375±0,03	18,0 (1,6)
3g	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,354±0,005	0,196±0,002	45,0 (4,1)
3h	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,454±0,01	0,396±0,02	15,0 (1,4)
Убихинон	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,354±0,005	0,196±0,002	45,0 (4,1)
Гидрокси-бутилированный толуол	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,460±0,003	0,430±0,001	11,0 (1,0)

Примечание: АОА — антиоксидантная активность; УФО — ультрафиолетовое облучение.

**Таблица 5 — Антиоксидантная активность соединений 3a-h и веществ сравнения в тест-системе с Fe<sup>2+</sup>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Шифр соединения	Концентрация, моль/л	Оптическая плотность		АОА, Q-ed
		λ= 450 нм	λ=532 нм	
3a	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,330±0,004	0,160±0,002	51,0 (3,2)
3b	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,355±0,005	0,185±0,003	45,0 (2,8)
3c	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,332±0,004	0,168±0,001	50,0 (3,1)
3d	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,412±0,006	0,298±0,003	29,0 (1,8)
3e	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,448±0,02	0,382±0,01	17,0 (1,1)
3f	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,451±0,01	0,389±0,03	16,0 (1,0)
3g	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,361±0,005	0,219±0,002	42,0 (2,6)
3h	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,460±0,01	0,430±0,02	12,0 (0,7)
Убихинон	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,450±0,003	0,390±0,001	16,0 (1,0)
Гидрокси-бутилированный толуол	1,0×10 <sup>-3</sup>	0,398±0,005	0,237±0,002	36,5 (2,3)

Примечание: АОА — антиоксидантная активность.

Таким образом, фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола служит эффективным фармакофорным модулем, критически важным для реализации мощного антиоксидантного потенциала молекул. Полученные экспериментальные данные убедительно подтверждают эту роль и хорошо согласуются с известными литературными положениями о механизмах действия стерически затрудненных фенолов.

#### Ограничения исследования

Ограниченность метода характеристики для синтезированных азометинофенолов: для подтверждения конфигурации азометиновой связи (E/Z изомерия) могли бы потребоваться дополнительные методы (например, рентгеноструктурный анализ для кристаллов).

Ограничения *in silico* прогнозирования: молекулярный докинг выполнен только на одну мишень (ГТ-4), хотя биологические эффекты, особенно, антиоксидантный могут опосредоваться через другие рецепторы или механизмы.

Исследование представляет собой предварительный скрининг нового класса соединений с антиоксидантным потенциалом. Компьютерные предсказания о кардиоактивности. Мембраностабилизирующей активности требуют целенаправленной проверки на соответствующих биологических моделях.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизированный метод синтеза позволил получить 8 производных 2,6-ди-*трет*-бутил-4-[С-алкил-(арил)-(N-фенил)-азометино]-фенолов, структура которых подтверждена методами ядерного магнитного резонанса, элементного анализа, ИК-спектроскопии. По данным *in silico* прогноза изучаемые соединения в значительной степени могут обладать кардиотоническими свойствами, стабилизировать клеточные мембраны, повышенная экспрессия фермента CYP2J2 усиливает активацию mitoKATP и, как считается, приносит физиологическую пользу, изменяя выработку активных форм кислорода. В соответствие с

результатами расчетов методом молекулярного докинга, можно предположить, что оптимальная энергия лиганд-рецепторного взаимодействия с ГТ-4 будет сравнима с значениями, проявляемыми убихиноном, гидроксibuтилированным толуолом и мексидолом.

В ходе фармакологического скрининга *in vitro* исследуемые вещества проявили выраженную антиоксидантную активность. Соединениями-лидерами являются **3a**, **3c** и **3h**, превосходящие референтные соединения — убихинон и гидроксibuтилированный толуол.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Т.В. Цакулова — сбор и анализ данных, проведение исследования, валидация, написание черновика рукописи; И.П. Кодониди — определение концепции, валидация, анализ данных, пересмотр и редактирования рукописи; А.С. Чиряпкин — анализ данных; Ф.Н. Бидарова — пересмотр и редактирования рукописи; М.Т. Кисиева — сбор данных, валидация; Л.А. Усманова — сбор данных.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aboonabia A. The effectiveness of antioxidant therapy in aspirin resistance, diabetes population for prevention of thrombosis // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 83. – P. 277–282. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.06.044
2. Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Косолапов В.А., Анисимова В.А. Анти тромботическая активность антиоксидантных соединений // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2013. – Т. 155, № 6. – С. 740–742. EDN: QMVMXGL
3. Kudriashova M. Possibilities of correction of rheological properties of the blood and free radical processes in patients with acute myocardial infarction combined with type 2 diabetes mellitus // *Kardiologiya*. – 2010. – Vol. 5, No. 50. – P. 9–12.
4. Desai N., Shah K.N., Monapara J., Dave B.P., Ahmad I., Patel H. Design, synthesis, biological profile and molecular modeling and MD simulation studies of heterocyclic benzimidazole and thiazolidine-4-one based 5-arylidene analogues as prospective antimicrobial agents // *Journal of Molecular Structure*. – 2024. – Vol. 1299. – P. 137166. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.137166
5. Mohsen A., Tawfik S.S., Bhongade B.A., Massoud M.A.M., Mostafa A.S. Design, synthesis, and *in silico* insights into dual-inhibition of CDK-6 / Aurora A kinase by 2-phenylbenzimidazole-based small molecules // *Journal of Molecular Structure*. – 2023. – Vol. 1300, No. 10229. – P. 137215. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.137215
6. Hayat Sh., Ullah H., Rahim F., Ullah I., Taha M., Iqbal N., Khan F., Khan M.S., Ali Shah S.A., Wadood A., Sajid M., Abdalla A.N. Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of benzimidazole derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors and anti-diabetes candidates // *Journal of Molecular Structure*. – 2023. – Vol. 1276. – P. 134774. DOI: 10.33394/hjkk.v13i5.17725
7. Mushtaq I., Ahmad M., Saleem M., Ahmed A. Pharmaceutical significance of Schiff bases: an overview // *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2024. – Vol. 10, No. 16. – P. 7215–7221. DOI: 10.18433/J30G62
8. Kareem H.S., Ariffin A., Nordin N., Heidelberg T., Abdul-Aziz A., Kong K.W., Yehye W.A. Correlation of antioxidant activities with theoretical studies for new hydrazone compounds bearing a 3,4,5-trimethoxy benzyl moiety // *European Journal Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 103. – P. 497–505. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.09.016
9. Yang L., Liu H., Xia D., Wang S. Antioxidant properties of camphene-based thiosemicarbazones: experimental and theoretical evaluation // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, No. 5. – P. 1192. DOI: 10.3390/molecules25051192
10. Shatokhin S.S., Tuskaev V.A., Gagieva S.Ch., Markova A.A., Pozdnyakov D.I., Melnikova E.K., Bulychev B.M., Oganessian E.T. Synthesis, cytotoxic and antioxidant activities of new n-substituted 3-(benzimidazol-2-yl)-chromones containing 2,6-di-tert-butylphenol fragment // *Journal of Molecular Structure*. – 2022. – Vol. 1249. – P. 131683. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131683
11. Shahab S., Sheikhi M., Filippovich L., Dikusar E., Pazniak A., Rouhani M., Kumar R. Molecular investigations of the newly synthesized azomethines as antioxidants: theoretical and experimental studies // *Curr Mol Med*. – 2019. – Vol. 19, No. 6. – P. 419–433. DOI: 10.2174/1570178617666200319121649
12. Plotnikov M.B., Smolyakova V.I., Ivanov I.S., Kuchin A.V., Chukicheva I.J., Krasnov E.A. Antithrombotic and antiplatelet activity of ortho-isobornyl phenol derivative // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2008. – Vol. 145, No. 3. – P. 328–302. DOI: 10.1007/s10517-008-0082-x
13. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Glorizova T.A., Lagunin A.A., Druzhilovskiy D.S., Rudik A.V., Stolbov L.A., Dmitriev A.V., Tarasova O.A., Ivanov S.M., Pogodin P.V. Computer-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: the possibilities and limitations // *Russian Chemical Bulletin*. – 2019. – Vol. 68, No. 12. – P. 2143–2154. DOI: 10.18097/BMCRM00004
14. Berman H.M., Burley S.K. Protein Data Bank (PDB): Fifty-three years young and having a transformative impact on

- science and society // Quarterly Reviews of Biophysics. – 2025. – Vol. 58. – P. E9. DOI: 10.1017/S0033583525000034
15. Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S., Olson A.J. Autodock4 and AutodockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*. 2009. – Vol. 30, No. 16. – P. 2785–2791. DOI: 10.1002/jcc.21256
  16. Ravi L., Krishnan K. Handbook on protein-ligand Docking tool: AutoDock4 // *Journal of Medical Science*. – 2016. – Vol. 4. – P. 28–33. DOI: 10.22037/jmlis.v1i1.31726
  17. Teppen B.J. Hyperchem, release 2: molecular modeling for the personal computer // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. – 1992. – Vol. 32. – P. 757–759. DOI: 10.1021/ci00010a025
  18. Moosmayer D., Hilpmann A., Hoffmann J., Schnirch L., Zimmermann K., Badock V., Furst L., Eaton J.K., Viswanathan V.S., Schreiber S.L., Gradi S., Hillig R.C. Crystal structures of the selenoprotein glutathione peroxidase 4 in its apo form and in complex with the covalently bound inhibitor ML162 // *Biological Crystallography*. – 2021. – Vol. 77, No. 2. – P. 237–248. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c00967
  19. Monova T., Konstantinov O., Kalenderova S., Tsakovski S., Kossekova G. Design and implementation of virtual models in medical biochemistry learning // *Journal AIP Conference Proceedings*. – 2018. – Vol. 2048. – P. 20033. DOI: 10.1063/1.5082051
  20. Procko K., Bakheet S., Beckham J.T., Franzen M.A., Jakubowski H., Novak W.R.P. Modeling an enzyme active site using molecular visualization freeware // *Journal Vis. Exp.* – 2021. – Vol. 178. DOI: 10.53964/jmbdd.2025005
  21. Хубаева Т.О., Хубаева И.В. Исследования антимикробной активности в области производных бензимидазола с фрагментом пространственно-затрудненного фенола // *Актуальные инновационные исследования: наука и практика*. – 2013. – № 4. – С. 7. EDN: RSTTBF
  22. Wang X., Ni L., Yang L., Duan Q., Chen C., Edin M.L., Zeldin D.C., Wang D.W. CYP2J2-derived epoxyeicosatrienoic acids suppress endoplasmic reticulum stress in heart failure // *Mol Pharmacol*. – 2014. – Vol. 85, No. 1. – P. 105–115. DOI: 10.1124/mol.113.087122
  23. Grigoriev S.M., Skarga Y.Y., Mironova G.D., Marinov B.S. Regulation of mitochondrial KATP channel by redox agents // *Biochim Biophys Acta*. – 1999. – Vol. 1410, No. 1. – P. 91–96. DOI: 10.1016/S0005-2728(98)00179-0
  24. Wang H., Wang C., Li B., Zheng C., Liu G., Liu Z., Zhang L., Xu P. Discovery of ML210-Based glutathione peroxidase 4 (GPX4) degrader inducing ferroptosis of human cancer cells // *Eur J Med Chem*. – 2023. – Vol. 254. – P. 115343. DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115343
  25. Воронина Т.А., Литвинова С.А., Гладышева Н.А., Шульдин А.В. Известные и новые представления о механизме действия и спектре эффектов Мексидола // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2025. – Т. 125, № 5. – С. 22–33. DOI: 10.17116/jnevro202512505122
  26. Shatokhin S.S., Tuskaev V.A., Gagieva S.Ch., Markova A.A., Pozdnyakov D.I., Denisov G.L., Melnikova E.K., Bulychev B.M., Oganesyana E.T. Synthesis, cytotoxicity and antioxidant activity of new 1,3-dimethyl-8-(chromon-3-yl)-xanthine derivatives containing 2,6-*di-tret*-butylphenol fragments // *New Journal of Chemistry*. – 2022. – Vol. 46, No. 2. – P. 621–631. DOI: 10.1039/D1NJ03726A
  27. Pozdnyakov D.I. Administration of 4-Hydroxy-3,5-*di-tret*-butyl cinnamic acid restores mitochondrial function in rabbits with cerebral ischemia // *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2021. – Vol. 23, No. 2. – P. 121–125. DOI: 10.2478/sjecr-2019-0075
  28. Поздняков Д.И., Зацепина Е.Е., Арлыт А.В. Влияние соединений, содержащих 4-гидрокси-3,5-*ди-трет*-бутилфенильную группировку, на активность митохондриальных ферментов и содержание таубелка в гиппокампе крыс на экспериментальной модели болезни Альцгеймера // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2022. – Т. 85, № 6. – С. 9–13. DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-6-9-13

#### АВТОРЫ

**Цакулова Тамара Владимировна** – старший преподаватель кафедры фармации ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России; соискатель кафедры фармацевтической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0004-9358-6772. E-mail: tsakulova7@mail.ru

**Кодониди Иван Панайотович** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии, ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1333-3472. E-mail: kodonidiip@mail.ru

**Чиряпкин Алексей Сергеевич** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава

России. ORCID ID: 0000-0001-8207-2953. E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

**Бидарова Фатима Николаевна** – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармации ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6346-9872. E-mail: pharm-sogma@mail.ru

**Кисиева Манана Тенгизовна** – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармации, ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0960-0980. E-mail: mananakisieva@mail.ru

**Усманова Луиза Ахмедовна** – студентка 4 курса фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. ORCID ID: 0009-0004-2266-6353. E-mail: 0221262@mail.ru

УДК 615.277.3.015.35



## Исследование токсикологических свойств и оптимальных терапевтических доз соединения T1084 с противоопухолевой активностью

А.А. Шитова, М.В. Филимонова, О.В. Солдатова, Д.И. Филатова,  
Е.А. Просовская, А.О. Косаченко, К.А. Николаев, А.Ю. Горбачев,  
О.С. Измestьева, В.А. Рыбачук, А.С. Филимонов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10

E-mail: AnnaRedRose@mail.ru

Получена 12.02.2026

После рецензирования 15.04.2026

Принята к печати 20.04.2026

Антиангиогенная терапия, несмотря на свою эффективность, ограничена системной токсичностью, развитием резистентности организма и высокой стоимостью лечения. В связи с этим разработка новых, более безопасных и эффективных антиангиогенных средств является актуальной задачей современной онкологии.

**Цель.** Оценка токсикологических характеристик и экспериментальное обоснование оптимального диапазона терапевтических доз NOS/PDK-ингибитора (соединение T1084) при энтеральном применении.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 118 мышах линии BALB/c и 79 гибридах F1 (CBA×C57BL/6j). Острую токсичность соединения T1084 изучали при однократном энтеральном введении. Кумулятивное действие оценивали по методу Лима при парентеральном введении. Оценка диапазона оптимальных противоопухолевых доз проводили на модели терапии солидной карциномы Эрлиха при субхроническом энтеральном введении соединения T1084 в дозах 200–400 мг/кг.

**Результаты.** Установлены параметры острой токсичности для соединения T1084 при энтеральном (внутрижелудочном) введении:  $LD_{10}$  — 2031 мг/кг,  $LD_{16}$  — 2100 мг/кг,  $LD_{50}$  —  $2356 \pm 15$  мг/кг,  $LD_{84}$  — 2644 мг/кг. По данным токсикологических исследований соединение T1084 при энтеральном применении относится к III классу опасности (умеренно опасные вещества) по ГОСТ 12.1.007–76 и V классу по ГОСТ 32419–2022 для ЕАЭС. Выявлено 5-кратное снижение токсичности T1084 при энтеральном применении по сравнению с парентеральным введением. Установлено отсутствие кумулятивных свойств у T1084, что позволяет применять это соединение продолжительными курсами. На модели терапии карциномы Эрлиха показан дозозависимый противоопухолевый эффект: при 200 мг/кг торможение роста опухоли (ТРО) составило 15–20%; при 300 мг/кг — 28–31%; при 400 мг/кг — 30–35%. Отсутствие значимых различий между дозами (300 и 400 мг/кг) при более благоприятной переносимости позволило выбрать дозу 300 мг/кг как оптимальную.

**Заключение.** Полученные данные обосновывают перспективность доклинической разработки пероральной лекарственной формы T1084 для длительной терапии в онкологии, в том числе в схемах адъювантного лечения.

**Ключевые слова:** противоопухолевые средства; производные изотиурония; острая токсичность; кумулятивное действие; оптимальные дозы

**Список сокращений:** ЗНО — злокачественные новообразования; NO — оксид азота; NOS — синтаза оксида азота; eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота; iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота; DCA — дихлорацетат; PDK — киназы пируватдегидрогеназы; СКЭ — солидная карцинома Эрлиха; РШМ-5 — рак шейки матки; ТРО — торможение роста опухоли.

**Для цитирования:** А.А. Шитова, М.В. Филимонова, О.В. Солдатова, Д.И. Филатова, Е.А. Просовская, А.О. Косаченко, К.А. Николаев, А.Ю. Горбачев, О.С. Измestьева, В.А. Рыбачук, А.С. Филимонов. Исследование токсикологических свойств и оптимальных терапевтических доз соединения T1084 с противоопухолевой активностью. *Фармация и фармакология*. 2026;14(2):189-200. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-189-200

© А.А. Шитова, М.В. Филимонова, О.В. Солдатова, Д.И. Филатова, Е.А. Просовская, А.О. Косаченко, К.А. Николаев, А.Ю. Горбачев, О.С. Измestьева, В.А. Рыбачук, А.С. Филимонов, 2026

**For citation:** A.A. Shitova, M.V. Filimonova, O.V. Soldatova, D.I. Filatova, E.A. Prosovskaya, A.O. Kosachenko, K.A. Nikolaev, A.Yu. Gorbachev, O.S. Izmeteva, V.A. Rybachuk, A.S. Filimonov. Investigation of toxicological properties and optimal therapeutic doses of compound T1084 with anti-tumor activity. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(2):189-200. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-189-200

## Investigation of toxicological properties and optimal therapeutic doses of compound T1084 with anti-tumor activity

A.A. Shitova, M.V. Filimonova, O.V. Soldatova, D.I. Filatova,  
E.A. Prosovskaya, A.O. Kosachenko, K.A. Nikolaev, A.Yu. Gorbachev,  
O.S. Izmesteva, V.A. Rybachuk, A.S. Filimonov

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (MRRC) –  
branch of the National Medical Research Center of Radiology,  
10 Marshal Zhukov Str., Obninsk, Russia, 249031

E-mail: AnnaRedRose@mail.ru

Received 12 Feb 2026

After peer review 15 April 2026

Accepted 20 Apr 2026

Antiangiogenic therapy, despite its effectiveness, is limited by systemic toxicity, the development of organism resistance, and high treatment costs. In this regard, the development of new, safer, and more effective antiangiogenic agents is a relevant task in modern oncology.

**The aim.** Assessment of toxicological characteristics and experimental substantiation of the optimal range of therapeutic doses of an NOS/PDK inhibitor (compound T1084) for enteral administration.

**Materials and methods.** The study was conducted on 118 BALB/c mice and 79 F1 hybrids (CBA×C57BL/6j). The acute toxicity of compound T1084 was studied following a single enteral administration. Cumulative effects were assessed using the Lim method with parenteral administration. The optimal range of anti-tumor doses was investigated on a model of Ehrlich's solid carcinoma therapy with subchronic enteral administration of compound T1084 at doses of 200–400 mg/kg.

**Results.** Parameters of acute toxicity for compound T1084 upon enteral (intra-gastric) administration were established: LD<sub>10</sub> — 2031 mg/kg, LD<sub>16</sub> — 2100 mg/kg, LD<sub>50</sub> — 2356±15 mg/kg, LD<sub>84</sub> — 2644 mg/kg. According to toxicological studies, compound T1084, when administered enterally, belongs to hazard class III (moderately hazardous substances) according to GOST 12.1.007–76 and class V according to GOST 32419–2022 for the EAEU. A 5-fold decrease in the toxicity of T1084 was revealed with enteral administration compared to parenteral administration. The absence of cumulative properties in T1084 was established, which allows for prolonged courses of this compound. On the Ehrlich's carcinoma therapy model, a dose-dependent anti-tumor effect was shown: at 200 mg/kg, tumor growth inhibition (TGI) was 15–20%; 300 mg/kg — 28–31%; 400 mg/kg — 30–35%. The absence of significant differences between doses (300 and 400 mg/kg) with more favorable tolerability allowed the selection of 300 mg/kg as the optimal dose.

**Conclusion.** The obtained data substantiate the promise of preclinical development of an oral dosage form of T1084 for long-term therapy in oncology, including in adjuvant treatment regimens.

**Keywords:** anti-tumor agents; isothiouonium derivatives; acute toxicity; cumulative effect; optimal doses

**Abbreviations:** MNs — malignant neoplasms; NO — nitric oxide; NOS — nitric oxide synthase; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; iNOS — inducible nitric oxide synthase; DCA — dichloroacetate; PDKs — pyruvate dehydrogenase kinases; ESC — Ehrlich's solid carcinoma; CC — cervical cancer; TGI — tumor growth inhibition.

### ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения в Российской Федерации, являясь второй по частоте причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно официальным данным, в 2024 году впервые выявлены 698 693 случая ЗНО<sup>1</sup>, при этом ежегодно число онкологических пациентов продолжает неуклонно расти. Несмотря на достигнутые успехи в ранней диагностике и совершенствовании методов лечения, проблема эффективной терапии многих распространённых и метастатических форм онкологических заболеваний

сохраняет свою актуальность. В современных схемах противоопухолевой терапии важная роль отводится антиангиогенным препаратам, механизм действия которых направлен на подавление васкуляризации опухолевой ткани [1, 2]. Однако клиническое применение этих препаратов ограничено рядом факторов, включая недостаточную терапевтическую эффективность, развитие системных побочных эффектов и высокую стоимость лечения [3, 4]. Кроме того, опухолевые клетки обладают способностью адаптироваться к условиям гипоксии, активируя альтернативные пути метаболизма и формируя резистентность к проводимой терапии [5]. Указанные обстоятельства определяют актуальность поиска и разработки новых антиангиогенных агентов с хорошей переносимостью и способностью преодолевать резистентность к терапии.

<sup>1</sup> Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 275 с.

Открытие в 1980-1990-х годах роли оксида азота (NO) как универсальной сигнальной молекулы существенно расширило понимание механизмов опухолевого ангиогенеза [6, 7]. NO/eNOS-сигналинг играет ключевую роль в опухолевом ангиогенезе [8]. Под действием проангиогенных факторов (VEGF, bFGF и др.) в эндотелиальных клетках активируется экспрессия эндотелиальной NO синтазы (eNOS), что приводит к устойчивому повышению продукции NO. Образующийся NO выступает в качестве плейотропного медиатора, запуская каскад событий, необходимых для формирования новых сосудов. К ним относятся: расслабление гладкомышечных клеток сосудов (вазодилатация), повышение проницаемости сосудистой стенки за счет ремоделирования эндотелиальных контактов, а также стимуляция миграции и пролиферации эндотелиоцитов [9]. В совокупности эти процессы обеспечивают формирование функциональной сосудистой сети, питающей опухолевую ткань. Логичным следствием этих открытий стала стратегия фармакологического подавления ангиогенеза путем неспецифического ингибирования эндогенного синтеза NO химическими ингибиторами NOS. В лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба была показана антиангиогенная активность у ряда тиамидиновых ингибиторов NOS — N,S-замещённых производных изотиурония. В частности, в исследованиях показано, что конкурентные ингибиторы iNOS/eNOS из класса изотиурония при хроническом парентеральном введении в безопасных дозах (1/9–1/5 ЛД<sub>16</sub>) подавляют рост и метастазирование солидных опухолей мышей [10]. Однако, как и в случае с фармакопейными антиангиогенными препаратами, длительное применение ингибиторов NOS сопровождается адаптацией неоплазий и развитием резистентности к терапии [11].

Значительное число современных исследований посвящено поиску путей преодоления гипоксической резистентности, возникающей при проведении антиангиогенной терапии. Одним из наиболее изученных агентов, используемых для этих целей, является структурный аналог пирувата дихлорацетат натрия (DCA) — единственный ингибитор киназы пируватдегидрогеназы, прошедший I и II фазу клинических испытаний [12, 13]. DCA реактивирует пируватдегидрогеназный комплекс, переключая метаболизм опухолевых клеток с аэробного гликолиза на окислительное фосфорилирование, что сопровождается накоплением активных форм кислорода до уровня, достаточного для развития токсического эффекта в опухолевой клетке [14].

Способность тиамидиновых ингибиторов NOS (слабые основания) к солеобразованию с сильными кислотами, в частности, с дихлоруксусной

кислотой открыла возможность для создания гибридных молекул. Реализацией этого сочетания стал синтез соединения T1084 (1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин дихлорацетат), в структуре которого объединены NOS- и PDK-ингибирующие фрагменты. В полученной молекуле ингибирование NOS способствует вазоконстрикторному эффекту и подавлению ангиогенеза [10], а блокада PDK нарушает метаболическую адаптацию опухолевых клеток к условиям гипоксии, индуцируя их апоптоз [15]. Благодаря такому бифункциональному действию соединение T1084 при парентеральном введении в безопасной дозе — 70,7 мг/кг (1/4 ЛД<sub>10</sub>) — не только подавляет рост экспериментальных опухолей (карцинома Эрлиха, рак шейки матки (PШМ-5), меланома B-16), но и предотвращает развитие гипоксической резистентности неоплазий [16], а также усиливает противоопухолевые эффекты однократного и фракционированного  $\gamma$ -облучения [17].

Поскольку соединение T1084 продемонстрировало выраженную противоопухолевую активность при парентеральном введении (курс 1–2 недели), экстраполяция такой схемы на клиническое применение требует выбора пути и способа введения, оптимального для длительной терапии. Широкое использование пероральных лекарственных форм в стандартных адъювантных режимах (капецитабин при раке молочной железы, темозоломид при глиомах, ингибиторы тирозинкиназ при различных солидных опухолях и т.д.)<sup>2,3,4</sup> подтверждает, что энтеральный путь является предпочтительным для продолжительного лечения. Пероральное применение обеспечивает возможность амбулаторной терапии, исключает необходимость инвазивных манипуляций, снижает риск инфекционных осложнений и уменьшает психологическую нагрузку на пациентов [18], что особенно важно при длительных курсах лечения в адъювантном режиме. В связи с этим доклинические исследования T1084 ориентированы на разработку пероральной лекарственной формы этого соединения.

**ЦЕЛЬ.** Исследовать токсикологические характеристики и экспериментально обосновать оптимальные противоопухолевые терапевтические дозы NOS/PDK-ингибитора T1084 при энтеральном применении.

<sup>2</sup> Клинические рекомендации «Рак молочной железы». Министерство здравоохранения Российской Федерации. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4)

<sup>3</sup> Клинические рекомендации «Глиобластома». Министерство здравоохранения Российской Федерации. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/652>

<sup>4</sup> Клинические рекомендации «Рак легкого». Министерство здравоохранения Российской Федерации. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/30\\_5](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/30_5)

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Исследуемое соединение

Объект исследования — противоопухолевое бифункциональное средство на основе 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин дихлорацетат (соединение Т1084), которое было теоретически обосновано и синтезировано в лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба (г. Обнинск). Структура соединений подтверждалась данными элементного анализа С, Н, N на анализаторе EA 1108 (Carlo Erba Instruments, Италия) и <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии на Фурье-спектрометре AVANCE AV 300 (Bruker, Германия). Чистоту Т1084 контролировали методами тонкослойной, высокоэффективной жидкостной, газовой хроматографии и температуре плавления [16]. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах Silufol UV-254 в системе бензол-этанол-триэтиламин 9:1:0.1. Исследования методом ВЖЭХ проводили на Hitachi Chromaster HPLC System (Hitachi High-Tech Corp., США). Измерение температуры плавления проводили на автоматической нагревательной системе RTP-M (LOIP, Россия).

### Лабораторные животные

Исследования выполнены на 118 самцах мышей линии Balb/c и 79 самках мышей F1 (СВАхС<sub>57</sub>/Bl/6j) возрастом 3–4 месяца и массой тела 22–25 г. Лабораторные животные получены из питомника ФГБУН НЦБМТ ФМБА и содержались в виварии МРНЦ им. А.Ф. Цыба в условиях, соответствующих санитарно-эпидемиологическим правилам содержания экспериментально-биологических клиник (вивариев)<sup>5</sup>. Мыши содержались в клетках Т-3 со стерильной древесной подстилкой по 5–10 особей, имели свободный доступ к воде и стандартному полнорационному корму ПК-120-1 (ООО Лабораторкорм, Россия). Клетки располагались в комнате при температуре 18–20°C, влажности 40–70% и естественном освещении. В исследования были отобраны животные без признаков отклонений в состоянии здоровья. Все работы с животными были одобрены биоэтической комиссией ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 1-Д-00041 от 20.10.2023). После завершения исследований опытные животные выводились из эксперимента в соответствии с биоэтическими нормами с использованием CO<sub>2</sub>-эвтаназера (Aw-Tech, Россия).

<sup>5</sup> СП 2.2.1.3218-14. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) [Текст]: утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29 августа 2014 г. № 51: введ. впервые: дата введ. 17.02.2015. – Москва: Роспотребнадзор, 2014. – 23 с.

### Острая токсичность соединения Т1084 при энтеральном введении

Острую токсичность соединения Т1084 оценивали при однократном энтеральном (внутрижелудочном, в/ж) введении с использованием двухэтапного протокола. На первом этапе (ориентировочном) на 10 мышах линии Balb/c была определена ориентировочная ЛД<sub>50</sub> по методу Дейхмана и Лебланка<sup>6</sup>. На втором этапе (развернутом) 48 мышей линии Balb/c были разделены на 7 групп (по 6–12 особей), которые получали дозы выше и ниже ориентировочной ЛД<sub>50</sub> (в диапазоне доз 2000–3000 мг/кг). Соединение Т1084 вводили внутрижелудочно в виде 10% раствора, свежеприготовленного на воде для инъекций (ОАО Дальхимфарм, Россия). Для введения использовали стальные изогнутые желудочные зонды (ГК Виварий, Россия). Параметры острой токсичности (ЛД<sub>10</sub>, ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>84</sub>) рассчитывали с помощью пробит-анализа Литчфилда и Уилкоксона<sup>7</sup>. Наблюдение за животными осуществляли непрерывно в первые 4–6 часов после введения, а затем ежедневно в течение 14 суток. В эти сроки проводили визуальную оценку общего состояния животных по совокупности клинических признаков (поведение, аппетит, двигательная активность, состояние шерсти).

### Кумулятивное действие соединения Т1084 при парентеральном введении

Кумулятивное действия Т1084 оценивали при парентеральном применении (внутрибрюшинном, в/б) соединения по методике Лима и соавт. в соответствии с руководством по проведению доклинических исследований<sup>8</sup>. Метод основан на регистрации показателей летальности при поэтапном увеличении доз каждые четыре дня, начиная с 0,1 ЛД<sub>50</sub> до 0,75 ЛД<sub>50</sub>. Дизайн исследования разработан на основе ранее установленных параметров острой токсичности Т1084 при однократном парентеральном введении мышам и представлен в таблице 1 [15]. В эксперименте 60 самцов мышей Balb/c распределяли на 6 групп (n=10) по числу исследуемых доз и временных точек. После каждого этапа введения одну из групп оставляли для учёта летальности, а оставшимся животным продолжали введения согласно схеме исследования (табл. 1). Соединение Т1084 вводили животным в/б в виде 0,4–2,5% растворов, приготовленных с применением воды для инъекций.

<sup>6</sup> Deichmann W.B., LeBlanc T.J. Determination of the approximate lethal dose with about six animals // J Ind Hyg Toxicol. – 1943. – Vol. 25. – P. 415–417.

<sup>7</sup> Litchfield J.T. Jr., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments // J Pharmacol Exp Ther. – 1949. – Vol. 96, No. 2. – P. 99–113.

<sup>8</sup> Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.

Точные токсикометрические показатели ( $LD_{10}$ ,  $LD_{16}$ ,  $LD_{50}$  и  $LD_{84}$ ) рассчитывали с помощью пробит-анализа Литчфилда и Уилкоксона<sup>9</sup>. Коэффициент кумуляции (Кк) определяли, как отношение суммарной  $LD_{50}$  при многократном введении к  $LD_{50}$  при однократном введении.

### **Экспериментальная оценка диапазона оптимальных противоопухолевых доз соединения Т1084**

Экспериментальная оценка диапазона оптимальных доз Т1084 проведена на модели терапии солидной карциномы Эрлиха (СКЭ) у 79 самок мышей F1 (СВАхС57Вl/6j). Опухоль трансплантировали подкожным введением в бедро  $2,5 \times 10^6$  клеток в 0,2 мл среды 199 (Пан-Эко, Россия). На 7 сутки после трансплантации, когда опухолевые узлы достигли надежно измеряемых размеров (100–150 мм<sup>3</sup>), животных распределяли на 5 групп (контроль и 4 опытных) по 17–21 особи. С этого дня и по 21 сутки роста опухоли мышам опытных групп ежедневно в/ж вводили соединение Т1084 в дозах 200–400 мг/кг (2–4% растворы), а животным контрольной группы ежедневно в/ж вводили 0,9% раствора натрия хлорида.

Противоопухолевый эффект оценивали морфометрически по динамике относительных объемов опухолей и торможению их роста в соответствии с методикой, описанной в работе [16]. Для экспериментальных данных были рассчитаны стандартные параметры вариационной статистики, а их значения приведены графически в виде  $M \pm SD$ . Уровень значимости межгрупповых различий оцениваемых показателей определяли непараметрическими критериями с использованием ANOVA теста Краскела-Уоллиса с апостериорным U-тестом Манна-Уитни по процедуре множественного сравнения Холма-Бонферрони. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Статистические расчеты выполнены с применением программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

### **Острая токсичность при энтеральном введении**

В тесте острой токсичности установлено, что клиническая картина интоксикации при однократном внутрижелудочном введении соединения Т1084 носила дозозависимый характер. В дозах 2000–2300 мг/кг интоксикация у животных была слабо выраженной и в первые минуты после введения проявлялась снижением двигательной

активности, нахождением в лежачем положении, слабой реакцией на внешние раздражители. При увеличении дозы до 2300–3000 мг/кг токсические эффекты имели более выраженный характер, и проявлялись в течение 10–20 мин после введения соединения в виде тахипноэ, дыхательной аритмии, атаксии, тремора и клонических судорог. Летальные исходы при токсических дозах регистрировались в первые 20–60 мин после введения соединения Т1084. У выживших животных проявления интоксикации начинали регрессировать через 2 часа с полным исчезновением неврологической симптоматики к 4–5 часу наблюдения. В отдаленном периоде (24 часа и на протяжении последующих 14 суток) выжившие мыши по общему состоянию визуально не отличались от контрольной группы интактных животных, что, в целом, свидетельствовало об отсутствии остаточных токсических эффектов и восстановлении функций организма.

Данные по летальному действию соединения Т1084 при однократном внутрижелудочном введении мышам линии BALB/c, полученные на двух этапах исследования, отражены в таблице 2.

Методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксону установлены токсикометрические параметры Т1084 при внутрижелудочном введении, которые представлены в таблице 3.  $LD_{50}$  исследуемого соединения составила  $2356 \pm 15$  мг/кг, что соответствует III классу опасности (умеренно опасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76 ( $LD_{50}$  при введении в желудок — от 151 до 5000 мг/кг) и V классу по ГОСТ 32419-2022 для ЕАЭС ( $2000 < LD_{50} < 5000$  мг/кг, в/ж).

### **Кумулятивное действие соединения Т1084 при парентеральном введении**

Исследование кумулятивного действия соединения Т1084 позволило оценить возможность субхронического применения этого соединения. При длительном парентеральном введении Т1084 в возрастающих дозах первые признаки интоксикации и случаи гибели животных были зарегистрированы на 15 день эксперимента после достижения суммарной дозы 1296,2 мг/кг. Суммарные дозы и показатели летальности представлены в таблице 4.

Параметры токсикометрии Т1084, определённые методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксону, представлены в таблице 5. Установлено, что  $LD_{50}$  при многократном парентеральном применении Т1084 составила  $2227 \pm 15$  мг/кг. Рассчитанные коэффициенты кумуляции значительно превышали единицу для всех уровней летальности, что свидетельствует об отсутствии кумулятивных свойств у мультитаргетного соединения Т1084.

<sup>9</sup> Litchfield J.T. Jr., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments // J Pharmacol Exp Ther. – 1949. – Vol. 96, No. 2. – P. 99–113.

**Таблица 1 — Схема изучения кумулятивных свойств  
 мультитаргетного соединения T1084 на мышах линии BALB/c**

Группы, дни введения	Число животных В группе	Вводимые дозы		
		Оставленных для введения последующих доз	Доля от ЛД <sub>50</sub>	При парентеральном введении (мг/кг)
1–4	10	60	0,1	44,7
5–8	10	50	0,15	67,1
9–12	10	40	0,22	98,3
13–16	10	30	0,34	152,0
17–20	10	20	0,5	223,5
21–24	10	10	0,75	335,3

**Таблица 2 — Оценки токсичности соединения T1084  
 при однократном энтеральном (в/ж) введении мышам линии Balb/c**

Дозы соединения T1084, мг/кг	Погибшие мыши/ число мышей в группе
Первый этап исследования (ориентировочный)	
2000	0/2
2300	1/2
2600	2/2
3000	2/2
3500	2/2
Второй этап исследования (развернутый)	
2000	0/6
2125	1/6
2375	4/8
2500	9/12
2750	7/8
3000	8/8

Примечание: увеличение выборки в области, близкой к ЛД<sub>50</sub>, повышает точность расчёта токсикометрических параметров и снижает стандартную ошибку.

**Таблица 3 — Показатели острой токсичности соединения T1084  
 при однократном энтеральном (в/ж) введении мышам линии Balb/c**

Соединение	ЛД <sub>10</sub>		ЛД <sub>16</sub>		ЛД <sub>50</sub>		ЛД <sub>84</sub>	
	мг/кг	мМ/кг	мг/кг	мМ/кг	мг/кг	мМ/кг	мг/кг	мМ/кг
T1084 в/ж	2031	6,40	2100	6,61	2356±15	7,40	2644	8,33

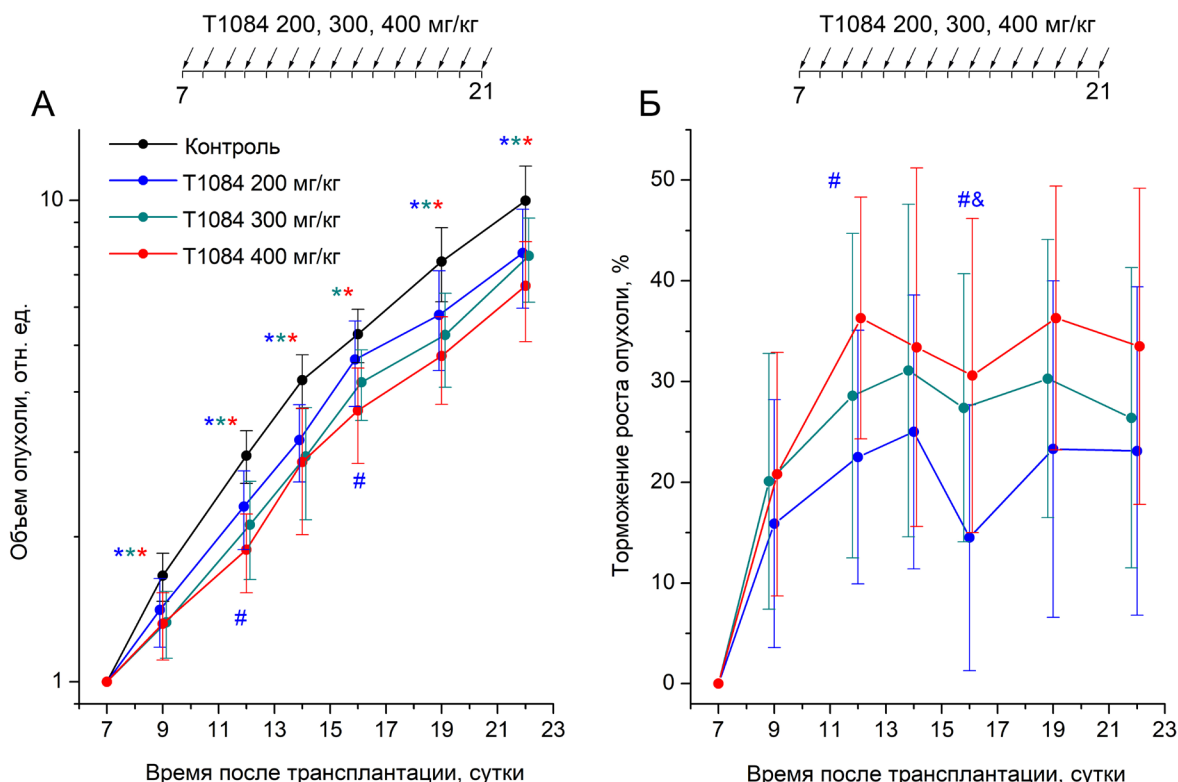
**Таблица 4 — Суммарные дозы и показатели смертности мышей-самцов линии BALB/c,  
 получавших парентеральные инъекции соединения T1084**

Группы, дни введения	Испытуемые дозы, при введении в течение 4 дней		Планируемые максимальные суммарные дозы		Число погибших/ число в группе	Индивидуальные суммарные дозы, вызывавшие гибель	
	мг/кг	доля от ЛД <sub>50</sub>	мг/кг	доля от ЛД <sub>50</sub>		мг/кг	доля от ЛД <sub>50</sub>
1–4	44,7	0,10	178,8	0,4	0/10	–	–
5–8	67,1	0,15	447,0	1,0	0/10	–	–
9–12	98,34	0,22	840,6	1,88	0/10	–	–
13–16	152,0	0,34	1448,6	3,24	1/10	1296,2	2,90
17–20	223,5	0,50	2342,6	5,24	0/10	–	–
21–24	335,3	0,75	3683,8	8,24	5/10	2581,1	5,78
					7/10	2677,5	5,99
					10/10	3012,8	6,74

**Таблица 5 — Показатели токсичности мультитаргетного соединения T1084 при длительном парентеральном введении мышам-самцам линии BALB/c в повышающихся дозах**

Соединение	Показатели токсичности, мг/кг			
	ЛД <sub>10</sub>	ЛД <sub>16</sub>	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>84</sub>
T1084 в/б, однократно*	302	330	448±13	608
T1084 в/б, многократно	1410	1562	2227±15	3174
K <sub>к</sub>	4,67	4,73	4,97 (3,77÷6,97)	5,22

Примечание: \* параметры острой токсичности соединения T1084 при парентеральном применении, полученные ранее [16]; K<sub>к</sub> — коэффициент кумуляции.



**Рисунок 1 — Влияние соединения T1084 при хроническом энтеральном введении в дозах 200–400 мг/кг на рост солидной карциномы Эрлиха у самок мышей F1 (CBA×C57BL6j).**

Примечание: А — кривые роста опухолей в группах животных. Показатели по каждой мыши нормированы на объем опухоли перед началом воздействий. Графические отклонения соответствуют SD ( $n=17-21$ ). Символ \* — статистически значимые различия опытных групп с контролем (цвет символа соответствует сравниваемой кривой): Контроль/T1084 200 мг/кг ( $p=0,008344$ ,  $p=0,000180$ ,  $p=0,000042$ ,  $p=0,004452$ ,  $p=0,004880$ ), Контроль/T1084 300 мг/кг ( $p=0,000330$ ,  $p=0,000040$ ,  $p=0,000045$ ,  $p=0,000290$ ,  $p=0,000040$ ,  $p=0,001005$ ), Контроль/T1084 400 мг/кг ( $p=0,000156$ ,  $p<0,000001$ ,  $p=0,000120$ ,  $p=0,004456$ ,  $p=0,000006$ ,  $p=0,000012$ ); # — между группами T1084 400 мг/кг и T1084 200 мг/кг ( $p=0,002109$ ,  $p=0,032400$ ). Б — динамика торможения роста опухоли (ТРО) в группах животных. & — статистически значимые различия между группами T1084 300 мг/кг и T1084 200 мг/кг ( $p=0,046870$ ); # — статистически значимые различия между группами T1084 400 мг/кг и T1084 200 мг/кг ( $p=0,002109$ ,  $p=0,003270$ ).

### Экспериментальная оценка диапазона оптимальных доз T1084 на модели терапии Карциномы Эрлиха у мышей

В результате проведенного исследования на модели терапии карциномы Эрлиха установлено, что соединение T1084 при субхроническом внутривенном введении (14 инъекций) оказывало статистически значимый противоопухолевый эффект на всех этапах наблюдения ( $p < 0,05$ ) (Рис. 1 А, Б). При этом выраженность эффектов носила дозозависимый характер. При минимальной

из исследованных доз (200 мг/кг), в целом, наблюдался слабый противоопухолевый эффект, который сопровождался торможением роста опухоли на 15–20%. Повышение дозы до 300 мг/кг усилило противоопухолевое действие T1084: эффект был более выраженным и стабильным, и сохранялся на значимом уровне на всех сроках наблюдения ( $p=0,0003-0,001$ ). Соединение T1084 в этой дозе тормозило рост опухоли на 28–31%. При этом уровень противоопухолевых эффектов T1084, применяемого в этой дозе, оказался сопоставим с эффективностью парентерального

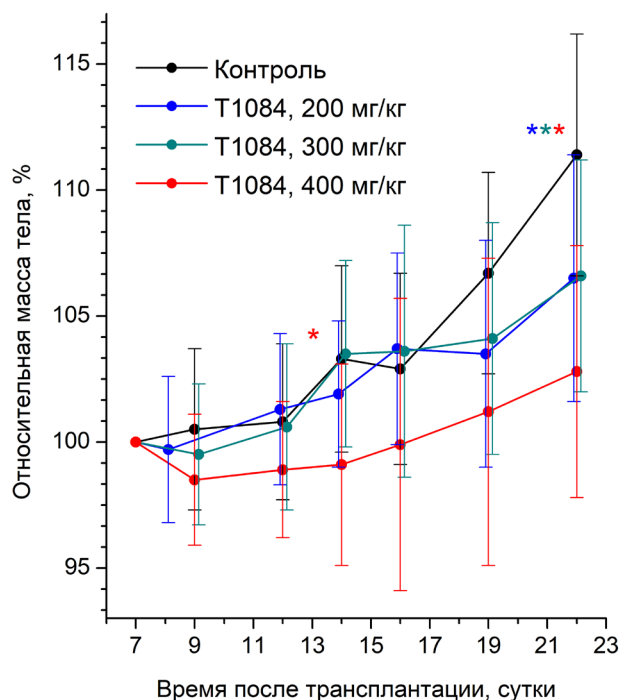


**Рисунок 2 — Макроскопический вид опухолевых узлов солидной карциномы Эрлиха, выделенных у мышей экспериментальных групп на 22 сутки роста.**

применения этого соединения в дозе 70,7 мг/кг, установленной в более ранних исследованиях [16]. Дальнейшее увеличение дозы T1084 до 400 мг/кг не обеспечило значимый прирост противоопухолевой эффективности: максимальное торможение роста опухоли составило 30–35%, что практически не отличалось от показателей, полученных при применении T1084 в дозе 300 мг/кг.

Макроскопическая оценка опухолевых узлов, выделенных на 22-е сутки после трансплантации (Рис. 2), подтвердила дозозависимый характер противоопухолевого действия соединения: в группах мышей, получавших T1084 в дозах 300 и 400 мг/кг, опухолевые узлы были визуально меньше, чем в контрольной группе, но, в целом, слабо отличались между собой.

Оценка переносимости терапии по динамике массы тела показала (Рис. 3), что при дозах 200 и 300 мг/кг отмечалось незначительное (на 3–5%) снижение прироста массы тела мышей, которое регистрировалось только на поздних этапах наблюдения (19–23 сутки). В этих дозах наблюдаемое снижение прироста массы тела не носило угрожающего характера для жизни животных. При повышении дозы T1084 до 400 мг/кг изменения этого показателя стали более ощутимыми, и регистрировались в более ранние сроки. К концу эксперимента масса тела мышей этой группы была практически на 10% меньше массы контрольных и опытных животных, что, скорее



**Рисунок 3 — Влияние соединения T1084 при хроническом энтеральном введении в дозах 200–400 мг/кг на динамику относительной массы тела мышей-опухоленосителей.**

Примечание: \* — статистически значимые различия опытных групп с контролем ( $p < 0,05$ ).

всего, можно расценивать как начальный признак токсического действия T1084.

Учитывая сопоставимую противоопухолевую эффективность доз 300 и 400 мг/кг (ТРО 26,4–31,5% и 30–36% соответственно) при более благоприятном профиле переносимости, оптимальной терапевтической дозой T1084 для внутрижелудочного применения является 300 мг/кг. Дальнейшее увеличение дозы T1084 до 400 мг/кг оказалось нецелесообразным: значимого усиления противоопухолевого эффекта не наблюдалось, но уже отмечалось проявление токсичности соединения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

С момента фундаментального открытия J. Folkman (1971) роли ангиогенеза в опухолевой прогрессии [19] и появления первого антиангиогенного препарата бевацизумаба (2004) [20] прошло более полувека. За это время арсенал антиангиогенных средств существенно расширился, а их клиническое применение вошло в рутинную практику химиотерапевта. Однако, как свидетельствуют многочисленные исследования [21–23], первоначальные ожидания от антиангиогенной терапии не оправдались. Эффективность монотерапии антиангиогенными средствами остается умеренной, а улучшение выживаемости в комбинированных схемах редко превышает

несколько месяцев [24]. Главным препятствием к достижению устойчивого клинического ответа, по мнению многих исследователей [25–27], является быстрое формирование резистентности опухолей к гипоксическому микроокружению, индуцированному антиангиогенным воздействием.

Возможным путем повышения стабильности и эффективности антиангиогенной терапии рака может являться применение антивазкулярных препаратов в сочетании с гипоксия-ориентированными цитотоксинами, мишенью которых являются преимущественно гипоксические опухолевые клетки. Идея комбинирования этих агентов нашла экспериментальное подтверждение в работе J.H. Baker и соавт., где сочетанное применение ингибитора NOS L-NNA с биоредуктивным гипоксическим токсином тирапазамином привело к усилению противоопухолевого эффекта [28]. В наших собственных исследованиях перспективность этой стратегии подтвердилась при использовании ингибитора NOS из класса N,S-замещённых производных изотиурония и дихлорацетата натрия. Совместное применение этих агентов не только усиливало противоопухолевый эффект, но и блокировало развитие гипоксической резистентности карциномы Эрлиха (ТРО 50–55% на всем протяжении наблюдения) [29]. Полученные результаты стали основой для создания на основе этих соединений новой бифункциональной молекулы T1084, сочетающей антиангиогенную (NOS-ингибирующую) и гипоксия-ориентированную цитотоксическую (PDK-ингибирующую) активность.

Большинство современных антиангиогенных препаратов, в частности, ингибиторы тирозинкиназ, предназначены для курсового перорального применения в схемах терапии многих распространённых онкологических заболеваний [30]. Разработанное нами мультитаргетное соединение антиангиогенной направленности T1084 показало свою эффективность при курсовом парентеральном применении [16], однако его активность при энтеральном пути введения оставалась неизученной. В связи с этим целью настоящей работы стала токсикологическая оценка и экспериментальное обоснование оптимальной терапевтической дозы T1084 при энтеральном введении. Установленные параметры острой токсичности T1084 при внутрижелудочном введении ( $LD_{50}$  2356±15 мг/кг) соответствуют III классу (умеренно опасные вещества) и V классу опасности<sup>10,11</sup>. Сравнение этих показателей с ранее

полученными данными при парентеральном применении T1084 ( $LD_{50}$  447 мг/кг) выявило значительное, 5-кратное снижение токсического действия T1084 при внутрижелудочном введении по сравнению с его внутрибрюшинным применением. Данное различие может быть обусловлено особенностями абсорбции и метаболизма соединения в желудочно-кишечном тракте [31]. Подобная зависимость токсичности от пути введения является благоприятным фактором для разработки пероральной лекарственной формы T1084, поскольку позволяет снизить риск системных побочных эффектов при сохранении терапевтической эффективности. Полученные результаты, в целом, согласуются с данными литературы о более благоприятном профиле безопасности пероральных форм препаратов [32, 33].

Важным результатом работы является экспериментальное подтверждение отсутствия кумулятивной токсичности у T1084. Полученное значение кумуляции (4,97) существенно превышает единицу и свидетельствует не только об отсутствии накопления токсических эффектов, но и о развитии адаптационного ответа организма при повторном введении соединения в возрастающих дозах. Отсутствие кумулятивной токсичности является важным преимуществом T1084 и выгодно отличает разрабатываемое соединение от многих классических цитостатических и антиангиогенных средств, применение которых ограничено развитием кумулятивных дозозависимых токсических эффектов [34]. Так, для ингибиторов тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб) известна кумулятивная кардиотоксичность, лимитирующая длительность терапии и требующая тщательного мониторинга функции сердечно-сосудистой системы [35, 36]. Для бевацизумаба и других анти-VEGF агентов характерны кумулятивные эффекты в виде протеинурии, артериальной гипертензии и нарушений свертывающей системы, которые нарастают при продолжительном применении [37]. Проведённая оценка кумулятивных свойств T1084 указывает на низкий риск накопления токсического действия при повторном применении этого средства, а полученные в этом исследовании результаты открывают перспективы использования соединения T1084 в длительных схемах адьювантной терапии.

На модели карциномы Эрлиха установлена оптимальная терапевтическая доза T1084 при энтеральном введении — 300 мг/кг. При дозе 200 мг/кг противоопухолевое действие T1084 было недостаточно эффективным (ТРО 15–20%). Увеличение дозы до 300 мг/кг сопровождалось значимым ростом противоопухолевой активности (ТРО 28–31%), тогда как дальнейшее повышение до 400 мг/кг не приводило к существенному усилению эффекта (ТРО 30–35%), но вызывало развитие начальных признаков токсического

<sup>10</sup> ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – Введ. 1977-01-01. – М.: Стандартинформ, 2007. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/5200233>

<sup>11</sup> ГОСТ 32419-2022. Классификация опасности химической продукции. Общие требования. – Введ. 2023-01-01. – М.: Российский институт стандартизации, 2023. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gostinfo.ru/catalog/Details?id=7023565>

действия исследуемого средства. Важно отметить, что достигнутый при энтеральном введении в дозе 300 мг/кг уровень торможения роста опухоли (28–31%) практически сопоставим с эффективностью парентерального введения T1084 в дозе 70,7 мг/кг, что подтверждает сохранение активности соединения T1084 при пероральном пути введения. Для сравнения, при переходе с внутривенного на пероральное применение этопозида его эффективность может снижаться на 20–40%, что обусловлено вариабельной биодоступностью препарата [38]. В случае T1084 потери эффективности практически не происходит.

При пересчёте оптимальной терапевтической дозы T1084 на другие виды животных и человека (с учетом площади поверхности тела)<sup>12</sup> эквивалентные дозы составили: для крыс — 150 мг/кг, для кроликов — 75 мг/кг, для человека — 24 мг/кг (1700 мг/человека при массе 70 кг). Полученные данные формируют необходимый задел для перехода к следующим этапам доклинической разработки данного средства, предназначенного для адъювантной терапии опухолевых заболеваний (оценка специфической активности и фармакокинетики).

#### Ограничения исследования

Настоящая работа имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Оценка острой токсичности T1084 проведена только на одном виде животных (мыши-самцы линии BALB/c), тогда как согласно методологии доклинических исследований для

<sup>12</sup> Deichmann W.B., LeBlanc T.J. Determination of the approximate lethal dose with about six animals // J Ind Hyg Toxicol. – 1943. – Vol. 25. – P. 415–417.

полноты токсикологической характеристики необходимы исследования на двух видах животных (мыши и крысы) обоего пола с оценкой возможных половых различий в чувствительности к соединению. Кумулятивное действие изучено при парентеральном, а не при энтеральном введении, фармакокинетические параметры (биодоступность, метаболизм, распределение по тканям) не оценивались. Указанные ограничения определяют направления дальнейших исследований соединения T1084, но не снижают значимости полученных результатов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведённых токсикологических исследованиях определён показатель  $LD_{50}$  для мультитаргетного противоопухолевого средства на основе 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин дихлорацетата (соединение T1084) при энтеральном пути введения —  $2356 \pm 15$  мг/кг, значения которого соответствуют третьему классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76 (умеренно токсичные вещества) и пятому классу опасности по ГОСТ 32419-2022 для ЕАЭС. Показано значительное снижение токсичности при энтеральном применении T1084 по сравнению с парентеральным введением этого соединения. Экспериментально подтверждено отсутствие кумулятивного действия у T1084, что обосновывает возможность его субхронического применения в схемах адъювантной терапии без риска накопления токсических эффектов. На модели солидной карциномы Эрлиха установлена оптимальная энтеральная терапевтическая доза 300 мг/кг, которая обеспечивает выраженный противоопухолевый эффект (торможение роста опухоли 28–31%) при удовлетворительной переносимости терапии.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России «Фармацевтическая разработка и доклинические исследования комплексного антиангиогенного и гипоксия-ориентированного противоопухолевого средства на основе бифункционального ингибитора NOS/PDK» CAHN-2026-0003, Регистрационный номер И126011334704-2.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Шитова А.А. — определение концепции, проведение исследования, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста рукописи;

Филимонова М.В., Филимонов А.С. — определение концепции, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста рукописи; Филатова Д.И., Просовская Е.А. — проведение исследования, написание черновика рукописи; Солдатов О.В., Рыбачук В.А., Косаченко А.О., Николаев К.А., Горбачев А.Ю. — проведение исследования,

анализ данных, валидация; Измestьева О.С. — анализ данных, визуализация.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Liu Z.L., Chen H.H., Zheng L.L., Sun L.P., Shi L. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer // *Signal Transduct Target Ther.* – 2023. – Vol. 8, No. 1. – P. 198. DOI: 10.1038/s41392-023-01460-1
- Guo Z., Jing X., Sun X., Sun S., Yang Y., Cao Y. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy // *Chin Med J (Engl).* – 2024. – Vol. 137, No. 17. – P. 2043–2051. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003231
- Filippelli A., Ciccone V., Donnini S., Ziche M., Morbidelli L. Molecular Mechanisms of Resistance to Anti-Angiogenic Drugs // *Crit Rev Oncog.* – 2021. – Vol. 26, No. 2. – P. 39–66. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2020035422
- Neves K.B., Montezano A.C., Lang N.N., Touyz R.M. Vascular toxicity associated with anti-angiogenic drugs. *Clin Sci (Lond).* – 2020. – Vol. 134, No. 18. – P. 2503–2520. DOI: 10.1042/CS20200308
- Huang M., Lin Y., Wang C., Deng L., Chen M., Assaraf Y.G., Chen Z.S., Ye W., Zhang D. New insights into antiangiogenic therapy resistance in cancer: Mechanisms and therapeutic aspects // *Drug Resist Updat.* – 2022. – Vol. 64. – P. 100849. DOI: 10.1016/j.drug.2022.100849
- Lancaster J.R. Jr. Historical origins of the discovery of mammalian nitric oxide (nitrogen monoxide) production/physiology/pathophysiology // *Biochem Pharmacol.* – 2020. – Vol. 176. – P. 113793. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113793
- Girotti A.W., Fahey J.F., Korytowski W. Role of nitric oxide in hyper-aggressiveness of tumor cells that survive various anti-cancer therapies // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2022. – Vol. 179. – P. 103805. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103805
- Soundararajan L., Dharmarajan A., Samji P. Regulation of pleiotropic physiological roles of nitric oxide signaling // *Cell Signal.* – 2023. – Vol. 101. – P. 110496. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110496
- Mohsin M.D., Salihi A. Mechanistic Insights and Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Reactive Oxygen Species in Breast Cancer // *Clin Breast Cancer.* – 2026. – Vol. 26, No. 1. – P. 330–345. DOI: 10.1016/j.clbc.2025.08.004
- Филимонова М.В., Южаков В.В., Филимонов А.С., Макачук В.М., Бандурко Л.Н., Корнеева Т.С., Самсонова А.С., Цыганова М.Г., Шевченко Л.И., Севаньякаева Л.Е., Фомина Н.К., Ингель И.Э., Яковлева Н.Д. Сравнительное исследование влияния ингибитора NOS T1023 и бевацизумаба на рост и морфологию карциномы легких Льюис // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2019. – Т. 63, № 2. – С. 89–98. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.89-98. EDN: DCXVIF
- Zhao C., Zeng Y., Kang N., Liu Y. A new perspective on antiangiogenic antibody drug resistance: Biomarkers, mechanisms, and strategies in malignancies // *Drug Dev Res.* – 2024. – Vol. 85, No. 6. – P. e22257. DOI: 10.1002/ddr.22257
- Dunbar E.M., Coats B.S., Shroads A.L., Langaee T., Lew A., Forder J.R., Shuster J.J., Wagner D.A., Stacpoole P.W. Phase 1 trial of dichloroacetate (DCA) in adults with recurrent malignant brain tumors // *Invest New Drugs.* – 2014. – Vol. 32, No. 3. – P. 452–464. DOI: 10.1007/s10637-013-0047-4
- Powell S.F., Mazurczak M., Dib E.G., Bleeker J.S., Geeraerts L.H., Tinguely M., Lohr M.M., McGraw S.C., Jensen A.W., Ellison C.A., Black L.J., Puumala S.E., Reed V.J., Miskimins W.K., Lee J.H., Spanos W.C. Phase II study of dichloroacetate, an inhibitor of pyruvate dehydrogenase, in combination with chemoradiotherapy for unresected, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma // *Invest New Drugs.* – 2022. – Vol. 40, No. 3. – P. 622–633. DOI: 10.1007/s10637-022-01235-5
- Bianchi C., Martinelli R.P., Rozados V.R., Scharovsky O.G. Use of sodium dichloroacetate for cancer treatment: a scoping review // *Medicina (B Aires).* – 2024. – Vol. 84, No. 2. – P. 313–323.
- Chelakkot C., Chelakkot V.S., Shin Y., Song K. Modulating Glycolysis to Improve Cancer Therapy // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, No. 3. – P. 2606. DOI: 10.3390/ijms24032606
- Filimonova M., Shitova A., Soldatova O., Shevchenko L., Saburova A., Podosinnikova T., Surinova V., Shegay P., Kaprin A., Ivanov S., Filimonov A. Combination of NOS- and PDK-Inhibitory Activity: Possible Way to Enhance Antitumor Effects // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, No. 2. – P. 730. DOI: 10.3390/ijms23020730
- Шитова А.А., Солдатова О.В., Рыбачук В.А., Косаченко А.О., Шегай П.В., Каприн А.Д., Николаев К.А., Корякин С.Н., Сабуров В.О., Филимонов А.С., Филимонова М.В. Противоопухолевая эффективность комбинации NOS/PDK ингибитора T1084 и гамма-излучения в эксперименте // *Research and Practical Medicine Journal.* – 2025. – Т. 12, № 4. – С. 22–33. DOI: 10.17709/2410-1893-2025-12-4-2. EDN: FUFZQP
- Hester A., Henze F., Debes A.M., Schubert C.L., Koenig A., Harbeck N., Wuerstlein R. What are the needs in oral antitumor therapy? An analysis of patients' and practitioners' preferences // *Front Oncol.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1388087. DOI: 10.3389/fonc.2024.1388087
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // *N Engl J Med.* – 1971. – Vol. 285, No. 21. – P. 1182–1186. DOI: 10.1056/NEJM197111182852108
- Garcia J., Hurwitz H.I., Sandler A.B., Miles D., Coleman R.L., Deurloo R., Chinot O.L. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook // *Cancer Treat Rev.* – 2020. – Vol. 86. – P. 102017. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102017
- Al-Ostoot F.H., Salah S., Khamees H.A., Khanum S.A. Tumor angiogenesis: Current challenges and therapeutic opportunities // *Cancer Treat Res Commun.* – 2021. – Vol. 28. – P. 100422. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100422
- Ansari M.J., Bokov D., Markov A., Jalil AT., Shalaby M.N., Suksatan W., Chupradit S., Al-Ghamdi H.S., Shomali N., Zamani A., Mohammadi A., Dadashpour M. Cancer combination therapies by angiogenesis inhibitors; a comprehensive review // *Cell Commun Signal.* – 2022. – Vol. 20, No. 1. – P. 49. DOI: 10.1186/s12964-022-00838-y
- Zirlik K., Duyster J. Anti-Angiogenics: Current Situation and Future Perspectives // *Oncol Res Treat.* – 2018. – Vol. 41, No. 4. – P. 166–171. DOI: 10.1159/000488087
- Itatani Y., Kawada K., Yamamoto T., Sakai Y. Resistance to Anti-Angiogenic Therapy in Cancer-Alterations to Anti-VEGF Pathway // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, No. 4. – P. 1232. DOI: 10.3390/ijms19041232
- Mou J., Li C., Zheng Q., Meng X., Tang H. Research progress in tumor angiogenesis and drug resistance in breast cancer // *Cancer Biol Med.* – 2024. – Vol. 21, No. 7. – P. 571–585. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0515
- Yan X., Guo Y., Sun D.L., Wu N., Jin Y. Drug resistance mechanism of anti-angiogenesis therapy in tumor // *Yi Chuan.* – 2024. – Vol. 46, No. 11. – P. 911–919. DOI: 10.16288/j.ycz.24-110
- Patel V.K., Shirbhate E., Singh V., Parveen S., Veerasamy R.,

- Tiwari A.K., Rajak H. Strategies to Combat Resistance to Anti-angiogenesis Therapies in Cancer: Current Status and Future Prospects // *Curr Top Med Chem.* – 2025. – Vol. 25, No. 18. – P. 2196–2214. DOI: 10.2174/0115680266324868250123052818
28. Baker J.H., Kyle A.H., Bartels K.L., Methot S.P., Flanagan E.J., Balbirnie A., Cran J.D., Minchinton A.I. Targeting the tumour vasculature: exploitation of low oxygenation and sensitivity to NOS inhibition by treatment with a hypoxic cytotoxin // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, No. 10. – P. e76832. DOI: 10.1371/journal.pone.0076832
  29. Filimonova M.V., Podosinnikova T.S., Samsonova A.S., Makarchuk V.M., Shevchenko L.I., Filimonov A.S. Comparison of Antitumor Effects of Combined and Separate Treatment with NO Synthase Inhibitor T1023 and PDK1 Inhibitor Dichloroacetate // *Bull Exp Biol Med.* – 2019. – Vol. 168, No. 1. – P. 92–94. DOI: 10.1007/s10517-019-04655-1
  30. Ferrer F., Tetu P., Dousset L., Lebbe C., Ciccolini J., Combarel D., Meyer N., Paci A., Bouchet S. Tyrosine kinase inhibitors in cancers: Treatment optimization - Part II // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2024. – Vol. 200. – P. 104385. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104385
  31. Kwan K.C. Oral bioavailability and first-pass effects // *Drug Metab Dispos.* – 1997. – Vol. 25, No. 12. – P. 1329–1336. Erratum in: *Drug Metab Dispos.* – 1998. – Vol. 26, No. 3. – P. 288–289.
  32. Chionh F., Lau D., Yeung Y., Price T., Tebbutt N. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 7, No. 7. – P. CD008398. DOI: 10.1002/14651858.CD008398.pub2
  33. Hirsch B.R., Zafar S.Y. Capecitabine in the management of colorectal cancer // *Cancer Manag Res.* – 2011. – Vol. 3. – P. 79–89. DOI: 10.2147/CMR.S11250
  34. Biard L., Andrillon A., Silva R.B., Lee S.M. Dose optimization for cancer treatments with considerations for late-onset toxicities // *Clin Trials.* – 2024. – Vol. 21, No. 3. – P. 322–330. DOI: 10.1177/17407745231221152
  35. Van Nguyen T., Hamdan D., Falgarone G., Do K.H., Van Le Q., Pamoukdjian F., Bousquet G. Anti-Angiogenic Tyrosine Kinase Inhibitor-Related Toxicities Among Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Target Oncol.* – 2024. – Vol. 19, No. 4. – P. 533–545. DOI: 10.1007/s11523-024-01067-8
  36. Franczyk B., Rysz J., Ławiński J., Ciałkowska-Rysz A., Gluba-Brzózka A. Cardiotoxicity of Selected Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Renal Cell Carcinoma // *Biomedicines.* – 2023. – Vol. 11, No. 1. – P. 181. DOI: 10.3390/biomedicines11010181
  37. Dobbin S.J.H., Petrie M.C., Myles R.C., Touyz R.M., Lang N.N. Cardiotoxic effects of angiogenesis inhibitors // *Clin Sci (Lond).* – 2021. – Vol. 135, No. 1. – P. 71–100. DOI: 10.1042/CS20200305
  38. Toffoli G., Corona G., Basso B., Boiocchi M. Pharmacokinetic optimisation of treatment with oral etoposide // *Clin Pharmacokinet.* – 2004. – Vol. 43, No. 7. – P. 441–466. DOI: 10.2165/00003088-200443070-00002

#### АВТОРЫ

**Шитова Анна Андреевна** — младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5512-9096. E-mail: AnnaRedRose@mail.ru

**Филимонова Марина Владимировна** — доктор биологических наук, заведующая лабораторией радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России ORCID ID: 0000-0002-9690-4746. E-mail: mari\_fil@mail.ru

**Солдатова Ольга Васильевна** — младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1178-3560. E-mail: ovsoldatova97@gmail.com

**Филатова Дарья Ивановна** — лаборант лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0005-3866-2792. E-mail: filatovadaria.nik@gmail.com

**Просовская Екатерина Александровна** — лаборант лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0004-0707-0471. E-mail: ekaterina.prosovskaya@gmail.com

**Косаченко Александр Олегович** — биолог лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2173-388X. E-mail: br.shepard@list.ru

**Николаев Кирилл Анатольевич** — лаборант лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0518-8228. E-mail: nirealki@gmail.com

**Горбачев Александр Юрьевич** — лаборант лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0008-6475-9004. E-mail: axel.gorbach@gmail.com

**Измestьева Ольга Семеновна** — старший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2572-6145. E-mail: olgaizmestieva@mail.ru

**Рыбачук Виталий Александрович** — младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8820-9965. E-mail: rybachukvitaliy@gmail.com

**Филимонов Александр Сергеевич** — научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4398-1764. E-mail: filimonov\_alex@mail.ru

УДК 615.014+615.453.6



## Разработка состава и технологии получения мини-таблеток пропранолола гидрохлорида с применением подхода «качество через проектирование»

Я.С. Новиков, М.Д. Урясова, С.Н. Егорова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

E-mail: voilt01-12@mail.ru

Получена 12.01.2026

После рецензирования 16.04.2026

Принята к печати 24.04.2026

Инфантильная гемангиома (ИГ) представляет собой доброкачественное сосудистое новообразование, встречающееся у 4–10% новорождённых и требующее своевременной терапии при осложнённом течении. На сегодняшний день пропранолол признан «золотым стандартом» лечения ИГ благодаря доказанной эффективности и безопасности. Однако в Российской Федерации отсутствуют доступные лекарственные формы (ЛФ) пропранолола для детей, что создает значительную проблему для педиатрической практики. В связи с этим актуальна разработка ЛФ, обеспечивающей точность дозирования и удобство применения у детей.

**Цель.** Разработка состава и технологии получения ородиспергируемых мини-таблеток (ОДМТ) пропранолола гидрохлорида для детей с использованием подхода «качество через дизайн» (Quality by Design, QbD).

**Материалы и методы.** Для достижения цели исследования использовали активную фармацевтическую субстанцию пропранолола гидрохлорида и вспомогательные вещества: маннитол, микрокристаллическая целлюлоза 102 (МКЦ 102), кросповидон (КПВ), натрия сахарината дигидрат, натрия стеарилфумарат (НСФ) и кремния диоксид коллоидный. Разработку состава проводили с использованием методологии QbD, планирование эксперимента методом Mixture Design (MD). Независимыми переменными выступали содержание МКЦ 102, КПВ и НСФ. ОДМТ диаметром 3 мм получали прямым прессованием. Таблеточную смесь и ОДМТ испытывали по методикам, представленным в Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания: сыпучесть, насыпная плотность и плотность после уплотнения, прочность на раздавливание, истираемость, распадаемость, однородность массы. Однородность дозирования оптимизированного состава определяли методом ВЭЖХ.

**Результаты.** На первом этапе определили целевой профиль качества ОДМТ. В соответствии с ним установлены критические показатели качества (КПК): для порошковой смеси — сыпучесть, насыпная плотность, плотность после уплотнения; для ОДМТ — прочность на раздавливание, распадаемость, истираемость и однородность дозирования. Разработан и оптимизирован состав, позволивший достичь требуемых значений всех КПК. В ходе статистического анализа выявлены значимые межкомпонентные взаимодействия, влияющие на прочность и распадаемость ОДМТ.

**Заключение.** Разработан состав и технология получения ОДМТ пропранолола гидрохлорида.

**Ключевые слова:** пропранолола гидрохлорид; мини-таблетки; ородиспергируемые формы; качество через проектирование; инфантильная гемангиома

**Список сокращений:** ИГ — инфантильная гемангиома; ОДМТ — ородиспергируемые мини-таблетки; ЛФ — лекарственные формы; ЛП — лекарственный препарат; QbD — качество через проектирование; QTPP — целевой профиль качества; DoE — планирование эксперимента; НСФ — натрия стеарилфумарат; МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза; КПВ — кросповидон; КПК — критические показатели качества.

**Для цитирования:** Я.С. Новиков, М.Д. Урясова, С.Н. Егорова. Разработка состава и технологии получения мини-таблеток пропранолола гидрохлорида с применением подхода «качество через проектирование». *Фармация и фармакология*. 2026;14(2):201-213. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-201-213

© Я.С. Новиков, М.Д. Урясова, С.Н. Егорова, 2026

**For citation:** Ya.S. Novikov, M.D. Uryasova, S.N. Egorova. Development of the Composition and Technology for Obtaining Mini-Tablets of Propranolol Hydrochloride Using the Quality by Design Approach. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(2):201-213. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-201-213

# Development of the Composition and Technology for Obtaining Mini-Tablets of Propranolol Hydrochloride Using the Quality by Design Approach

Ya.S. Novikov, M.D. Uryasova, S.N. Egorova

Kazan State Medical University,  
49 Butlerov Str., Kazan, Russia, 420012

E-mail: voilt01-12@mail.ru

Received 12 Jan 2026

After peer review 16 April 2026

Accepted 24 Apr 2026

Infantile hemangioma (IH) is a benign vascular neoplasm, occurring in 4–10 % of newborns and requiring timely therapy in cases of complicated progression. Currently, propranolol is recognized as the “gold standard” for IH treatment due to its proven efficacy and safety. However, in the Russian Federation, there are no readily available dosage forms (DFs) of propranolol for children, which creates a significant problem for pediatric practice. In this regard, the development of a DFs that ensures accurate dosing and ease of use in children is relevant.

**The aim.** To develop the composition and technology for obtaining orodispersible mini-tablets (OMT) of propranolol hydrochloride for children using the Quality by Design (QbD) approach.

**Materials and methods.** The active pharmaceutical substance of propranolol hydrochloride and excipients were used: mannitol, microcrystalline cellulose 102 (MCC 102), crospovidone (CPV), sodium saccharin dihydrate, sodium stearyl fumarate (SSF), and colloidal silicon dioxide. The composition development was carried out using the QbD methodology, with experimental design planned using the Mixture Design (MD) method. The independent variables were the content of MCC 102, CPV, and SSF. OMT with a diameter of 3 mm were obtained by direct compression. The tablet blend and OMT were tested according to the methods presented in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XV edition: flowability, bulk density and tapped density, crushing strength, friability, disintegration, and mass uniformity. The dose uniformity of the optimized composition was determined by HPLC.

**Results.** During the first stage, the target quality profile of the OMT was determined. In accordance with this, critical quality attributes (CQAs) were established: for the powder blend — flowability, bulk density, tapped density; for the OMT — crushing strength, disintegration, friability, and dose uniformity. A composition was developed and optimized, which allowed the required values for all CQAs to be achieved. Statistical analysis revealed significant inter-component interactions affecting the crushing strength and disintegration of the OMT.

**Conclusion.** The composition and technology for obtaining orodispersible mini-tablets of propranolol hydrochloride have been developed.

**Keywords:** propranolol hydrochloride; mini-tablets; orodispersible forms; Quality by Design; infantile hemangioma

**Abbreviations:** IH — infantile hemangioma; OMTs — orodispersible mini-tablets; DFs — dosage forms; QbD — Quality by Design; QTPP — Quality Target Product Profile; DoE — Design of Experiments; SSF — sodium stearyl fumarate; MCC — microcrystalline cellulose; CPV — crospovidone; CQA — critical quality attribute.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфантильная гемангиома — доброкачественное сосудистое новообразование, встречающееся, по разным данным, у 4–10% новорождённых [1]. На данный момент патогенез заболевания изучен не полностью [2], однако предполагается, что ИГ является следствием нарушения регуляции васкулогенеза и ангиогенеза [3]. В большинстве случаев ИГ не представляют собой угрозы и проходят спонтанно, однако в 10–15% случаев гемангиомы, локализованные в области головы, шеи, на границе со слизистыми, представляют собой опасность<sup>1</sup>. Они могут привести к таким осложнениям, как кровотечение, изъязвление, деформация и обструкция с функциональными нарушениями [1, 4].

К основным методам лечения ИГ относится медикаментозная терапия. Хотя длительное время кортикостероидная терапия

рассматривалась как наиболее эффективный подход, впоследствии был выявлен ряд серьёзных побочных эффектов, обусловленных её продолжительным применением [5]. Известна терапия ИГ иммунодепрессантом сиролимузом (рапамицином) — ингибитором mTOR рецепторов. Однако в связи с такими побочными эффектами, как иммуносупрессия, нарушение обмена веществ и нефротоксичность, препарат не является средством первой линии [4]. Для местного и перорального применения в лечении ИГ используются бета-блокаторы — атенолол и тимолол, тем не менее «золотым стандартом» остаётся пропранолол [3, 6, 7].

Пропранолол относится к неселективным бета-адреноблокаторам и оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Применение его в качестве средства для лечения ИГ известно с 2008 года [8]. Дозирование пропранолола согласно клиническим рекомендациям<sup>2</sup> зависит

<sup>1</sup> Гемангиома инфантильная // Рубрикатор клинических рекомендаций. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/769\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/769_1)

<sup>2</sup> Там же.

от формы ИГ и варьирует от 0,5 до 3 мг на 1 кг массы тела ребенка в сутки, а доза разделяется на 2–3 приёма. При этом передозировка может привести к развитию брадиаритмии и артериальной гипотензии. На сегодняшний день в РФ отсутствуют доступные лекарственные формы (ЛФ) пропранолола для детей [9]. В связи с этим актуальна разработка пропранолола в ЛФ, обеспечивающей точность дозирования и удобство применения у детей младшего возраста.

Мини-таблетки (МТ) являются перспективной ЛФ для детей. По определению P. Lennartz и J.V. Mielck, МТ представляют собой таблетки диаметром 2–3 мм или менее [10], демонстрируют высокую приемлемость у детей раннего возраста, что позволяет рассматривать их как предпочтительную альтернативу жидким ЛФ, в частности сиропам [11]. В отличие от последних, МТ не содержат сахара и консервантов, обладают стабильной дозировкой, не требуют использования дозирующего устройства и снижают риск несоответствия принятой дозы.

Интерес к МТ за последние годы стремительно возрос [11]. Разработаны МТ для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта [12, 13], сердечно-сосудистых [14–16] офтальмологических [17] и других патологий [18–20]. Целесообразность и безопасность применения МТ в педиатрической практике подтверждена регуляторными решениями Европейского агентства лекарственных средств (EMA). Так, препарат Slenyto (мелатонин) [21] представляет собой МТ пролонгированного действия, одобренные для лечения бессонницы у детей с двухлетнего возраста. Препарат Aqumeldi (эналаприла малеат) [22], выпускаемый в форме ородиспергируемых мини-таблеток (ОДМТ), разрешён к применению у детей с первых дней жизни для терапии сердечной недостаточности. Промышленный выпуск указанных ЛФ подтверждает технологическую реализуемость и клиническую приемлемость МТ даже для самых младших возрастных групп.

В соответствии с международным стандартом ICH Q8 (R2) при фармацевтической разработке лекарственных препаратов (ЛП) рекомендуется применение подхода «качество через проектирование» (Quality by Design, QbD). В основе QbD лежит системный подход к проектированию и разработке продукта, что позволяет повысить эффективность разработки, сократить временные затраты и оптимизировать состав ЛП [23]. При этом разработка включает последовательное определение целевого профиля качества ЛП (Quality Target Product Profile, QTPP), определение критических показателей качества (КПК, Critical Quality Attributes, CQAs), оценку рисков (risk assesment), установление пространства дизайна (design space), разработку стратегии контроля (control strategy), а также управление жизненным циклом и непрерывное совершенствование продукта (Product Lifecycle Management and

Continual Improvement). Одним из ключевых инструментов, обеспечивающих эффективную реализацию QbD, является планирование эксперимента (Design of Experiments, DoE) [24]. Применение DoE позволяет существенно сократить время и ресурсы, затрачиваемые на определение оптимального состава и технологии получения разрабатываемого препарата [25]. Среди различных видов DoE особого внимания заслуживает «смесь дизайнов» (mixture design, MD). Данный метод позволяет совмещать определение оптимального соотношения компонентов в смеси с влиянием различных технологических параметров одновременно [26].

**ЦЕЛЬЮ** исследования стала разработка состава и технологии получения ОДМТ пропранолола гидрохлорида для детей с использованием подхода QbD.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Материалы

При разработке ОДМТ использовали фармацевтическую субстанцию пропранолола гидрохлорида (Changzhou Yabang Pharmaceutical Co., Ltd., Китай) и следующие вспомогательные вещества (ВВ): маннитол — Pearlitol 200 SD (Roquette, Франция), микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) 102, кросповидон — Polyplasdone™ XL-10 (Huangshan Bonsun Pharmaceuticals Co., Ltd., Китай), натрия сахарината дигидрат (China Pingmei Shenma Group Kaifeng Xinghua Fine Chemical Ltd., Китай), натрия стеарилфумарат — PRUV (JRS Pharma, Германия), кремния диоксид коллоидный — аэросил (Madhu Silica Pvt. Ltd., Индия).

Для анализа образцов методом ВЭЖХ использовали ацетонитрил для градиентной ВЭЖХ (ООО «Гринвэн СПб», Россия), формиат аммония (Thermo Fisher Scientific's, Германия) и муравьиную кислоту (Scharlab S.L., Испания). Сверхчистая вода I типа была получена в системе очистки воды Simplicity UV (Merck, Германия). Для приготовления стандартного раствора использовали стандартный образец пропранолола гидрохлорида (ООО «НЦСО», Россия). Фильтрацию образцов проводили с помощью 25 мм шприцевого фильтра из полипропилена с диаметром пор 0,45 мкм (Filter-Bio, Китай). Фильтрацию подвижной фазы проводили с помощью 47 мм мембранных фильтров из регенерированной целлюлозы с диаметром пор 0,45 мкм (Filter-Bio, Китай).

Все взвешивания проводили на полумикровесках SHPBG-215i-ION (Bel Engineering Srl, Италия).

### Фармацевтическая разработка мини-таблеток

#### Определение целевого профиля качества мини-таблеток

На первом этапе необходимо определить характеристики ОДМТ, которые должны быть

достигнуты для получения безопасного и эффективного ЛП, т.н. целевой профиль качества ЛП [27].

#### **Определение критических показателей качества и оценка рисков**

На начальном этапе разработки были определены КПК ОДМТ: сыпучесть порошковой смеси, прочность, истираемость, время распадаемости и отсутствие адгезии (налипания) на пресс-инструмент. В ходе последующей оценки рисков систематизированы факторы, способные повлиять на данные КПК: параметры технологического процесса (смешивание, усилие прессования); свойства АФС (форма и размер частиц); тип и содержание вспомогательных веществ (соотношение наполнителя, дезинтегранта и лубриканта). Наибольшее влияние на достижение целевых показателей качества оказывают недостаточная сыпучесть порошковой смеси и дисбаланс содержания супердезинтегранта и лубриканта, что было учтено при планировании эксперимента. Детальный анализ и ранжирование выявленных рисков представлены в ранее опубликованной работе [28].

#### **Планирование эксперимента и статистическая обработка данных**

Разработка и оптимизация состава ОДМТ пропранолола гидрохлорида осуществлялась с применением DoE. Планирование эксперимента и статистическую обработку полученных данных проводили в программном обеспечении Minitab 21, США. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным  $\alpha=0,05$ .

В качестве независимых переменных рассматривали содержание микрокристаллической целлюлозы 102 (МКЦ 102,  $X_1$ , 31,0–36,5%), кросповидона (КПВ,  $X_2$ , 1,0–5,0%) и натрия стеарилфумарата (НСФ,  $X_3$ , 0,5–2,0%) в процентах от общей массы. Содержание маннитола, натрия сахарина дигидрата и аэросила было зафиксировано на постоянном уровне. Состав исследованных ОДМТ приведён в таблице 1. В качестве зависимых переменных (откликов) оценивали: прочность таблеток на раздавливание ( $Y_1$ ), истираемость ( $Y_2$ ), распадаемость ( $Y_3$ ), сыпучесть порошковой смеси ( $Y_4$ ) и индекс Карра ( $Y_5$ ).

В качестве дизайна эксперимента выбран MD в виде Extreme Vertex (табл. 2).

На основании полученных данных оптимизирован состав ОДМТ. При этом проведено ранжирование зависимых переменных по степени значимости и приоритетности с присвоением весового коэффициента и коэффициента важности.

#### **Технология получения мини-таблеток**

Получение ОДМТ осуществляли методом прямого прессования в несколько

последовательных стадий. На первом этапе активную фармацевтическую субстанцию и все ВВ просеивали через лабораторное сито с размером ячеек 315 мкм. Просеянные компоненты, за исключением НСФ и кремния диоксида коллоидного, смешивали в лабораторном смесителе Шатца M10 (Powtec, Китай) при скорости вращения 30 об/мин в течение 30 минут, после чего полученную смесь повторно просеивали. На заключительном этапе добавляли кремния диоксид коллоидный и НСФ и перемешивали при скорости 20 об/мин в течение 3 мин.

Полученную смесь загружали в эксцентриковый таблеточный пресс EP-1 (Erweka, Германия). Прессование проводили с использованием стального пресс-инструмента, включающего 3 мм двояковогнутые пуансоны с одним наконечником и матрицу.

#### **Характеристика порошковой смеси**

##### **Оценка сыпучести**

Сыпучесть оценивали в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания (ГФ РФ XV изд.) ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков»<sup>3</sup> с помощью тестера сыпучести GTB (Erweka, Германия) путём измерения времени свободного истечения 100,0 г смеси, помещённой в воронку на 450 мл с отверстием 10,0 мм, в трёх повторностях. При этом использовали встроенную в тестер функцию перемешивания.

##### **Оценка насыпной плотности и плотности после уплотнения**

Насыпную плотность до и после уплотнения оценивали в соответствии с требованиями ГФ РФ XV изд. ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения»<sup>4</sup> с помощью тестера SVM-223 (Erweka, Германия). Насыпную плотность до уплотнения рассчитывали путём измерения объема 40,0 г смеси, свободно насыпанной в цилиндр объёмом 100 мл. Плотность после уплотнения рассчитывали путём определения объёма порошка после 10, 500 и 1250 соскоков. Также рассчитывали коэффициент Хауснера и коэффициент прессуемости.

#### **Характеристика показателей качества мини-таблеток**

##### **Однородность массы**

Оценку однородности массы проводили в соответствии с ГФ РФ XV изд. ОФС.1.4.2.0009

<sup>3</sup> ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков». Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/sypuchest-poroshkov/>

<sup>4</sup> ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения». Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/nasypnaya-plotnost-i-plotnost-posle-uplotneniya/>

«Однородность массы дозированных лекарственных форм»<sup>5</sup> путём индивидуального и совокупного взвешивания 20 ОДМТ.

#### Оценка прочности

Прочность ОДМТ ( $n=10$ ) оценивали в соответствии с ГФ РФ XV изд. ОФС.1.1.1.0017 «Прочность таблеток на раздавливание»<sup>6</sup> с использованием тестера ТВН-125 (Erweka, Германия).

#### Геометрические параметры

Измерение толщины и диаметра ОДМТ ( $n=10$ ) проводили одновременно с оценкой прочности на раздавливание с использованием тестера ТВН-125 (Erweka, Германия).

#### Истираемость

Истираемость ОДМТ ( $n=10$ ) проводили в соответствии с ГФ РФ XV изд. ОФС.1.1.1.0015 «Истираемость таблеток»<sup>7</sup>, метод 2, с использованием тестера TAR-220 (Erweka, Германия). Предварительно таблетки взвешивали, затем помещали в барабан на скорости 20 оборотов в минуту, в течение 5 минут. По окончании таблетки обеспыливали и взвешивали повторно.

#### Распадаемость

Время дезинтеграции МТ ( $n=6$ ) оценивали с помощью тестера ZT-221 (Erweka, Германия) при  $37\pm 0,5$  С. В связи с малым размером ОДМТ применяли модифицированную сборку: на нижнюю часть корзинки закрепляли стальное сито с ячейками  $0,25\times 0,25$  мм (в отличие от сита, регламентированного ОФС).

#### Однородность дозирования

Однородность дозирования оптимизированного состава МТ была оценена в соответствии с ГФ РФ XV изд. ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования»<sup>8</sup> путём прямого определения содержания действующего вещества (способ 1). Рассчитывали величины среднего арифметического ( $\bar{X}_i$ ), стандартного отклонения ( $s$ ), относительного

стандартного отклонения (RSD) и приемлемого значения (AV) по указанной в ОФС методике.

Определение пропранолола гидрохлорида проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Предварительно методика была валидирована по показателям линейность, правильность, специфичность и повторяемость (сходимость).

#### Подвижная фаза А (ПФ А)

Около 630 мг формиата аммония помещали в мерный стакан вместимостью 1000 мл и растворяли в 900 мл воды для хроматографии Р и доводили рН раствора муравьиной кислотой Р до  $3,0\pm 0,1$ . Полученный раствор переносили в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводили объем раствора водой для хроматографии Р до метки и перемешивали.

#### Подвижная фаза Б (ПФ Б)

Ацетонитрил для хроматографии Р.

#### Стандартный раствор

Около 11,4 мг (точная навеска) стандартного образца пропранолола гидрохлорида помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 10 мл воды для хроматографии Р, растворяли, доводили ацетонитрилом для хроматографии Р до метки и перемешивали.

Концентрация пропранолола основания — около 0,1 мг/мл.

#### Испытуемый раствор

1 ОДМТ пропранолола гидрохлорида помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 1 мл воды для хроматографии Р, обрабатывали ультразвуком 15 мин, охлаждали до комнатной температуры, доводили ацетонитрилом для хроматографии Р до метки и перемешивали. Полученный раствор фильтровали через шприцевой фильтр.

Концентрация пропранолола основания — около 0,1 мг/мл.

#### Хроматографические условия

Анализ проводили на хроматографической системе LicArt 62 (Россия) с градиентным четвертичным насосом низкого давления QP-62d, автосамплером S-42dc, термостатом колонок T-85C, спектрофотометрическим детектором DAD-62 на колонке Atlantis HILIC Silica  $150\times 4,6$  мм, размер частиц 5 мкм, заполненной сорбентом типа L3 (Waters, Ирландия). Определение пропранолола проводили при длине волны 290 нм. Элюирование проводили в изократическом режиме с использованием подвижной фазы (А:В) в соотношении 20:80. Скорость потока — 1 мл/мин, температура термостата колонки 30°C, температура автосамплера — 6°C. Время хроматографирования — 6 мин, время удерживания пропранолола гидрохлорида ~3,8 мин.

<sup>5</sup> ОФС.1.4.2.0009 «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/odnorodnost-massy-dozirovannykh-lekarstvennykh-form/>

<sup>6</sup> ОФС.1.1.1.0017 «Прочность таблеток на раздавливание». Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/1-1-2/prochnost-tabletok-na-razdavlivanie/>

<sup>7</sup> ОФС.1.1.1.0015 «Истираемость таблеток». Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/1-1-2/istiraemost-tabletok/>

<sup>8</sup> ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования». Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/odnorodnost-dozirovaniya/>

Расчёт содержания пропранолола гидрохлорида в МТ относительно номинального проводили по формуле:

$$G_{\%} = \frac{s_x \times a_{cm} \times W_x \times P \times 100}{S_{ct} \times W_{ct} \times L \times 100} = \frac{s_x \times a_{cm} \times W_x \times P}{S_{ct} \times W_{ct} \times L},$$

где  $S_x$  — площадь пика пропранолола гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора, мAU×мин;  $S_{ct}$  — площадь пика пропранолола гидрохлорида на хроматограмме стандартного образца мAU×мин;  $a_{cm}$  — навеска стандартного образца, мг;  $L$  — заявленное содержание пропранолола гидрохлорида в МТ, мг;  $W_x$  — объём мерной колбы, взятой для разведения испытуемого образца;  $W_{ct}$  — объём мерной колбы, взятой для разведения стандартного образца;  $P$  — содержание пропранолола гидрохлорида в стандартном образце, %.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Целевой профиль качества проектируемых МТ с обоснованием выбранных характеристик и их целевым значением представлен в таблице 3.

#### Оценка распадаемости

В результате экспериментальной оценки 10 составов МТ значения времени дезинтеграции варьировало от 7,00 до 23,00 с (табл. 4). Большинство составов показали стабильные и воспроизводимые результаты (стандартное отклонение в пределах 1–2 с), за исключением составов 6 (15,33±5,30 с) и 7 (10,33±3,82 с), характеризовавшихся повышенной вариабельностью распадаемости. Анализ регрессионной модели (табл. 5) показал, что все парные взаимодействия между компонентами смеси оказывают статистически значимое влияние на время дезинтеграции ( $p < 0,05$ ). Отрицательные значения коэффициентов при данных взаимодействиях свидетельствуют о том, что фактическое время дезинтеграции для бинарных смесей оказывается меньше расчетного, предсказанного на основе аддитивного вклада каждого из компонентов. Наиболее сильный эффект наблюдался для пары КПВ и НСФ (коэффициент -9440).

#### Оценка прочности

Экспериментально установленные значения прочности исследуемых составов варьировали от 19,10±1,22 до 33,00±2,84 Н (см. табл. 4). Анализ регрессионной модели для прочности (см. табл. 5) показал неоднородную картину значимости взаимодействий между компонентами. Из трёх возможных парных взаимодействий два оказались статистически значимыми: взаимодействие МКЦ 102×НСФ ( $p=0,028$ ) и КПВ×НСФ ( $p=0,015$ ). Отрицательные значения коэффициентов при данных взаимодействиях свидетельствуют о том, что фактическая прочность таблеток, содержащих одновременно НСФ с МКЦ 102

или НСФ с КПВ, оказалась ниже расчётной, предсказанной на основе аддитивного вклада каждого из компонентов. Наибольший по величине отрицательный эффект наблюдался для взаимодействия КПВ×НСФ (коэффициент -10362). Модель показала, что ключевым фактором, модифицирующим твёрдость, является взаимодействие НСФ с другими компонентами смеси.

#### Оценка сыпучести

Все исследованные составы продемонстрировали удовлетворительную сыпучесть: значения находились в интервале от 31,77±0,65 до 38,17±0,94 с, что соответствует технологически приемлемому диапазону для прямого прессования (см. табл. 4). Воспроизводимость результатов была удовлетворительной для большинства составов; незначительное повышение вариабельности отмечено лишь для состава 7 (33,47±3,78 с).

Согласно результатам регрессионного анализа (см. табл. 5) линейные эффекты компонентов не оказывали значимого влияния на сыпучесть ( $p > 0,05$ ). Статистически значимыми признаны эффекты взаимодействий МКЦ 102 × НСФ ( $p=0,017$ ) и КПВ×НСФ ( $p=0,043$ ); взаимодействие МКЦ 102×КПВ не достигло уровня значимости ( $p=0,081$ ). Отрицательные коэффициенты при значимых взаимодействиях указывают на улучшение сыпучести при совместном присутствии указанных пар. Таким образом, сыпучесть определяется главным образом межкомпонентными взаимодействиями, в частности, с участием НСФ.

#### Оценка истираемости

Полученные данные не показали какой-либо статистической значимости влияния взаимодействий на истираемость ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 5). Стоит отметить, что ни для одного из составов не наблюдалось проблем с истираемостью в виде пограничных значений. Показатель истираемости для всех исследованных составов не превышал 3% (см. табл. 4).

#### Оценка однородности массы и геометрических параметров

Для всех исследуемых составов ОДМТ оценивали однородность массы, толщину и диаметр (см. табл. 4). Средняя масса таблеток варьировала от 19,50±0,14 до 20,49±0,13 мг, при этом низкие значения стандартных отклонений (0,07–0,14 мг) свидетельствовали о высокой воспроизводимости процесса прессования и равномерности заполнения матрицы. Толщина ОДМТ находилась в пределах от 2,60±0,02 до 2,84±0,01 мм, а диаметр — от 2,99±0,01 до 3,02±0,03 мм.

#### Оптимизация состава

На основе полученных экспериментальных данных провели оптимизацию состава ОДМТ

пропранолола с использованием многофакторного подхода. В качестве откликов выбраны прочность, сыпучесть, распадаемость и адгезия на пресс-инструмент. Для каждого отклика задали коэффициент веса и важности в диапазоне от 0,1 до 10, где больший вес усиливал влияние отклика на результат оптимизации. Целевые функции включали минимизацию, максимизацию, либо достижение заданного значения показателя в установленных интервалах (табл. 6).

Наивысший приоритет был присвоен отсутствию адгезии: вес — 10, важность — 4, цель — минимизация (целевое значение 0, допустимый максимум — 1). Распадаемость, как критический показатель ородиспергируемых ЛФ, также подлежала минимизации: целевое значение — 10 с, верхняя граница — 15 с, вес — 1, важность — 1. Для прочности установлена цель максимизации: нижняя граница — 21 Н, целевое значение — 23 Н, вес — 1, важность — 2. Сыпучесть, характеризуемая наименее точной предсказательной моделью, оптимизировалась в сторону минимизации: целевое значение — 34 с, верхний предел — 36 с, вес — 1, важность — 3. В результате оптимизации получен состав, удовлетворяющий заданным критериям.

В результате проведённой оптимизации определён следующий состав МТ (масс. %): МКЦ 102 — 31,55; КПВ — 5,00; НСФ — 1,45. Значение функции желательности для всех откликов составило 1,00, что свидетельствует о полном

соответствии достигнутых показателей заданным критериям (табл. 7). Прогнозируемые значения критических параметров качества: прочность — 23,47 Н; сыпучесть — 33,98 с; распадаемость — 7,1 с; адгезия — -0,097 (практически полное отсутствие налипания).

Оптимизированный состав был воспроизведён и подвергнут экспериментальной оценке. Учитывая, что прочность исходного состава была недостаточной, авторы увеличили давление прессования до 1,0–1,1 кН, убедившись в отсутствии риска налипания. Полученные МТ характеризовались следующими показателями: средняя масса 20,15±0,11 мг, толщина 2,62±0,01 мм, диаметр 3,00±0,01 мм, прочность от 30 до 39 Н (средняя 33,60±2,05 Н), распадаемость 20,67±2,12 с, истираемость 0,5%. Таким образом, увеличение давления прессования позволило достичь прочности, полностью соответствующей фармакопейным требованиям (>30 Н), при сохранении приемлемых показателей распадаемости и отсутствия адгезии.

Для полученных МТ был также проведён тест на однородность дозирования (рис. 1). Среднее содержание пропранолола гидрохлорида составило 99,05% от номинального, стандартное отклонение — 4,24, относительное стандартное отклонение — 4,28, рассчитанное значение приемлемости — 10,18, что соответствует установленным фармакопейным требованиям (AV <15).

Таблица 1 — Состав мини-таблеток пропранолола гидрохлорида

Наименование ингредиентов	Функция	Массовая доля в таблетке, %	Количество на мини-таблетку, мг
Пропранолола гидрохлорид	Основное действующее вещество	5,70	1,14
Маннитол	Наполнитель	27,15	5,43
Микрокристаллическая целлюлоза 102	Наполнитель	31,00–36,50	6,20–7,30
Кросповидон	Супердесинтегрант	1,00–5,00	0,20–1,00
Натрия стеарилфумарат	Гидрофильный лубрикант	0,50–2,00	0,10–0,40
Диоксид кремния	Глидант	1,00	0,20
Сахаринат натрия	Искусственный подсластитель	1,00	0,20
Масса таблетки:		100,00	20

Таблица 2 — Матрица эксперимента Mixture Design

Эксперимент	Значения уровней		
	Количество МКЦ 102, %	Количество КПВ, %	Количество НСФ, %
1	31,00	5,00	2,00
2	33,00	3,00	2,00
3	31,75	5,00	1,25
4	32,50	5,00	0,50
5	33,75	3,00	1,25
6	35,75	1,00	1,25
7	33,75	3,00	1,25
8	35,00	1,00	2,00
9	36,50	1,00	0,50
10	34,50	3,00	0,50

Примечание: МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза; КПВ — кросповидон; НСФ — натрия стеарилфумарат.

Таблица 3 — Целевой профиль качества мини-таблеток

Характеристика	Целевое значение	Обоснование
Лекарственная форма	Ородиспергируемые мини-таблетки	Обеспечение точности дозирования и удобства применения у детей до 1 года
Дозировка	1 мг пропранолола основания в каждой мини-таблетке	В соответствии с клиническими рекомендациями суточная доза пропранолола от 0,5 до 3 мг/кг, разделенная на 2–3 приёма. Препарат назначают в интервале возраста от 35 дней до 5 недель, длительность терапии от 6 до 24 месяцев и более. Вес ребенка в этот промежуток варьирует от 2,5 до 12 кг, следовательно, за один приём будет выдано от 1 до 4 мини-таблеток, что обеспечивает удобство применения.
Масса мини-таблеток	Не более 20 мг	Обеспечение удобства применения.
Размер мини-таблеток	Диаметр мини-таблеток не более 3 мм	Обеспечение удобства применения.
Органолептические свойства	Нейтральный вкус, отсутствие горечи	Нейтральный вкус (не сладкий) предотвращает восприятие препарата как кондитерского изделия, минимизируя риск случайной передозировки и формирования пищевой поведенческой привычки. Отсутствие выраженной горечи необходимо для предупреждения рвотного рефлекса и отказа от проглатывания.
Описание	Белые круглые двояковыпуклые таблетки с фаской, без риски	Деление мини-таблеток недопустимо, фаска обеспечит удобство применения за счёт сглаживания острых краев.
Подлинность	Соответствие требованиям нормативного документа по качеству	Идентификация пропранолола гидрохлорида.
Распадаемость	Не более 30 с в воде	Короткое время дезинтеграции гарантирует, что при случайном разжевывании или удержании во рту мини-таблетки мгновенно дезинтегрируются, исключая риск аспирации твердым инородным телом, а также делает невозможным последующее выплевывание мини-таблетки, что обеспечивает полноту принятой дозы и безопасность применения.
Прочность на раздавливание	Не менее 25Н	Обеспечение целостности мини-таблетки при транспортировке и хранении.
Истираемость	Не более 3% (метод 1)	Обеспечение целостности мини-таблетки при транспортировке и хранении.
Однородность дозирования	Приемлемое значение для 10 таблеток не более 15%	Обеспечение эффективности и безопасности каждой мини-таблетки.
Родственные примеси / количественное определение	Соответствие требованиям нормативного документа по качеству	Обеспечение эффективности и безопасности мини-таблетки.
Микробиологическая чистота	Категория 3А	Эффективность и безопасность лекарственного препарата

Таблица 4 — Параметры таблеточной смеси и мини-таблеток

Параметр	Эксперимент									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Показатели смеси									
Сыпучесть	38,17±0,94	37,33±0,28	33,77±1,78	32,90±1,15	35,13±0,92	31,77±0,65	33,47±3,78	35,70±0,97	34,77±0,76	36,53±1,67
Насыпная плотность	0,49	0,50	0,50	0,50	0,49	0,50	0,49	0,49	0,49	0,49
Плотность после уплотнения	0,66	0,66	0,67	0,66	0,65	0,65	0,65	0,65	0,64	0,64
Коэффициент прессуемости	25,31	24,38	25,46	23,99	24,53	23,15	24,39	23,46	22,84	23,55
Индекс Хауснера	1,34	1,32	1,34	1,32	1,33	1,30	1,32	1,31	1,30	1,31
	Показатели мини-таблеток									
Средняя масса, мг	20,08±0,10	20,17±0,11	20,01±0,09	20,49±0,13	19,94±0,14	19,91±0,07	19,50±0,14	20,06±0,08	19,84±0,07	19,57±0,11
Средняя толщина, мм	2,84±0,01	2,79±0,01	2,80±0,09	2,74±0,02	2,75±0,01	2,75±0,00	2,69±0,01	2,76±0,00	2,70±0,01	2,60±0,02
Средний диаметр, мм	3,02±0,02	2,99±0,01	2,99±0,08	3,01±0,01	3,02±0,03	3,01±0,02	3,02±0,02	3,00±0,01	3,01±0,03	3,02±0,03
Распадаемость, сек	7,00±1,84	10,33±1,06	9,33±1,06	14,33±1,06	11,00±0,00	15,33±5,30	10,33±3,82	20,00±1,84	23,00±1,84	17,00±1,84
Прочность, Н	21,80±1,51	21,90±1,26	25,50±2,90	33,00±2,84	20,30±1,94	21,10±1,80	19,10±1,22	20,30±1,52	25,80±2,22	27,50±0,89
Истираемость, %	0,75	0,60	0,50	0,25	0,46	0,45	0,57	0,50	0,41	0,77

**Таблица 5 — Коэффициенты регрессии и уровни значимости результатов**

Независимая переменная	Распадаемость		Прочность		Сыпучесть		Индекс Карра	
	Коэффициент	p-value	Коэффициент	p-value	Коэффициент	p-value	Коэффициент	p-value
МКЦ 102	33,62	>0,05	33,09	>0,05	38,23	>0,05	21,31	>0,05
КПВ	615	>0,05	680	>0,05	-455	>0,05	1,1	>0,05
НСФ	8219	>0,05	7730	>0,05	6271	>0,05	-1032	>0,05
МКЦ 102×КПВ	-754	0,103	-665	0,128	555	0,081	37,4	0,553
МКЦ 102×НСФ	-8827	0,026	-8325	0,028	-6696	0,017	1139	0,05
КПВ×НСФ	-10623	0,015	-10362	0,015	-5097	0,043	1345	0,033

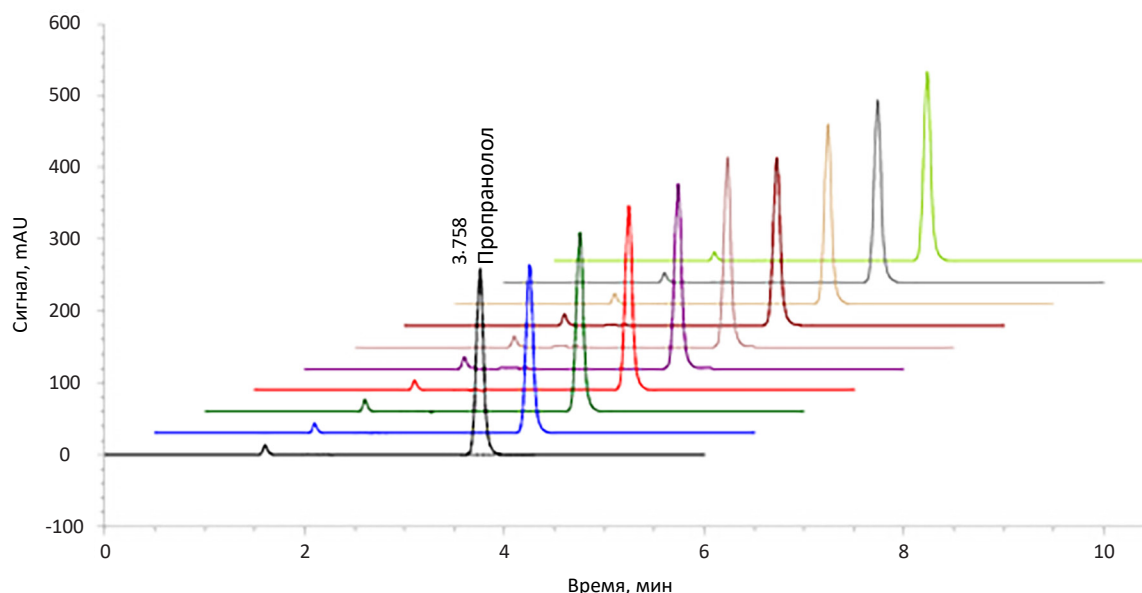
Примечание: МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза; КПВ — кросповидон; НСФ — натрия стеарилфумарат.

**Таблица 6 — Параметры оптимизации состава**

Отклик	Цель	Нижний	Целевой	Верхний	Вес	Важность
Прочность, Н	Максимизация	21	23	—	1	2
Сыпучесть, сек	Минимизация	—	34	36	1	3
Распадаемость, сек	Минимизация	—	10	15	1	1
Налипание	Минимизация	—	0	1	10	4

**Таблица 7 — Предсказанные отклики**

Отклик	Значение	Индивидуальная вероятность получения желаемых результатов
Прочность, Н	23,47	1,00
Сыпучесть, сек	33,98	1,00
Распадаемость, сек	7,13	1,00
Налипание	-0,097	1,00
Составная вероятность получения желаемых результатов		1,00



**Рисунок 1 — Хроматограммы испытуемых растворов при определении однородности дозирования мини-таблеток пропранолола.**

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд полученных результатов, по мнению авторов, требует более подробного обсуждения и интерпретации в контексте существующих литературных данных.

### Обоснование выбора дизайна эксперимента

В качестве дизайна эксперимента авторами выбран метод MD. В отличие от метода поверхностного отклика (Response Surface Methodology), где факторы независимы, MD рассматривает компоненты как часть смеси: отклик здесь определяется не абсолютными значениями, а соотношением долей, сумма которых всегда равна 100%. Существует три типа MD: simplex lattice, simplex centroid и optimal mixture (Extreme vertex), где «simplex» обозначает равные диапазоны всех компонентов, «lattice» — решетчатый способ выбора экспериментальных точек, а «centroid» — включает только центральные точки. Последний тип, extreme vertex — метод крайних вершин, используют в случаях, когда на компоненты наложены двусторонние ограничения (нижние и верхние границы) или добавлены линейные ограничения для нескольких компонентов<sup>9</sup>. Extreme vertex был выбран как один из наиболее подходящих для разработки многокомпонентного фармацевтического состава. Выбранный дизайн позволил сократить число экспериментальных точек с 27 (полный трехфакторный эксперимент) до 10, включая 2 степени свободы и одну центральную точку, выполненную в двух повторностях. При этом стоит отметить, что в соответствии со спецификой MD, влияние индивидуальных линейных переменных не включается в расчет из-за ограничения постоянства суммы долей. Их вклад в отклик полностью учтён через систему значимых взаимодействий. Наличие значимых отрицательных взаимодействий между всеми парами компонентов позволяет целенаправленно оптимизировать состав МТ для достижения минимального времени дезинтеграции.

### Обоснование состава и технологии получения ородиспергируемых мини-таблеток

Метод прямого прессования наиболее часто встречается при получении МТ [11], поскольку его преимущества обусловлены сокращённым количеством технологических стадий и, следовательно, экономической эффективностью. Авторы настоящего исследования последовали данному примеру и также использовали метод прямого прессования.

Проведённый анализ рисков показал, что эффективность метода прямого прессования

обусловлена сыпучестью порошковой смеси. Учитывая низкое содержание действующего вещества (содержание пропранолола гидрохлорида — 5,7%) сыпучесть главным образом определяется составом ВВ [14]. Для подбора оптимального состава авторы проанализировали существующие рецептуры ОДМТ [16, 29–31], полученных прямым прессованием, а также справочные данные по ВВ<sup>10</sup>.

Основной группой ВВ в МТ являются наполнители. Выбор маннитола являлся необходимым — это одно из немногих ВВ, которое в полной мере отвечает задачам разработки ородиспергируемых форм — за счёт благоприятных органолептических свойств и низкой гигроскопичности<sup>11</sup>. Однако использование маннитола в высоких концентрациях приводило к адгезии порошковой смеси на пуансоны, в связи с чем его содержание было ограничено до 55,3%. При этом варьирование доли маннитола вблизи указанного значения не оказывало значимого влияния на сыпучесть. Для компенсации наполнителя в состав дополнительно вводили МКЦ 102. Ее выбор обусловлен оптимальной сыпучестью, а также способностью выполнять функцию связующего вещества, обеспечивая формирование прочных таблеток при прямом прессовании. Долю МКЦ 102 устанавливали в интервале от 31 до 36,5%, что было продиктовано необходимостью соблюдения основного ограничения MD — достижения суммарной массы смеси, равной 100%.

Однако даже при оптимальном соотношении наполнителей сыпучесть смеси оставалась недостаточной для стабильного заполнения матриц малого размера. Процесс заполнения матрицы критически важен для обеспечения качества МТ, поскольку их неравномерное заполнение приводит к вариативности массы и, как следствие, содержания действующего вещества [32]. Применение матрицы диаметром 3 мм в настоящем исследовании обусловило необходимость значительного повышения сыпучести таблеточной смеси. С этой целью в состав был введён кремния диоксид коллоидный в фиксированной концентрации 1,0% — верхней границе рекомендуемого диапазона<sup>12</sup>. Данная мера позволила достичь удовлетворительной сыпучести и стабилизировать процесс таблетирования.

Вторым критическим параметром качества являлось время дезинтеграции, которое определяется содержанием как наполнителей, так и супердизинтегрантов и лубрикантов. Поскольку целевое время дезинтеграции МТ составляло менее 30 с, в качестве независимых переменных выбрано

<sup>9</sup> Design of Experiments for Pharmaceutical Product Development: Volume I: Basics and Fundamental Principles; S. Beg, editor; Singapore: Springer Singapore; 2021. DOI: 10.1007/978-981-33-4717-5

<sup>10</sup> Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. Handbook of pharmaceutical excipients, 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009

<sup>11</sup> Там же.

<sup>12</sup> Там же.

содержание КПВ и НСФ. При этом увеличение доли супердезинтегранта, с одной стороны, может способствовать ускорению дезинтеграции, а с другой — снижать механическую прочность МТ и ухудшать сыпучесть смеси. Выбор КПВ в качестве супердезинтегранта обусловлен его способностью обеспечивать быструю дезинтеграцию таблеток [33, 34]. Содержание супердезинтегранта варьировало в диапазоне от 1 до 5%, что соответствует рекомендуемым пределам для данной группы ВВ.

Содержание лубриканта также имело определяющее значение: его недостаток приводит к адгезии смеси к поверхности пуансонов, тогда как избыток вызывает увеличение времени дезинтеграции и снижение прочности МТ [30]. Выбор НСФ в качестве лубриканта обусловлен его преимуществами по сравнению с традиционными стеаратами [35]. Он отличается меньшей гидрофобностью и отсутствием выраженного замедления скорости дезинтеграции по сравнению с магния стеаратом, при этом он сохраняет сопоставимую смазывающую способность и не уступает по влиянию на прочность таблеток. Важно отметить, что его смазывающая эффективность возрастает при увеличении времени смешивания, а распадаемость таблеток не ухудшается [36].

В ходе эксперимента установлено, что составы, содержащие 0,5% НСФ, вызывали адгезию таблеточной массы к поверхности пуансонов уже после прессования нескольких единиц. Несмотря на удовлетворительные показатели механической прочности, данные композиции не могли быть признаны приемлемыми. В связи с этим в схему оптимизации был введён дополнительный отклик — адгезия смеси на пресс-инструмент, которую выражали в бинарной шкале: 0 — отсутствие налипания, 1 — наличие налипания. Данный показатель имел приоритетное значение при выборе состава.

#### **Оценка качества полученных мини-таблеток**

При разработке МТ особое внимание следует уделять валидности фармакопейных методов испытаний, поскольку стандартные методики не всегда учитывают геометрические особенности данной ЛФ.

Первым примером служит нормирование показателя прочности. ГФ XV устанавливает требования к минимальной прочности таблеток начиная с диаметра 6 мм, равной 30 Н, однако регламентированные нормативы неприменимы к МТ диаметром 3 мм. Руководствуясь практической целесообразностью, авторами был установлен целевой показатель прочности не менее 25 Н, что обеспечивает сохранность МТ при упаковке, транспортировке и последующем применении.

Аналогичная проблема возникает и при оценке распадаемости МТ [11]. Основной частью в приборе для определения распадаемости является сборная корзинка. Согласно ОФС.1.4.2.0013 «Распадаемость твёрдых лекарственных форм» к нижней поверхности нижней пластины корзинки должна быть прикреплена сетка с отверстиями размером  $2,0 \pm 0,2$  мм. При этом размер МТ составляет 3 мм и менее. Зачастую МТ проходят через отверстия сита во время проведения теста распадаемости, что приводит к недостоверным результатам. Одно из решений было предложено в работе V. Lura и соавт. [11]. МТ помещается в цилиндр высотой 15 мм и внутренним диаметром 10 мм, закрытый сверху и снизу сеткой диаметром пор 710 мкм. Этот цилиндр помещался в прибор для проведения исследований распадаемости. Авторами был предложен другой метод: использование вместо фармакопейного сита, закреплённого на нижней поверхности корзинки, сита с размером отверстий  $0,25 \times 0,25$  мм. Данная модификация оказалась успешной, поскольку позволила надёжно удерживать МТ в корзинке на протяжении всего теста и получать воспроизводимые, объективные результаты времени дезинтеграции.

Говоря о результатах оценки истираемости, необходимо отметить, что достоверность полученных значений может быть ограничена в связи с несоответствием геометрических параметров МТ размерам барабана прибора, регламентированным ГФ РФ XV изд. По мнению авторов, фармакопейная методика требует адаптации для объективной оценки истираемости МТ.

#### **Ограничения исследования**

Исследование ограничено лабораторным этапом; требуется изучение стабильности при хранении, биофармацевтические исследования и проведение последующих клинических исследований.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В ходе исследования разработаны и получены ОДМТ пропранолола гидрохлорида, предназначенные для персонализированной терапии ИГ у детей. Применение методологии QbD и метода планирования эксперимента MD позволило научно обосновать состав, количественно оценить влияние ВВ на КПК и выявить значимые межкомпонентные взаимодействия. Оптимизированный состав обеспечивает требуемые технологические характеристики ОДМТ — прочность, распадаемость, истираемость и однородность дозирования — и полностью соответствует установленным требованиям.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Фармацевтическая субстанция пропранолола гидрохлорида и все вспомогательные вещества были предоставлены АО «Татхимфармпрепараты». Растворители для ВЭЖХ, хроматографическая колонка и стандартный образец пропранолола гидрохлорида были приобретены в рамках программы Приоритет-2030.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Новиков Я.С. — определение концепции, разработка методологии, проведение исследования, написание черновика рукописи, визуализация; Урясова М.Д. — разработка методологии, проведение исследования; Егорова С.Н. — определение концепции, разработка методологии, руководство, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Holm A., Mulliken J.B., Bischoff J. Infantile hemangioma: the common and enigmatic vascular tumor // *J Clin Invest.* – 2024. – Vol. 134, No. 8. – P. e172836. DOI: 10.1172/JCI172836
2. Colmant C., Powell J. Medical Management of Infantile Hemangiomas: An Update // *Paediatr Drugs.* – 2022. – Vol. 24, No. 1. – P. 29–43. DOI: 10.1007/s40272-021-00477-9
3. Léauté-Labrèze C., Harper J.I., Hoeger P.H. Infantile haemangioma // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390, No. 10089. – P. 85–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0
4. Rešić A., Barčot Z., Habek D., Pogorelić Z., Bašković M. The Evaluation, Diagnosis, and Management of Infantile Hemangiomas-A Comprehensive Review // *J Clin Med.* – 2025. – Vol. 14, No. 2. – P. 425. DOI: 10.3390/jcm14020425
5. Хачатрян Л.А., Николаева Д.М. Современная терапия инфантильных гемангиом // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 156–167. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-156-167. EDN: TRJEQS
6. Xu W., Zhao H. Management of infantile hemangiomas: Recent advances // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1064048. DOI: 10.3389/fonc.2022.1064048
7. Huang X., Si W., Zou Z., Li B., Mu Y., Zhong W., Yang K. Efficacy and safety of oral propranolol and topical timolol in the treatment of infantile hemangioma: a meta-analysis and systematic review // *Front Pharmacol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1515901. DOI: 10.3389/fphar.2024.1515901
8. Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Boralevi F., Thambo J.B., Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358, No. 24. – P. 2649–2651. DOI: 10.1056/NEJMc070881
9. Новиков Я.С., Егорова С.Н. Анализ ассортимента лекарственных препаратов на основе пропранолола на российском и мировом фармацевтических рынках // *Journal of Siberian Medical Sciences.* – 2024. – Т. 8, № 2. – С. 21–31. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-21-31. EDN: LGNEIJ
10. Lennartz P., Mielck J.B. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures // *International Journal of Pharmaceutics.* – 1998. – Vol. 173, No. 1–2. – P. 75–85. DOI: 10.1016/S0378-5173(98)00206-3
11. Lura V., Lura A., Breikreutz J., Klingmann V. The revival of the mini-tablets: Recent advancements, classifications and expectations for the future // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2025. – Vol. 210. – P. 114655. DOI: 10.1016/j.ejpb.2025.114655
12. Souza D.F.D., Goebel K., Andrezza I.F. Development of enteric coated sustained release minitables containing mesalazine // *Braz J Pharm Sci.* – 2013. – Vol. 49, No. 3. – P. 529–536. DOI: 10.1590/S1984-82502013000300014
13. Kwon T.K., Kang J.H., Na S.B., Kim J.H., Kim Y.I., Kim D.W., Park C.W. Novel Esomeprazole Magnesium-Loaded Dual-Release Mini-Tablet Polycap: Formulation, Optimization, Characterization, and In Vivo Evaluation in Beagle Dogs // *Pharmaceutics.* – 2022. – Vol. 14, No. 7. – P. 1411. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071411
14. Khan D., Kirby D., Bryson S., Shah M., Mohammed A.R. Development of an Age-Appropriate Mini Orally Disintegrating Carvedilol Tablet with Paediatric Biopharmaceutical Considerations // *Pharmaceutics.* – 2021. – Vol. 13, No. 6. – P. 831. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060831
15. Issa M.G., De Souza N.V., Jou B.W.C., Duque M.D., Ferraz H.G. Development of Extended-Release Mini-Tablets Containing Metoprolol Supported by Design of Experiments and Physiologically Based Biopharmaceutics Modeling // *Pharmaceutics.* – 2022. – Vol. 14, No. 5. – P. 892. DOI: 10.3390/pharmaceutics14050892
16. Alalaiwe A., Alsenaidy M.A., Almalki Z.S., Fayed M.H. Development and Optimization of Sildenafil Orodispersible Mini-Tablets (ODMTs) for Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension Using Response Surface Methodology // *Pharmaceutics.* – 2023. – Vol. 15, No. 3. – P. 923. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030923
17. Moosa R.M., Choonara Y.E., du Toit L.C., Kumar P., Carmichael T., Tomar L.K., Tyagi C., Pillay V. A review of topically administered mini-tablets for drug delivery to the anterior segment of the eye // *J Pharm Pharmacol.* – 2014. – Vol. 66, No. 4. – P. 490–506. DOI: 10.1111/jphp.12131
18. Elezaj V., Lura A., Canha L., Breikreutz J. Pharmaceutical Development of Film-Coated Mini-Tablets with Losartan Potassium for Epidermolysis Bullosa // *Pharmaceutics.* – 2022. – Vol. 14, No. 3. – P. 570. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030570
19. Bebawy G., Sokar M., Abdallaha O.Y. Novel risperidone orally disintegrating minitables for pediatric use:

- patient acceptance and dose adjustment // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2021. – Vol. 47, No. 4. – P. 542–551. DOI: 10.1080/03639045.2021.1879829
20. Gong L., Yu M., Sun Y., Gao Y., An T., Zou M., Cheng G. Design and optimization of gastric floating sustained-release mini-tablets of alfuzosin hydrochloride based on a factorial design: *in vitro/in vivo* evaluation // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2018. – Vol. 44, No. 12. – P. 1990–1999. DOI: 10.1080/03639045.2018.1506473
  21. Yuge K., Nagamitsu S., Ishikawa Y., Hamada I., Takahashi H., Sugioka H., Yotsuya O., Mishima K., Hayashi M., Yamashita Y. Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders // *BMC Psychiatry.* – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 445. DOI: 10.1186/s12888-020-02847-y
  22. Steichert M., Cawello W., Laeer S.; LENA Consortium. Population Pharmacokinetic Analysis of Enalapril and Enalaprilat in Newly Treated Children with Heart Failure: Implications for Safe Dosing of Enalapril (LENA Studies) // *Clin Pharmacokinet.* – 2025. – Vol. 64, No. 7. – P. 1103–1118. DOI: 10.1007/s40262-025-01520-5
  23. Yu L.X., Amidon G., Khan M.A., Hoag S.W., Polli J., Raju G.K., Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design // *AAPS J.* – 2014. – Vol. 16, No. 4. – P. 771–783. DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3
  24. Коцур Ю.М., Флисюк Е.В., Наркевич И.А. Применение подхода «качество через проектирование» (QbD) для разработки состава таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2026. – Т. 15, № 1. – С. 53–61. DOI: 10.33380/2305-2066-2026-15-1-2218. EDN: HCOVGH
  25. Serrano A.C.C.L., Viana M.C., Pinto N.V., Lages E.B., Carneiro G., Borges G.S.M. The Use of Design of Experiments (DoE) Approaches for the Development of Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) // *Applied Nano.* – 2025. – Vol. 6, No. 1. – P. 4. DOI: 10.3390/applnano6010004
  26. Голубев А.Н., Нгуен Т.Ш., Басевич А.В., Сорокин В.В., Каухова И.Е., Марченко А.Л., Смирнова Е.М. Подходы к разработке состава таблеток с использованием современного статистического программного обеспечения и концепции Quality-by-Design // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 45–48. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48. EDN: BCCOUH
  27. Карлина М.В., Косман В.М., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Применение подхода Quality-by-Design на лабораторном этапе фармацевтической разработки для лекарственной формы «таблетки» // *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 168–178. DOI: 10.30895/1991-2919-2025-15-2-168-178. EDN: AMPPSW
  28. Новиков Я.С., Егорова С.Н. Оценка возможных рисков на этапе фармацевтической разработки мини-таблеток // *Фармация и фармакология.* – 2025. – Т. 13, № 4. – С. 260–269. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-260-269. EDN: QZUJAP
  29. Warnken Z., Trementozzi A., Martins P.P., Parekh J., Koleng J.J., Smyth H.D.C., Brunaugh A. Development of low-cost, weight-adjustable clofazimine mini-tablets for treatment of tuberculosis in pediatrics // *Eur J Pharm Sci.* – 2023. – Vol. 187. – P. 106470. DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106470
  30. Stoltenberg I., Breitreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs)—a novel solid oral dosage form for paediatric use // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2011. – Vol. 78, No. 3. – P. 462–469. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.02.005
  31. Hejduk A., Teżyk M., Jakubowska E., Krüger K., Lulek J. Implementing the Design of Experiments (DoE) Concept into the Development Phase of Orodispersible Minitablets (ODMTs) Containing Melatonin // *AAPS PharmSciTech.* – 2022. – Vol. 23, No. 1. – P. 60. DOI: 10.1208/s12249-021-02185-6
  32. Lura A., Breitreutz J. Manufacturing of mini-tablets. Focus and impact of the tooling systems // *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* – 2022. – Vol. 72. – P. 103357. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103357
  33. Zhao N., Augsburg L.L. Functionality comparison of 3 classes of superdisintegrants in promoting aspirin tablet disintegration and dissolution // *AAPS PharmSciTech.* – 2005. – Vol. 6, No. 4. – P. E634–E640. DOI: 10.1208/pt060479
  34. Patil C. Effect of various superdisintegrants on the drug release profile and disintegration time of Lamotrigine orally disintegrating tablets // *Afr J Pharm Pharmacol.* – 2009. – Vol. 5, No. 1. – P. 76–82. DOI: 10.5897/AJPP10.279
  35. Sabbatini B., Romano Perinelli D., Filippo Palmieri G., Cespi M., Bonacucina G. Sodium lauryl sulfate as lubricant in tablets formulations: Is it worth? // *Int J Pharm.* – 2023. – Vol. 643. – P. 123265. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123265
  36. Li J., Wu Y. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms // *Lubricants.* – 2014. – Vol. 2, No. 1. – P. 21–43. DOI: 10.3390/lubricants2010021

## АВТОРЫ

**Новиков Ярослав Сергеевич** — аспирант Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0005-2916-3756. E-mail: voilt01-12@mail.ru

**Урясова Мария Дмитриевна** — ординатор Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0006-7232-0056. E-mail: mashenka21.01.2000@mail.ru

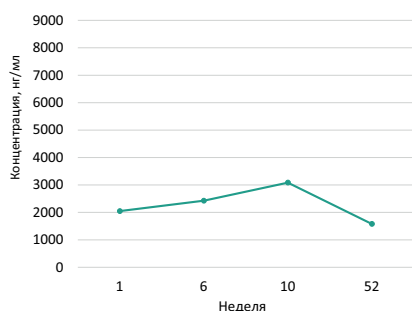
**Егорова Светлана Николаевна** — доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава. ORCID ID: 0000-0001-7671-3179. E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

**CORRIGENDUM:****Промежуточные результаты первого этапа многоцентрового открытого мультикогортного исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности веренафуспа альфа у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа [Фармация и фармакология. 2026;14(1):81-96. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-81-96]**

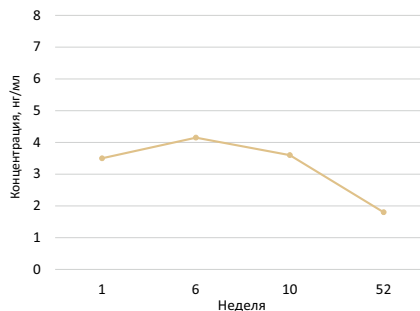
**Относится к статье:** Лукина Е.А., Пономарев Р.В., Тришина С.В., Габитова Е.С., Вашакмадзе Н.Д., Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С. Промежуточные результаты первого этапа многоцентрового открытого мультикогортного исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности веренафуспа альфа у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа. *Фармация и фармакология*. 2026;14(1):81-96. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2026-14-1-81-96>

Настоящим информируем читателей, что в финальную версию статьи были внесены изменения на русском языке.

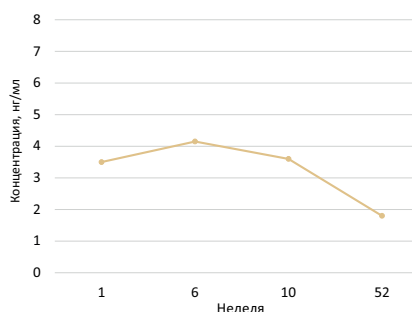
В опубликованной статье «Промежуточные результаты первого этапа многоцентрового открытого мультикогортного исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности веренафуспа альфа у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа» авторами была обнаружена техническая ошибка: случайным образом в статье были переставлены местами рисунки 4 и 5 относительно подписей к рисункам.



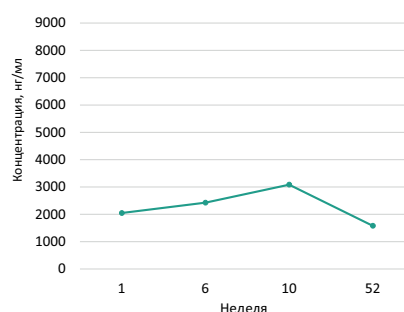
**Рисунок 4 — Динамика изменения уровня дерматансульфата в спинномозговой жидкости (медиана) взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафусп альфа.**



**Рисунок 5 — Динамика изменения уровня гепарансульфата в спинномозговой жидкости (медиана) взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафусп альфа.**

**Правильная версия:**

**Рисунок 4 — Динамика изменения уровня дерматансульфата в спинномозговой жидкости (медиана) взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафусп альфа.**



**Рисунок 5 — Динамика изменения уровня гепарансульфата в спинномозговой жидкости (медиана) взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафусп альфа.**

Авторы сожалеют, что, вероятно, по причине недосмотра в первоначально опубликованной версии данной статьи были переставлены местами рисунки 4 и 5 относительно подписей к рисункам. Ошибка носит технический характер, не изменяет сути изложенных в статье данных, но может повлиять на их корректное восприятие читателями. Английская версия статьи является корректной.

Исходная статья на русском языке обновлена в онлайн-версии: <https://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/1814>

