

Основан в 1995 г.

**Журнал входит
в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий,
выпускаемых в Российской Федерации,
в которых рекомендуется публикация
основных результатов диссертаций
на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук**

Belgorod State University
Scientific bulletin
Medicine Pharmacy

Учредитель:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

Издатель:
НИУ «БелГУ»,
Издательско-полиграфический комплекс
НИУ «БелГУ»

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охраны культурного наследия
Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-21121 от 19 мая 2005 г.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
ЖУРНАЛА**

Главный редактор

Л.Я. Дятченко
ректор НИУ «БелГУ», доктор
социологических наук, профессор

Зам. главного редактора

А.П. Пересыткин
проректор по научной работе
НИУ «БелГУ», кандидат педагогических наук

Ответственные секретари

В.М. Московкин
доктор географических наук, профессор
кафедры мировой экономики
НИУ «БелГУ»

Е.Н. Крелевецкая
кандидат педагогических наук,
доцент кафедры педагогики НИУ «БелГУ»

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
СЕРИИ ЖУРНАЛА**

Главный редактор

О.А. Ефремова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Заместитель главного редактора

А.А. Должиков
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Ответственный секретарь

О.П. Лебедева
кандидат медицинских наук, доцент
(НИУ «БелГУ»)

Члены редколлегии

А.П. Григоренко
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Н.И. Жернакова

доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

В.Ф. Куликовский

доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Использование факторов роста в восстановлении костной ткани. **В.С. Казакова, В.П. Чуев, О.О.Новиков, Е.Т.Жулякова, Д.А.Фадеева 5**

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Инфекционно-воспалительные осложнения простатэктомии у больных аденомой предстательной железы. **О.И. Братчиков, Е.А. Шумакова, А.А. Крюков, А.П. Хмарук, Е.Ю. Трифонов, А.А. Шукри Мохаммед 13**
Динамика популяционной онкозаболеваемости у населения Белгородской области в зависимости от пола и возраста на протяжении 25-летнего периода наблюдения (1981-2005 гг.). **Т.П. Голивец, Б.С. Коваленко, Е.М. Паршков, С.О. Подвьязников, И.В. Сухотерин 22**

Заболеваемость злокачественными новообразованиями детей Белгородской области в постчернобыльский период. **Т.П. Голивец, Б.С. Коваленко, Е.М. Паршков, С.О.Подвьязников 32**

Пути коррекции NO-дефицитного состояния при патологии беременных в эксперименте. **В.В. Гуреев, М.В. Покровский, О.С. Полянская, А.П. Почечун, Е.А. Климова, Б.В. Трифонов, А.А. Барсук 40**

Фармакологическая коррекция иммунного статуса и структурно-функциональных свойств эритроцитов при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. **М.А. Цуркина, А.А. Конопля, Ю.И. Кобелева, Е.Г. Романяк, В.П. Гаврилюк, С.А. Долгарева 44**

Противовоспалительные эффекты дистантного ишемического preconditionирования в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином. **Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, В.И. Кочкаров, А.Е. Королев, Л.В. Корочкина, Б.В. Трифонов, О.В. Харитонова 49**

Изучение общетоксического, местнораздражающего и противовоспалительного действия мази с фитоэкстрактами. **З.Б. Тигиева 54**

Эндотелиопротективное действие эналаприла и милдроната. **М.В. Корочкин, Н.В. Юдина, М.В. Покровский, В.И. Якушев, В.А. Руженков, В.И. Кочкаров, О.А. Старосельцева 57**

Влияние фактора роста эндотелия сосудов VEGF на выработку NO. **А.А. Арустамова, А.С. Белоус, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Якушев, А.А. Барсук, О.С. Гудьрев, М.В. Корочкин 62**

Эндотелио- и кардиопротективные свойства препарата импаза на модели гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции. **А.С. Белоус, А.А. Арустамова, М.В. Покровский, С.А. Цепелева, В.И. Якушев, О.С. Гудьрев, М.В. Корочкин 65**

Сравнительная оценка эндотелио- и кардиопротективных свойств препарата импаза на моделях L-NAME-индуцированной и гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции. **А.С. Белоус, А.А. Арустамова, М.В. Покровский, С.А. Цепелева, В.И. Якушев, М.В. Корочкин 69**

Изучение фармакологической активности плодов можжевельника длиннохвойного. **Д.И.Писарев, О.О.Новиков, О.С.Воронкова, В.А.Руженков 73**
Эндотелио- и кардиопротективные эффекты препарата этоксидол при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота. **Н.В. Стабровская, В.А. Рагулина, М.В. Корочкин, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, О.С. Гудьрев, И.М. Колесник 78**

Влияние лекарственного препарата авастин на выработку эндотелием оксида азота. **А.А. Арустамова, А.С. Белоус, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Якушев 83**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МЕНЕДЖМЕНТ

Разработка суппозиторий с бугадионом и кислотой мефенамовой. **Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева, А.В. Нестерова, Е.Т. Жулякова, О.Е. Лебедева, М.Ю. Новикова 86**

Технологические аспекты получения и фармакологические исследования фитогелей для коррекции последствий метаболического синдрома. **М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, Е.Т. Жулякова, О.Е. Лебедева, О.О. Новиков 91**

- В.Д. Луценко**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- О.О. Новиков**
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- В.С. Орлова**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- Т.В. Павлова**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- И.П. Парфенов**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- С.П. Пахомов**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- К.И. Процаев**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- Ф.А. Пятакович**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- Т.А. Романова**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- И.В. Спичак**
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- Б.В. Трифонов**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- Ж.Ю. Чефранова**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- М.И. Чурносоев**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- А.А. Шапошников**
доктор биологических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Оригинал-макет О.А. Ефремова, Н.А. Гапоненко
E-mail: efremova.bgu@gmail.com,
doctor_ol@bk.ru

Подписано в печать 28.06.2011
Формат 60×84/8
Гарнитура Georgia, Impact
Усл. п. л. 24,64
Тираж 1000 экз.
Заказ 134

Подписные индексы в каталоге агентства
«Роспечать» – 81468

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован
в ИПК НИУ «БелГУ»
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

- Изучение физико-химических характеристик крахмала картофельного и крахмала кукурузного с целью создания пролонгированных лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой. **Е.Т. Жилыкова, Н.Н. Попов, М.Ю. Новикова, О.О. Новиков, М.А. Халикова, О.Е. Лебедева 98**
- Обоснование состава пероральной корригированной лекарственной формы из цветков пижмы. **Р.В. Якусевич 106**
- Изучение физико-химических и технологических характеристик поливинилового спирта с целью создания пролонгированных лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой. **Е.Т. Жилыкова, Н.Н. Попов, М.Ю. Новикова, О.О. Новиков, М.А. Халикова, В.И. Дейнека 109**
- Технологический поиск в процессе разработки растительного лекарственного средства с противовоспалительными и антимикробными свойствами для местной терапии. **Л.П. Лежнева 118**
- Разработка и стандартизация стоматологического геля «Дентолифт» с СО₂-экстрактами гвоздики и эвкалипта. **Е.А. Кульгаев 122**
- Оценка эффективности промышленного метода экстрагирования дигидрокверцетина. **А.М. Шевченко, Е.Г. Ковалевская, Н.Т. Карданов 124**
- Изучение возможности получения фитопрепаратов из травы мелколепестника канадского (*Erigeron canadensis L.*). **А.Ю. Ботов, В.Я. Яцук, Л.Е. Сипливая, В.И. Дейнека, Д.И. Писарев, О.О. Новиков 129**
- О комплексном использовании сырья полыни горькой (*Artemisia absinthium L.*) для получения фитопрепаратов. **А.П. Северин, Л.Е. Сипливая, В.Я. Яцук, А.Н. Чулков, О.О. Новиков, Е.Т. Жилыкова, В.И. Кочкаров 134**
- Изучение травы фиалки донской (*Viola tanaitica Grosset.*) и травы шалфея поникающего (*Salvia nutans L.*) в поиске отхаркивающих средств растительного происхождения. **Р.А. Бубенчиков, Ю.А. Кондратова, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, В.К. Тохтарь 138**
- Создание предпосылок для реинжиниринга бизнес-процесса «Принятие управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте» на основе оптимизации уровня эффективности руководителя. **О.В. Артемова, И.М. Раздорская, О.А. Селютин 141**
- Изучение физико-химических и технологических характеристик натрий карбоксиметилцеллюлозы с целью создания пролонгированных лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой. **Е.Т. Жилыкова, Н.Н. Попов, М.Ю. Новикова, О.О. Новиков, М.А. Халикова, В.С. Казакова 146**
- Исследование фенольных соединений дудника обыкновенного (*Angelica archangelica L.*), выращенного в условиях Северного Кавказа. **Э.Р. Григорян 154**
- Изучение противовоспалительной активности травы пиретрума девичьего. **Д.С. Коновалова, С.А. Кулешова, Д.А. Коновалов 157**
- Анализ полисахаридного состава травы короставника полевого флоры Центрального Черноземья. **И.Л. Дроздова, Н.Н. Денисова 161**
- Ассоциативный анализ коммуникативного поведения фармацевтических работников и покупателей в системе посетительского менеджмента. **Е.Ю. Тимошенко, И.М. Раздорская 165**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И ФАРМАКОГНОЗИЯ

- Использование лазерной десорбционно-ионизационной масс-спектрометрии в анализе комплексных ненаркотических анальгетиков. **М.Ю. Новикова, Д.А. Фадеева, М.А. Халикова, Н.Н. Попов, Д.И. Писарев 168**
- Жирнокислотный состав семян отборных форм ореха грецкого (*Juglans regia L.*), интродуцированного в Белгородской области. **В.Н. Сорокопудов, А.А. Зинченко, Н.В. Назарова, Д.И. Писарев, Т.А. Резанова, Е.Г. Яковлева 174**
- Определение антиоксидантной активности некоторых веществ аминокислотной, пептидной и полифенольной природы *in vitro*. **Д.А. Фадеева, М.А. Халикова, Т.С. Полухина, О.О. Новиков, Е.Т. Жилыкова, М.Ю. Новикова, Г.В. Васильев, Д.И. Писарев 178**
- Кулонометрическое определение натрия хлорида в стерильных растворах. **С.Г. Абдуллина, О.А. Лура, Р.Р. Сабиржан, С.Н. Егорова 182**
- Изучение флавоноидного состава травы лофанта анисового. **О.С. Воронкова, Д.И. Писарев, О.О. Новиков, В.К. Тохтарь, В.С. Казакова, Е.Г. Яковлева 186**
- Особенности химического состава плодов *Ribes nigrum L.* в условиях Белгородской области. **Е.И. Шапошник, В.Н. Сорокопудов, В.В. Карпушинский, В.В. Языкова, Д.И. Писарев, Н.И. Мячикова, В.И. Кочкаров 192**
- Антиоксидантные свойства видов малины. **В.Н. Сорокопудов, Н.А. Лучина, О.А. Мостовой, Н.И. Мячикова, О.А. Сорокопудова, Д.И. Писарев 196**
- Плоды редких культур Ботанического сада Белгородского государственного университета как основа диетического питания и сырья для фармацевтической промышленности. **В.Н. Сорокопудов, Н.И. Мячикова, И.А. Навальнева, С.А. Сазонов, В.Ю. Жиленко, Е.Н. Свищарев, С.А. Бакшуттов, А.В. Степанова, Е.В. Гаврюшенко, О.В. Огнева, С.М. Шевченко, В.И. Кочкаров 199**

Сведения об авторах 204

Информация для авторов 209

№ 4 (99) 2011
Issue 13/2

SCIENTIFIC REVIEWING JOURNAL

Founded in 1995

The Journal is included into the list of the leading peer-reviewed journals and publications coming out in the Russian Federation that are recommended for publishing key results of the theses for Doktor and Kandidat degree-seekers

Founder:
Federal state autonomous educational establishment of higher professional education
«Belgorod National Research University»

Publisher:
Belgorod National Research University.
Belgorod National Research University Press

The journal is registered in Federal service of control over law compliance in the sphere of mass media and protection of cultural heritage

Certificate of registration of mass media
ПИ № ФС 77-21121 May, 19, 2005.

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

Chief editor

L.J. Djatchenko
Rector of Belgorod National Research University, doctor of sociological sciences, professor

Deputy of chief editor

A.P. Peresyupkin
Vice-rector for scientific research of Belgorod National Research University, candidate of pedagogical sciences

Assistant Editor

V.M. Moskovkin,
Doctor of geographical sciences, Professor of world economy department Belgorod National Research University

E.N. Krolevetskaya,
Candidate of pedagogical sciences, associate professor of Pedagogics department of Belgorod National Research University

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL SERIES

Chief editor

O.A. Efremova
Doctor of Medicine,
Professor (Belgorod National Research University)

Deputy of chief editor

A.A. Dolzhikov
Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research University)

Responsible secretary

O.P. Lebedeva
Candidate of Medical Science
(Belgorod National Research University)

Members of editorial board

A.P. Grigorenko
Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

Belgorod State University **Scientific bulletin** **Medicine Pharmacy**

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

CONTENTS

REVIEWS

The use of growth factors in bone reconstruction. **V.S. Kazakova, V.P. Chuev, O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova, D.A. Fadeeva 5**

PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY

Infectious-inflammatory complications prostatectomy at sick of adenoma prostate. **O. I. Bratchikov, E.A. Shumakova, A.A. Krukov, A.P. Chmaruk, E.U. Trifonov, A.A. Shukri Mohammed 13**

Population dynamics of cancer rates among the population of the Belgorod region, depending on the sex and age for 25 years (1981-2005). **T.P. Golivetz, B.S. Kovalenko, E.M. Parshkov, S.O. Podvyaznikov, I.V. Sukhoterin 22**

The incidence of malignant neoplasms among children in Belgorod region in the post-Chernobyl period. **T.P. Golivetz, B.S.Kovalenko, E.M.Parshkov, S.O.Podvyaznikov 32**

Ways of coorection NO-deficiency states pathology of pregnant women in the experiment. **V.V. Gureev, M.V. Pokrovsky, O.S. Poljanskaja, A.P. Pochechun, E.A. Klimova, B.V. Trifonov, A.A. Barsuk 40**
Pharmacological correction of the immune status and structural and functional properties of erythrocytes at inflammatory diseases of organs of pelvis minor at women. **M.A. Curkina, A.A. Konoplya, Y.I. Kobeleva, E.G. Romanyak, V.P. Gavrioliuk, S.A. Dolgareva 44**

Antiinflammatory effects of distant ischaemic preconditioning in combination with recombinant erythropoietin. **L.M. Danilenko, M.V. Pokrovsky, O.O. Novikov, V.I. Kochkarov, A.E. Korolev, L.V. Korokina, B.V. Trifonov, O.V. Charitonova 49**

Study of general toxic, local irritating and anti-inflammatory effect of ointment with phytoextracts. **Z.B. Tigieva 54**

Endothelioprotective action of enalapril and mildronat. **M.V. Korokin, N.V. Yudina, M.V. Pokrovskiy, V.I. Yakushev, V.A. Ruzhenkov, V.I. Kochkarov, O.A. Starosel'tseva 57**

The role of vascular endothelial growth factor VEGF on NO output. **A.A. Arustamova, A.S. Belous, M.V. Pokrovsky, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, A.A. Barsuk, O.S. Gudyrev, M.V. Korokin 62**

Endothelio- and cardioprotective properties of a preparation Impaza of hiperhomocysteine-induced model of endothelial dysfunction. **A.S. Belous, A.A. Arustamova, M.V. Pokrovsky, S.A. Cepeleva, V.I. Yakushev, O.S.Gudyrev, M.V. Korokin 65**

The comparative characteristic of endothelio- and cardioprotective effects of Impaza on L-NAME-induced and hiperhomocysteine-induced models of endothelial dysfunction. **A.S. Belous, A.A. Arustamova, M.V. Pokrovsky, S.A. Cepeleva, V.I. Yakushev, V.A. Ruzhenkov, M.V. Korokin 69**
Study of pharmacological activity of fruits of Juniperus oblonga Bieb. **D.I. Pisarev, O.S. Voronkova, O.O. Novikov, V.A. Ruzhenkov 73**

Endothelium and cardioprotective effect of etoxidol at modeling L-NAME-induced shortage of nitric oxide. **N.V. Stabrovskaya, V.A. Ragulina, M.V. Korokin, M. V. Pokrovskiy, T.G. Pokrovskaya, O.S. Gudyrev, I.M. Kolesnik 78**

An influence of medicine avastin on endothelium nitrogen oxide production. **A.A. Arustamova, A.S. Belous, M.V. Pokrovsky, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev 83**

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY AND PHARMACEUTICAL MANAGEMENT

Development of phenylbutazone and mefenamic acid suppositories. **T.V. Orlova, T.A. Pankrusheva, A.V. Nesterova, E.T. Zhilyakova, O.E. Lebedeva, O.O. Novikov 86**

Technological aspects of reception and pharmacological research of phytogels or correction of consequences of the metabolic syndrome. **M.A. Ogaj, E.F. Stepanova, E.T. Zhiljakova, O.E. Lebedeva, O.O. Novikov 91**

N.I. Zhernakova
Doctor of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

V.F. Kulikovskiy
Doctor of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

V.D. Lutsenko
Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

O.O. Novikov
Doctor of Pharmacy, Professor
(Belgorod National Research University)

V.S. Orlova
Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

T.V. Pavlova
Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

I. P. Parfenov
Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

S.P. Pachomov
Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

K.I. Proshchaev
Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

F.A. Pjatakovich
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research
University)

T.A. Romanova
Doctor of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

I.V. Spichak
Doctor of Pharmacy, Professor
(Belgorod National Research University)

B.V. Triphonov
Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

Z.Y. Chephranova
Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

M.I. Churnosov
Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

A.A. Shaposhnikov
Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod National Research University)

Dummy layout by O.A. Efremova,
N.A. Gaponenko
e-mail: efremova.bgu@gmail.com,
doctor_ol@bk.ru

Passed for printing 28.06.2011
Format 60×84/8
Typeface Georgia, Impact
Printer's sheets 24,64
Circulation 1000 copies
Order 134

Subscription reference in Rospechat' agency
catalogue – 81468

Dummy layout is replicated at Belgorod National
Research University Publishing House
Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia,
308015

Study of physical-chemical and technological characteristics of potato and corn starch to create prolonged dosage forms with liquid dispersion medium.

E.T. Zhilyakova, N.N. Popov, M.Yu. Novikova, O.O. Novikov, M.A. Khalikova, O.E. Lebedeva 98

The corrected medicinal form of common tansy flowers substantiation.

R. V. Yakusevich 106

Study of physical-chemical and technological characteristics of polyvinyl alcohol to create prolonged dosage forms with liquid dispersion medium.

E.T. Zhilyakova, N.N. Popov, M.Yu. Novikova, O.O. Novikov, M.A. Khalikova, V.I. Deineka 109

Technological search of the plant dosage form of anti-inflammatory and antimicrobial activity for topical therapy.

L.P. Lezhneva 118

Research development and standardization of dental gel "Dentolipt" with the CO₂-extracts of carnation and eucalyptus.

E.A. Kulgav 122

Estimation of efficiency of industrial method of dihydroquercetin extraction.

A.M. Shevchenko, E.G. Kovalevskaja, N.T. Kardanov 124

Perspectives of phytopreparation receipt from herb of *Erigeron canadensis* L.

A.Y. Botov, V.Y. Yatsuk, L.E. Siplivaya, V.I. Deineka, D.I. Pisarev, O.O. Novikov 129

About the complex using of artemisia absinthium l. raw material for obtaining the herbal remedies.

A.P. Severin, V.Y. Yatsuk, L.E. Siplivaya, A.N. Chulkov, O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova, V.I. Kochkarov 134

Searching of expectorating raw material sources.

R.A. Bubencikov, Yu. A. Kondratova, O.O. Novikov, D.I. Pisarev, V.K. Tochtar 138

Creation of the prerequisites for re-engineering "Management decision making in pharmaceutical personnel management" business process on the basis of optimization of a manager's level of efficiency.

O.V. Artemova, I.M. Razdorskaya, O.A. Selyutin 141

Study of physical-chemical and technological characteristics of sodium carboxymethyl cellulose to create prolonged dosage forms with liquid dispersion medium.

E.T. Zhilyakova, N.N. Popov, M.Yu. Novikova, O.O. Novikov, M.A. Khalikova, V.S. Kazakova 146

Investigation of phenolic complex angelica ordinary (*Angelica archangelica* L.), grown in the North Caucasus.

E.R. Grigoryan 154

The studying of anti-inflammatory activity of pyrethrum parthenium herb.

D.S. Konovalova, S.A. Kuleshova, D.A. Konovalov 157

Polysaccharides composition analysis of the *knautia arvensis* (L.) Coult. Herbs of central Black-soil Region flora.

I.L. Drozdova, N.N. Denisova

Association analysis of communication behavior of pharmaceutical employees and customers in the management.

E.Yu. Timoshenko, I.M. Razdorsky 165

PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHARMACOLOGY

The use of MALDI in the analysis of integrated nonnarcotic analgesics.

M.Yu. Novikova, D.A. Fadeeva, M.A. Khalikova, N.N. Popov, D.I. Pisarev 168

Structure of fat acids of seeds of perfect forms of the *Juglans regia* L. grown up in the Belgorod region.

V.N. Sorokopudov, A.A. Zinchenko, N.V. Nazarova, D.I. Pisarev, T.A. Rezanova, E.G. Yakovleva 174

Estimation of antioxidant activity of some aminoacids, peptides and polyphenols in vitro.

D.A. Fadeeva, M.A. Khalikova, T.S. Polukhina, O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova, M.Yu. Novikova, G.V. Vasiliev, D.I. Pisarev 178

Coulometric determination of sodium chloride in sterile solutions.

S.G. Abdullina, O.A. Lira, R. R. Sabirzhan, S.N. Egorova 182

Study of flavonoid composition of *Lophanthus anisatus*.

O.S. Voronkova, D.I. Pisarev, O.O. Novikov, V.K. Tokhtar, V.S. Kazakova, E.G. Yakovleva 186

Features of the chemical compound of fruits *Ribes nigrum* L. in the conditions of the Belgorod region.

E.I. Shaposhnik, V.N. Sorokopudov, V.V. Kartushinsky, V.V. Jazykova, D.I. Pisarev, N.I. Mjachikova, V.I. Kochkarov 192

Antioxidant properties of the raspberry.

V.N. Sorokopudov, N.A. Luchina, O.A. Mostovoj, N.I. Mjachikova, O.A. Sorokopudova, D.I. Pisarev 196

Fruits of rare cultures of the botanical garden of the Belgorod State University as the basis of a dietary food and raw materials for pharmaceutical industry.

V.N. Sorokopudov, N.I. Mjachikova, I.A. Navalneva, S.A. Sazonov, V.Ju. Zhilenko, E.N. Svinarev, S.A. Bakshutov, A.V. Stepanova, E.V. Gavryushenko, O.V. Ogneva, S.M. Shevchenko, V.I. Kochkarov 199

Information about Authors 204

Information for Authors 209

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 618.1-006.6-036.3

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ (ОБЗОР)

В.С. Казакова¹**В.П. Чув²****О.О. Новиков¹****Е.Т. Жиликова¹****Д.А. Фадеева¹**

¹ *Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

² *ЗАО «Владмива», г. Белгород*

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

В статье приведен обзор литературы по вопросу использования факторов роста в восстановлении костной ткани. По результатам исследования литературных данных определили факторы роста, стимулирующие новообразование кости.

Ключевые слова: факторы роста, цитокины, костная ткань, имплантат.

Костная ткань – одна из разновидностей соединительной ткани, состоит в основном из гидроксиапатита (65%) и коллагена (25%). Кроме того, в кости присутствуют специализированные клетки, способствующие функционированию костной ткани. Учёные создают для имплантата специальное покрытие, максимально близкое по параметрам к человеческой кости. Оно включает в себя не только гидроксиапатит и коллаген, но и факторы роста, дифференциации и адгезии (сцепление поверхностей разнородных твёрдых и/или жидких тел) клеток, привлекающие к месту имплантации клетки организма, которые способствуют заживлению области введения имплантата и восстановлению костной ткани [14].

В поддержании жизни высших организмов ключевую роль играет контроль пролиферации, дифференцировки и направленного движения клеток. Нормальное протекание этих процессов обеспечивает правильное развитие и защитные реакции организма. Постоянно регенерирующие ткани также требуют строгой регуляции пролиферации стволовых клеток. Необходимая регуляция клеточной пролиферации, дифференцировки и клеточной подвижности осуществляется с помощью различных механизмов.

В практике хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии для заполнения дефектов, возникающих после удаления зубов, опухолей и опухолевидных образований, с целью предотвращения возможных осложнений, а также для ускорения регенерации костной ткани используется большое количество биогенных и синтетических препаратов. В настоящее время ведется поиск новых фармакологических средств, добавление которых в имплантируемый остеопластический материал будет способствовать улучшению микроциркуляции в зоне оперативного вмешательства, ускоренному прорастанию сосудов и регенерации костной ткани в месте дефекта.



В последние годы предпочтение отдается отечественным биокомпозиционным материалам, так как они по своим свойствам не уступают зарубежным аналогам, кроме того, стоимость их значительно ниже. Препараты фирмы «Полистом» Гидроксиопол и Колапол, КоллаАн-Л фирмы «Интермедпатит», Остим-100 препараты фирмы «Коннектбиофарм» Биоматрикс, Алломатрикс-имплант, Остеоматрикс хорошо изучены в эксперименте и клинической практике, широко используются [6, 10, 4, 3-5].

Костная аугментация в последнее время широко применяется в ходе протезирования с применением имплантатов. Чтобы костеобразование было оптимальным, необходимо соблюдение ряда условий. К ним относятся протеиновая адсорбция, клеточное сцепление, воспроизводство локальных факторов, пролиферация, дифференциация, производство остеоидов и кальцификация. Поверхностная энергия, шероховатость поверхности и конструкция имплантата могут играть главную роль в определении того, какие плазменные белки и молекулы адсорбируются на поверхности [7]. Ранняя стадия регенерации влияет на то, какие клетки имеют наивысшую степень сродства к поверхности взаимодействия имплантата и кости и, следовательно, на тип формируемой ткани.

Поверхности имплантата должны содействовать производству и высвобождению профилей факторов роста, которые усиливают остеогенез и ингибируют резорбцию кости. Сразу после инсталляции имплантат оказывается покрытым слоем органических и неорганических компонентов плазмы. В дальнейшем не менее двух сывороточных белков (фибронектин и витронектин) участвуют в сцеплении недифференцированных прогениторных клеток. Эти плазменные белки имеют последовательность связующих участков аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты, допускающую скрепление недифференцированных мезенхимальных клеток посредством молекулярного притяжения. Любые манипуляции с поверхностью имплантата, которые усиливают начальное сцепление мезенхимальных клеток, могли бы увеличить количество костной ткани вокруг имплантата. Шероховатость поверхности и микротекстура также могут повлиять на клеточное сцепление, так как вращающиеся моменты у имплантатов как цилиндрического, так и винтового типов с шероховатыми поверхностями выше, чем вращающиеся моменты у имплантатов, имеющих гладкую поверхность. Средняя длина мезенхимальной клетки составляет приблизительно 5-12 мм; следовательно, шероховатость большая, чем длина клетки, будет восприниматься как гладкая поверхность теми клетками, которые расположены между прилегающими пиками.

В области хирургического поля острая воспалительная реакция включает в себя высвобождение и активацию разнообразия цитокинов и факторов роста, которые содействуют начальному заживлению. В результате остеопрогениторные клетки мигрируют на сгусток и синтезируют коллагеновую сеть, которая становится ареной для заживления раны. Локальное производство цитокинов определяет качество кости или формирование шрама, приводящие к фиброзной инкапсуляции.

Факторы роста – это белковые молекулы, регулирующие деление и выживание клеток. Их можно получать с помощью генной инженерии в лаборатории и использовать в терапии. Часто исследователи используют термин «факторы роста» как синоним цитокинов.

Подобно гормонам, эти факторы обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки, стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис и дифференцировку. В отличие от гормонов, факторы роста, как правило, продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и обладают эндокринным, паракринным и аутокринным действием. Эндокринные факторы вырабатываются и транспортируются к удаленным клеткам-мишеням через кровоток. Достигая своей «цели», они взаимодействуют со специализированными высокоаффинными рецепторами. Паракринные факторы отличаются тем, что распространяются путем диффузии. Клетки-мишени для этих факторов обычно расположены вблизи клеток-продуцентов. Аутокринные факторы оказывают воздействие на клетки, являющиеся их непосредственным источником. Большинство полипептидных факторов роста дейст-

вует по паракринному или аутокринному типу. Однако отдельные факторы, такие как инсулиноподобный фактор роста, способны оказывать эндокринное действие [12, 15].

Первые публикации о возможности поддержания в живом состоянии фрагментов биологической ткани *in vitro* появились 90 лет назад, но рутинное культивирование отдельных клеток стало возможным менее 50 лет назад. Успешное поддержание процесса деления клеток млекопитающих зависит от компонентов среды культивирования. Традиционно среда для культивирования состоит из питательных веществ и витаминов в забуференном солевом растворе. Ключевым компонентом является сыворотка животных, например, эмбриональная бычья сыворотка. Без такой добавки наибольшая часть культивируемых клеток не будет воспроизводить собственную ДНК и, следовательно, не будет пролиферировать. Позже был изолирован полипептид с молекулярной массой 30 кД, секретируемый тромбоцитами, обладающий митогенными свойствами. Он был назван фактором роста, произведенным тромбоцитами (PDGF).

В своих исследованиях Marshall Urist первым выделил вещества белковой природы из кортикального слоя кости, и определил их как факторы, модулирующие регенерацию костной ткани у животных. Дальнейшая работа в этой области подтвердила наличие в кости факторов роста, которые отвечают за дифференцировку остеогенных клеток в остеобласты [2].

Как известно, факторы роста взаимодействуют с соответствующими рецепторами факторов роста с высокой степенью аффинности и могут инициировать множественные эффекты: от процессов регуляции роста, дифференцировки и экспрессии генов до инициирования апоптоза. Эффекты факторов роста, в отличие от гормонов, могут продолжаться в течение нескольких дней.

Факторы роста обычно представляют собой небольшие полипептиды, которые стимулируют или ингибируют пролиферацию определенных типов клеток. Как правило, они секретируются одними клетками и действуют на другие клетки, хотя иногда бывает так, что они действуют на те же клетки, которые их секретируют.

Факторы роста действуют на свои клетки-мишени, которые отличаются от других клеток рецепторами, экспонированными на поверхности клеточных мембран и характерными именно для данного типа клеток.

В конечном итоге клетка выходит из фазы отдыха G₀ и начинает делиться. Интегральная картина взаимодействий множества факторов с множеством клеток очень сложна, тем более что часто даже отдельно взятый ростовой фактор обладает несколькими функциями. Удаление ростовых факторов из среды не всегда приводит просто к остановке клеточного деления, но часто вызывает программируемую клеточную смерть.

Факторы роста не только промотируют клеточное деление, но и наоборот некоторые из них ингибируют этот процесс. Роль ингибитора, в частности, выполняют члены большого семейства ростовых факторов – TGF-бета.

Несмотря на огромное разнообразие охарактеризованных факторов роста и колоссальную разницу клеточных ответов, можно сформулировать общие правила регуляции:

1. Для поддержания жизни нормальных клеток высших организмов абсолютно необходимо их взаимодействие с уникальной комбинацией специфических ростовых факторов.

2. Одна и та же клетка может взаимодействовать с несколькими факторами роста; один и тот же фактор роста может оказывать влияние на разные типы клеток.

3. Уровень экспрессии данного ростового фактора, а также восприимчивость и характер ответа являются специфичными для каждого данного типа клеток [16, 20].

С момента повреждения кости до образования морфологически зрелой костной ткани, заполняющей костный дефект, и полноценного восстановления функции кости проходит достаточно много времени. Обширные костные дефекты, ослабление организма, связанное с перенесенными заболеваниями, и тому подобное снижают способность организма к остеогенезу (процесс образования костной ткани). Восстановление поврежденных костей в этих случаях может оказаться неполноценным или замедлен-



ным. Факторы, влияющие на кровоснабжение можно разделить на две группы: стимуляторы ангиогенеза и стимуляторы кровотока. Стимуляторы ангиогенеза и остеогенеза – это факторы роста.

В настоящее время выделяют следующие факторы, стимулирующие новообразование кости.

Инсулиноподобные факторы роста (Insulin – like growth factors – IGFs) (ИФР) 1 и 2 циркулируют в плазме человека в концентрации 20–80 нл. Они сходны по структуре с инсулином. Продуцируются не только в клетках печени, но и клетками других тканей, включая кость. Главная функция этих белков заключается в воздействии на процессы роста и развития. Они играют ключевую роль в регенерации, оказывая митогенный эффект. ИФР действуют через аутокринные или паракринные механизмы. Они связываются со специфическими клеточными рецепторами. ИФР–1 и ИФР–2 влияют на формирование костной ткани в регенерате путем стимуляции пролиферации клеток остеобластического дифферона и повышения метаболической активности остеобластов [23].

Фактор роста тромбоцитов (ФРТ) (Platelet – derivated growth factor – PDGF). Наиболее хорошо изученным представителем группы белковых факторов роста (митогенов) является тромбоцитарный фактор роста. Несмотря на огромное количество данных, накопленных с момента открытия PDGF, теории, объясняющей большинство его эффектов в живом организме, не существует, поэтому исследования приносят новые результаты. ФРТ секретируется тромбоцитами на ранней стадии заживления костной ткани и идентифицирован как у мышей, так и у приматов [22]. ФРТ обладает митогенной активностью для остеобластов и клеток-предшественников. Кроме того, установлено, что ФРТ принимает участие в ангиогенезе (процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани). В последние годы ФРТ нашли свое применение в стоматологии для оптимизации регенерации костных дефектов. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования были проведены в 7 научных центрах. В исследование были вовлечены 180 пациентов. Наблюдение в течение 3 месяцев показало заполнение дефектов зрелой костной тканью. Одним из последних достижений является использование аутогенного тромбоцитарного геля для улучшения заживления и созревания мягких и твердых тканей после проведения хирургических вмешательств. Кроме того, доставка факторов роста непосредственно в область использования костных материалов в значительной степени улучшает восстановление тканей [18].

Трансформирующий фактор роста бета (Transforming growth factor – TGF- β) (ТФР- β) относится к суперсемейству, включающему 5 белков (ТФР- β 1 – ТФР- β 5), которые оказывают плеiotропный эффект на целый ряд процессов, обеспечивая метаболическую активность клеток, включая рост, дифференцировку и биосинтез макромолекул межклеточного вещества. Присутствие рецепторов к ТФР на поверхности остеобластов и хондроцитов дает возможность предположить участие этих факторов на всех этапах регенерации кости. Большинство исследователей склоняются к мысли, что дозы, стимулирующие репаративный остеогенез, должны быть высокими [19].

К факторам, которые первыми запускают каскад процессов регенерации кости, относятся полученные из тромбоцитов факторы роста (PDGF) и трансформирующие факторы роста бета (TGF- β). Эти факторы инициируют процесс регенерации кости. Оба фактора высвобождаются из дегранулирующих тромбоцитов в области раны. За этим следует увеличение числа тромбоцитов в области раны или травмы, что еще в большей степени увеличивает количество данных факторов роста, необходимых для регенерации кости. Богатая тромбоцитами плазма (БотП) представляет собой среду, содержащую высокую концентрацию аутогенных тромбоцитов. Данный материал легко приготовить, забирая небольшое количество крови пациента и используя центрифугу для отделения тромбоцитов. В исследовании с участием 88 пациентов выявлено, что подготовка БотП позволяет увеличить концентрацию тромбоцитов в 3–10 раз по сравнению с исходной. Это в свою очередь приводит к увеличению концентрации PDGF и TGF- β , которые запускают процессы заживления [17].

Эпидермальный фактор роста (EGF) – глобулярный белок, состоящий из 53 аминокислотных остатков, который действует как сильный митоген на различные клетки эндодермального, эктодермального и мезодермального происхождения. EGF найден в крови, цереброспинальной жидкости, молоке, слюне, желудочном и панкреатическом соках. Фактор роста в моче, известный как урогастрон, также идентичен EGF. Основным местом синтеза EGF являются слюнные железы. EGF контролирует и стимулирует пролиферацию эпидермальных и эпителиальных клеток, включая фибробласты. EGF также стимулирует пролиферацию эмбриональных клеток и увеличение высвобождения кальция из костной ткани. Он способствует резорбции кости и является сильным хемоаттрактантом для фибробластов и эпителиальных клеток. EGF сам и в комбинации с другими цитокинами является важнейшим фактором, опосредующим процессы заживления ран и ангиогенез [1].

Фактор роста фибробластов (ФРФ) (Fibroblast growth factor FGF) связывается с протеогликанами, содержащими гепарин-сульфат, который может диффундировать через строму к клеткам-мишеням и связываться со специфическими рецепторами клеток. В отличие от других факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов (bFGF), может стимулировать *in vitro* и *in vivo* пролиферацию всех типов клеточных элементов, вовлеченных в процесс заживления [13].

В настоящее время существует большое количество публикаций по результатам практического применения факторов роста при дентальных хирургических вмешательствах.

Так, применение богатой тромбоцитами плазмы с факторами роста (аутогенный тромбоцитарный гель) для улучшения заживления твердых и мягких тканей при наращивании кости в области пневматизированной пазухи описано в работе Paul S. [21]. Доказано, что использование богатой тромбоцитами плазмы и бедной тромбоцитами плазмы при выполнении синус-лифтинга позволило стимулировать минерализацию костной ткани в области нанесения костного материала в результате местной доставки факторов роста. Кроме того, благоприятные свойства бедной тромбоцитами плазмы, способствующие регенерации, и доставка с помощью данной фракции плазмы факторов роста привели к более быстрому заживлению мягких тканей (соединительной и десневой). В дополнение к этому улучшение пользовательских характеристик комплекса костного материала в значительной степени облегчает проведение хирургической манипуляции. По мере увеличения показаний для использования богатой тромбоцитами плазмы использование преимуществ, связанных с местной доставкой факторов роста, приведет к еще большему росту популярности данного материала при проведении пародонтологических, имплантологических и других стоматологических хирургических вмешательств.

В другой статье тоже подтверждена положительная роль тромбоцитарного концентрата (или богатой тромбоцитами плазмы) в восстановлении и регенерации тканей [11]. Подчеркнуто, что использование богатой тромбоцитами плазмы представляет сегодня одну из возможностей модулировать и улучшать заживление ран.

Богатая тромбоцитами плазма стимулирует ангиогенез (т. е. рост сосудов) и митоз клеток, которые участвуют в процессе регенерации. В силу этого богатая тромбоцитами плазма не может значительно улучшить характеристики неклеточных костных материалов. Однако, поскольку сокращение сроков роста и созревания кости было продемонстрировано при применении аутогенной кости и богатой тромбоцитами плазмы, то можно предположить, что применение комбинации аутогенной кости, неклеточного костного материала и богатой тромбоцитами плазмы тоже приведет к увеличению скорости формирования кости [7].

В статье доктора Фабьен Адда (Медицинский Факультет Университета PARIS XII) рассмотрены вопросы способствования рубцеванию в пареоимплантологии F.R.P. (Fibrine Riche en Plaquettes) и непосредственно применение в этой связи тромбоцитарных факторов роста [1]. Подчеркнуто, что фактор роста сильно повышает способность ткани к заживлению и регенерации. Однако лечение раны не должно проводиться по



застывшей схеме, поэтому правильной концепцией лечения всегда предусматривается точная и четкая оценка каждого клинического случая. Использование факторов роста при хирургических операциях может стимулировать регенерацию прилегающих тканей (связующей ткани, альвеолярной костной ткани и коллагенов, внедряющихся в ткани). В настоящее время факторы клеточного роста будут использоваться все шире – их эффективность невозможно отрицать. Кроме того, они могут послужить весьма привлекательной заменой столь дорогостоящих регенерационных мембран.

В настоящее время для замещения костных дефектов в хирургической стоматологии, ортопедии и травматологии используется много различных форм гидроксиапатита, отличающихся по форме и величине частиц [24]. Считается, что искусственно полученный гидроксиапатит по химическому составу и кристаллографическим показателям практически идентичен гидроксиапатиту нативной кости. Экспериментально и клинически показано, что использование гидроксиапатита имеет значительные преимущества перед другими имплантационными материалами. Так, к его положительным характеристикам относятся такие показатели, как легкость стерилизации, продолжительный срок хранения, высокий уровень биосовместимости и крайне медленная резорбция в организме. Положительный эффект гидроксиапатита после его имплантации в костную полость объясняется, по-видимому, не только osteoconductive свойствами материала, но и его способностью сорбировать на своей поверхности белки, индуцирующие остеогенез.

Компания Pierre Fabre разработала оригинальный препарат Остеогенон, который содержит оссеин-гидроксиапатитный комплекс и применяется для ускорения и улучшения качества консолидации переломов костей, а также при остеопении и для профилактики остеопороза. В состав препарата входят минеральная составляющая – гидроксиапатит, содержащая кальций и фосфор в физиологическом соотношении 2:1, и органическая – оссеин, представленная факторами роста костной ткани (инсулиноподобные факторы роста, TGF- β , остеокальцин, коллаген 1-го типа) [9].

Исследования влияния матричных протеинов и/или факторов роста на эффективность регенерации находятся на ранних этапах. Первые клинические испытания были проведены в 1991 году. Эта интересная и многообещающая методика обсуждается в обзорных работах Американской Академии Пародонтологии [8].

В заключение можно сказать, что использование факторов роста в восстановлении костной ткани – одно из актуальных экспериментальных и клинических направлений в имплантологии. Однако, подражание целлюлярным превращениям, связанным с ростом костной ткани, является более сложным, чем использование одного цитокина или фактора роста, и, так как факторы роста необходимы в специфические моменты во время дифференциации, поддерживающая система высвобождения была бы более эффективна. Будущие исследования помогут прояснить, какие характеристики поверхности имплантата усиливают рост кости и обеспечивают повышенный контакт костной ткани и имплантата.

Работа выполнена в рамках договора об условиях предоставления и использования субсидии на реализацию комплексного проекта по созданию высокотехнологичного производства, выполняемого с участием российского высшего учебного заведения № 13.G25.31.0006 от 07.09.2010 г. «Биосовместимые композиционные и кальцийсодержащие остеопластические и лечебно-профилактические материалы для медицины».

Литература

1. Адда, Ф. Способствование рубцеванию в пароимплантологии. Тромбоциты с высоким содержанием фибрина /Ф. Адда [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.dentstarlab.ru/frp.html>.
2. АллоГро: Решение проблемы восстановления костной ткани [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.dental-azbuka.ru/articles/4-4/24-allogro>.
3. Аснина, С.А. Применение биокомпозиционного препарата «Остеоматрикс» в практике хирургической стоматологии / С.А. Аснина и др. // Клинические и фундаментальные аспекты клеточных и тканевых биотехнологий: сб. – Самара, 2004. – С. 63-65.



4. Аснина, С.А. Хирургическое лечение радикулярных кист челюстей с использованием биокomпозиционного материала «Остеоматрикс» / С.А. Аснина // Институт стоматологии. – 2004. – № 2. – С. 43-44.
5. Аснина, С.А. Использование биокomпозиционного материала «Остеоматрикс» для профилактики осложнений при удалении ретинированных третьих моляров / С.А. Аснина, В.С. Агапов, З.И. Савченко // Институт стоматологии. – 2004. – № 1. – С. 46-48.
6. Белозеров, М.Н. Оценка остеопластических свойств различных биокomпозиционных материалов для заполнения дефектов челюстей: дис. ... канд. мед. наук / М.Н. Белозеров. – М., 2004. – 21 с.
7. Богатая тромбоцитами плазма: что можно называть БТП, а что нельзя. – Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://suranceland.ru>.
8. Жусев А. Костные трансплантаты / А. Жусев [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.zhusev.ru/147.html>.
9. Остеогенон – современный подход к лечению патологии костной ткани // Ремедиум. – 2010. – №4. – С.41-42.
10. Панин, А.М. Новое поколение остеопластических материалов (разработка, лабораторно-клиническое обоснование, клиническое внедрение): дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 209 с.
11. Чекалина, Е. Н. Роль тромбоцитарного концентрата в восстановлении и регенерации тканей / Е.Н. Чекалина [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.stom.ru/kuban/article/32/arto6.shtml>.
12. Barnes, G.L. Growth factor regulation of fracture repair / G.L. Barnes, P.J. Kostenuick, L.C. Gerstenfeld, T.A. Einhorn // J. Bone Miner Res. – 1999. – Vol. 14. – P.1805–1815.
13. Fournier, T. Phenobarbital induction of α_1 -acid glycoprotein in primary rat hepatocyte cultures / T. Fournier, N. Medjdoubi, D. Monnet et al. // Hepatol. – 1994. – Vol. 20. – P. 1584-1588.
14. Franceschi, R.T. Biological approaches to bone regeneration by gene therapy / R.T. Franceschi // J. Dent Res. – 2005. – Vol. 84, №12. – P.1093–1103.
15. Gerstenfeld, L.C. Developmental aspects of fracture healing and the use of pharmacological agents to alter healing / L.C. Gerstenfeld, T.A. Einhorn // J. Musculoskel Neuron Interact. – 2003. – Vol. 3, N4. – P.297–303.
16. Lieberman, J.R. Current concepts review the role of growth factors in the repair of bone / J.R. Lieberman, A. Daluiski, T.A. Einhorn // J. Bone Jt Surg. – 2002. – Vol. 84-A, №6. – P.1032–1044.
17. Marx, R.E. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt et al. // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial. – 1998. – Vol. 85. – P.638 –646.
18. Nevins, M. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial / M. Nevins, W.V. Giannobile, M.K. McGuire et al. // J. Periodontol. – 2005. – Vol. 76. – P.2205–2215.
19. Nielsen, H.M. Local injection of TGF-beta increases the strength of tibial fractures in the rat / H.M. Nielsen, T.T. Andreessen, T. Ledet et al. // Acta Orthop. Scand. – 1994. – Vol. 65. – P.37-41.
20. Parsons, J.R. Osteoconductive Composite Grouts for Orthopedic Use / J.R. Parsons et al. // Ann NY Acad Sci – 1988. – Vol. 523. – P.190-207.
21. Pertungaro, P.S. Применение богатой тромбоцитами плазмы с факторами роста (аутогенный тромбоцитарный гель) для улучшения заживления твердых и мягких тканей при наращивании кости в области пневматизированной пазухи / P.S. Pertungaro. – Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://www.rusdent.com/modules.php?name=Pages&go=page&pid=54>.
22. Trippel, S.B. Growth factors as therapeutic agents / S.B. Trippel // Instr. Course Lect. – 1997. – Vol. 46. – P.473–476.
23. Wildemann, B. Cell proliferation and differentiation during fracture healing are influenced by locally applied IGF-I and TGF-beta1: comparison of two proliferation markers, PCNA and BrdU / B. Wildemann, G. Schmidmaier, S. Ordell et al. // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. – 2003. – Vol. 15, №65. – P.150–156.
24. Winn, S.R. Gene therapy approaches for modulating bone regeneration / S.R. Winn, Y. Hu, C. Sfeir et al. // Adv Drug Deliv Rev. – 2000. – Vol. 42. – P.121–138.



THE USE OF GROWTH FACTORS IN BONE RECONSTRUCTION

V.S. Kazakova¹

V.P. Chuev²

O.O. Novikov¹

E.T. Zhilyakova¹

D.A. Fadeeva¹

¹ *Belgorod National
Research University*

² *Closed corporation
"Vladmiva", Belgorod*

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

The article provides an overview of the literature on the use of growth factors in bone reconstruction. The study of literature's data have identified growth factors stimulate tumor bone.

Key words: growth factors, cytokines, bone tissue, implant

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616-006.55

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОСТАТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.И. Братчиков
Е.А. Шумакова
А.А. Крюков
А.П. Хмарук
Е.Ю. Трифонов
А.А. Шукри Мохаммед

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: bratov45@mail.ru

Разработан патогенетически обоснованный комплекс профилактических и лечебных мероприятий, применение которого позволяет снизить количество воспалительных осложнений после проведения простатэктомии.

Ключевые слова: аденома предстательной железы, простатэктомия.

Введение. Аденома предстательной железы (АПЖ) является наиболее частым заболеванием у мужчин пожилого и старческого возраста и достигает 80% в возрасте 75-80 лет. Социальная значимость и актуальность этой проблемы подчеркивается демографическими исследованиями: по данным ООН в 2005 году на Земле насчитывалось свыше 125 млн населения старших возрастных групп, а к 2010 году их доля увеличилась на 60%, причем в большей части за счет лиц в возрасте 80 лет и старше. Абсолютное число зарегистрированных больных с заболеваниями предстательной железы в России в последние годы прогрессивно возрастало, увеличившись с 717 890 человек в 2002 г. до 1 124 417 – в 2008 г., или на 56,6% [1, 3, 5].

Наиболее радикальным методом лечения АПЖ является хирургическое – удаление аденоматозных узлов простаты. Вместе с тем от 20 до 30% пациентов после оперативного лечения испытывают дискомфорт со стороны мочевого пузыря в виде синдрома нижних мочевых путей, что требует дальнейшего урологического лечения [2]. По данным современных исследований, количество осложнений после оперативного лечения больных аденомой предстательной железы составляет в среднем 40% [4], поэтому, многие больные предпочитают хирургическому вмешательству медикаментозное лечение или наблюдение [2, 6]. Так, в настоящее время в мире 85-90% пациентов, страдающих АПЖ, получают медикаментозное лечение, и лишь 10-15% больных подвергаются операциям [2, 6].

Материалы и методы исследования. Указанные факты заставили нас провести ретроспективное и проспективное исследование результатов оперативного лечения больных аденомой предстательной железы до разработки и с применением комплекса методов профилактики инфекционно-воспалительных послеоперационных осложнений. Из числа больных основной группы, подвергшихся оперативному лечению в 2009-2010 гг., для детального анализа результатов операции мы отобрали 137, у

которых развились послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения. По возрасту больные распределились следующим образом (рис. 1).

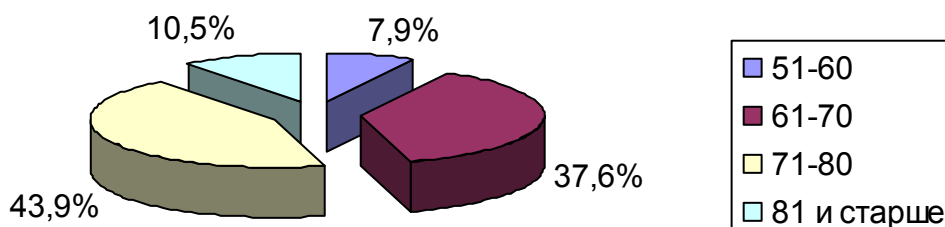


Рис. 1. Возраст больных с инфекционно-воспалительными осложнениями простатэктомии (n=137)

Обращает на себя внимание, что средний возраст данной группы больных значительно старше всей группы, подвергшейся операции, и составил соответственно 70,5 и 65,95. Другими словами, инфекционно-воспалительные осложнения развивались у лиц более старшего возраста, которые имели сопутствующие заболевания (нередко с явлениями декомпенсации), снижение регенерационной способности и значительный иммунодефицит. Характер сопутствующих заболеваний у данной группы больных представлен в табл. 1. Если внимательно посмотреть на данные таблицы, то можно обратить внимание на то, что на 137 больных с инфекционно-воспалительными осложнениями выявлено 529 нозологических единиц, что составляет 387,0%, т. е. каждый больной имел по 2, 3 и даже 4 сопутствующих заболевания. Следует заметить, что в этой группе оказались почти все больные сахарным диабетом и ожирением.

Таблица 1

Сопутствующие заболевания у больных с инфекционно-воспалительными осложнениями простатэктомии (n=137)

| № п/п | Сопутствующие заболевания | Количество больных | Процент |
|-------|---|--------------------|---------|
| 1 | Атеросклеротический коронарокардиосклероз | 119 | 87,0 |
| 2 | Постинфарктный кардиосклероз | 37 | 26,9 |
| 3 | Нарушения сердечного ритма | 54 | 39,7 |
| 4 | Гипертоническая болезнь | 92 | 67,5 |
| 5 | Хронический бронхит, эмфизема легких, пневмосклероз | 93 | 68,0 |
| 6 | Легочно-сердечная недостаточность IIБ стадии | 33 | 24,3 |
| 7 | Сахарный диабет | 59 | 43,0 |
| 8 | Ожирение | 42 | 30,6 |
| | Итого | 529 | 387,0% |

Более важное значение мы придаем тому, что именно в этой группе оказалась большая часть больных с надлобковым мочевым свищом и осложнениями аденомы предстательной железы, выявленными в предоперационном периоде (табл. 2). По данным таблицы виден высокий процент воспалительных осложнений течения аденомы предстательной железы (хронический простатит – 81%, хронический пиелонефрит – 73,9%, хронический цистит – 65,7%). Очевиден и тот факт, что эти осложнения кроме фона аденомы простаты имеют и другие основания для развития осложнений – камни мочевых путей и простаты, открытые ворота для инфекции (цистостомический дренаж), уретерогидронефроз.



Таблица 2

Осложнения АПЖ и другие заболевания органов мочевой системы, выявленные до операции (n=137)

| № п/п | Заболевания | Количество больных | |
|-------|--------------------------------------|--------------------|------|
| | | Абс. | % |
| 1 | Хронический простатит | 110 | 81,0 |
| 2 | Хронический пиелонефрит | 101 | 73,9 |
| 3 | Хронический цистит | 90 | 65,7 |
| 4 | Надлобковый мочепузырный свищ | 59 | 43,0 |
| 5 | Уретерогидронефроз | 30 | 21,9 |
| 6 | Хроническая почечная недостаточность | 21 | 15,5 |
| 7 | Камни простаты | 14 | 10,2 |
| 8 | Камни мочевого пузыря | 11 | 8,0 |
| 9 | Камни почек и мочеточников | 10 | 7,2 |
| 10 | Кисты почек | 5 | 3,5 |
| 11 | Опухоль мочевого пузыря | 4 | 3,0 |
| 12 | Единственная почка | 4 | 3,0 |

Результаты исследования и их обсуждение. Характер послеоперационных осложнений чреспузырной простатэктомии (ЧПП) и трансуретральная резекция (ТУР) в основной группе больных, а это 569 пациентов, которым проводилась комплексная предоперационная, интраоперационная и послеоперационная профилактика с учетом выявленных сопутствующих и осложняющих течение аденомы простаты заболеваний, представлен в табл. 3. Из таблицы следует, что самыми частыми инфекционно-воспалительными осложнениями оперативного лечения больных аденомой предстательной железы являются цистит, нагноение операционной раны, эпидидимит и пиелонефрит. Для сравнительной оценки результатов лечения в таблице приведены послеоперационные осложнения и в группе сравнения, которая служила контролем. Подробный анализ причин возникновения указанных осложнений и принципы их лечения являются целью представленной нами работы.

Таблица 3

Структура инфекционно-воспалительных осложнений после простатэктомии (n = 416)

| Вид операции | Осложнения | 2007-2008 гг. | | 2009-2010 гг. | | Коэффициент достоверности |
|--------------|----------------|---------------|-------|---------------|-------|---------------------------|
| | | абс. | % | абс. | % | |
| ЧПП | Пиелонефрит | 13 | 6,2% | 7 | 2,4% | p < 0,05 |
| | Цистит | 43 | 20,7% | 25 | 8,9% | p < 0,05 |
| | Эпидидимит | 21 | 10,3% | 10 | 3,6% | p < 0,05 |
| | Нагноение раны | 37 | 18,1% | 20 | 7,3% | p < 0,05 |
| | Остеит лона | 2 | 1,0% | - | - | - |
| | Всего | 116 | 56,3% | 62 | 22,2% | p < 0,001 |
| ТУР | Пиелонефрит | 23 | 8,5% | 9 | 3,2% | p < 0,05 |
| | Цистит | 103 | 38,8% | 53 | 18,2% | p < 0,05 |
| | Эпидидимит | 12 | 4,6% | 6 | 2,1% | p < 0,05 |
| | Уретрит | 26 | 10,0% | 8 | 3,0% | p < 0,05 |
| | Всего | 163 | 61,9% | 75 | 26,5% | p < 0,001 |
| | Итого | 279 | 59,1% | 137 | 24,0% | p < 0,001 |

Примечание: 1) 2007-2008 гг. – группа сравнения;
2) 2009-2010 гг. – основная группа.

Патогенетические особенности развития инфекционно-воспалительных осложнений простатэктомии

Первой причиной, объясняющей развитие инфекционно-воспалительных осложнений в основной группе больных, которым проведена комплексная предоперационная профилактика, является более старший возраст пациентов. Разница в возрасте



составляет 5 лет, но для лиц пожилого и старческого возраста это существенно, так как этого времени вполне достаточно для появления дополнительных и отягощения существующих сопутствующих заболеваний и прогрессирования осложняющих течение аденомы предстательной железы заболеваний.

Мы согласны с мнением некоторых авторов, что все операции делятся на 4 группы: чистые, «условно чистые», «загрязненные» и «грязные». Каждая из перечисленных групп имеет свои критерии отбора и свой процент послеоперационных гнойных осложнений. Для наглядности мы объединим их в табл. 4.

Таблица 4

**Зависимость частоты инфекционно-воспалительных осложнений
от характера операции**

| № п/п | Характер операции | Процент осложнений |
|-------|-------------------------|--------------------|
| 1 | Чистые операции | 1-4% |
| 2 | Условно чистые операции | 8-12% |
| 3 | «Загрязненные» операции | 20-25% |
| 4 | «Грязные» операции | 30-40% |

Первая группа – чистые операции: не имеет отношения к нашему исследованию, так как операции выполнялись на мочевом пузыре и был контакт с мочой. Вторая группа – условно чистые операции: предполагается контаминация раны нормальной, не инфицированной мочой, и имеются основания для профилактического применения антибиотиков. Третья группа – «загрязненные» операции: больные имеют дооперационные осложнения ГПЖ, такие как простатит, цистит, пиелонефрит. Имеются основания для антибактериальной профилактики и терапии. Четвертая группа – «грязные» операции: имеется надлобковый мочевого свищ и осложнения ГПЖ. Предусматривается предоперационная, интраоперационная и послеоперационная антибактериальная профилактика и лечение.

Таким образом, возраст больного, наличие и степень выраженности сопутствующих заболеваний и осложнений течения АПЖ уже до операции позволяют прогнозировать процент инфекционно-воспалительных осложнений простатэктомии и выбор методов их профилактики.

Мы предлагаем свое объяснение патогенеза практически всех послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений простатэктомии. Простатэктомия или ТУР создает рану в пузырно-уретральном сегменте, которая после устранения сдавления выводных протоков долек орошается отделяемым из простаты и поддерживает гнойное воспаление ложа аденомы. Гнойный процесс в ложе обуславливает вторичность заживления, затягивает процессы рубцевания и эпителизации, является источником генерализации инфекции по мочевым и половым путям. Травма нанесена важной анатомической зоне – перекрестку мочевых и половых путей: внутреннее отверстие уретры, шейка мочевого пузыря, устья мочеточников, выводные протоки долек простаты, семявыбрасывающие протоки. Нарушение анатомической и функциональной целостности указанных образований приводит к развитию пузырно-мочеточниковых, уретро-семинальных (рис. 2), уретро-простатических рефлюксов (рис. 3) и генерализации инфекции – уретрит, простатит, цистит, пиелонефрит, везикулит, эпидидимоорхит, нагноение послеоперационной раны, остеоит лонных костей (рис. 4). Процессы эти прогрессируют с молниеносной быстротой при нарушении дренирования мочевого пузыря и раннем неадекватном восстановлении самостоятельного мочеиспускания, что приводит к повышению гидростатического давления в полости мочевого пузыря и уретры с развитием указанных выше рефлюксов.

Приняв за основу предложенную нами концепцию развития инфекционно-воспалительных осложнений простатэктомии, мы разработали патогенетически обоснованный комплекс профилактических и лечебных мероприятий.

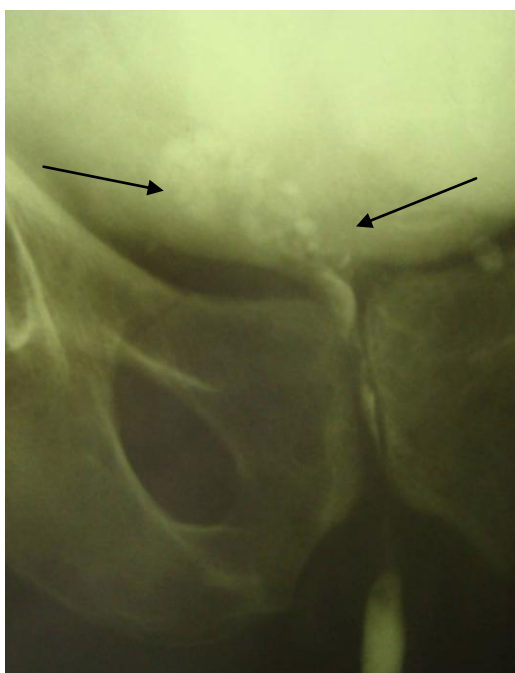


Рис. 2. Больной К. 69 лет.
 Восходящая уретроцистограмма.
 Сужение простатического отдела и уретро-семинальный рефлюкс справа (отмечено стрелками)

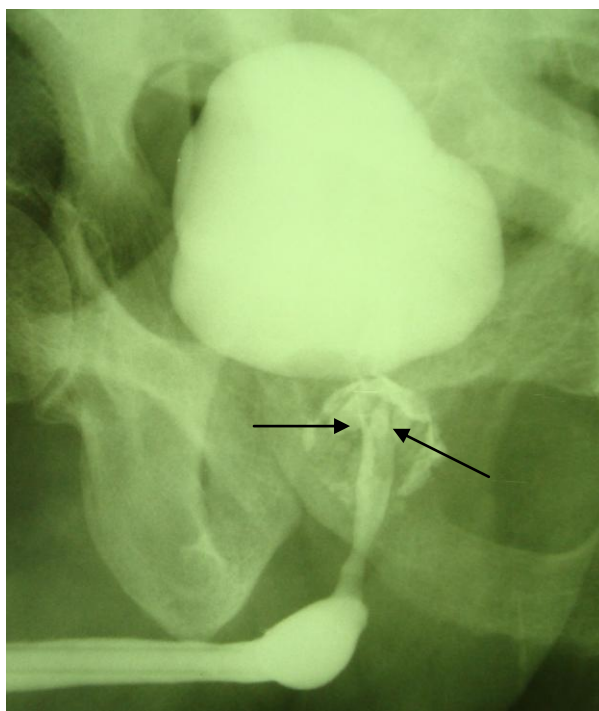


Рис. 3. Больной С. 62 года.
 Восходящая уретроцистограмма. Сужение простатического отдела
 и уретро-простатический рефлюкс вокруг уретры (отмечено стрелками)

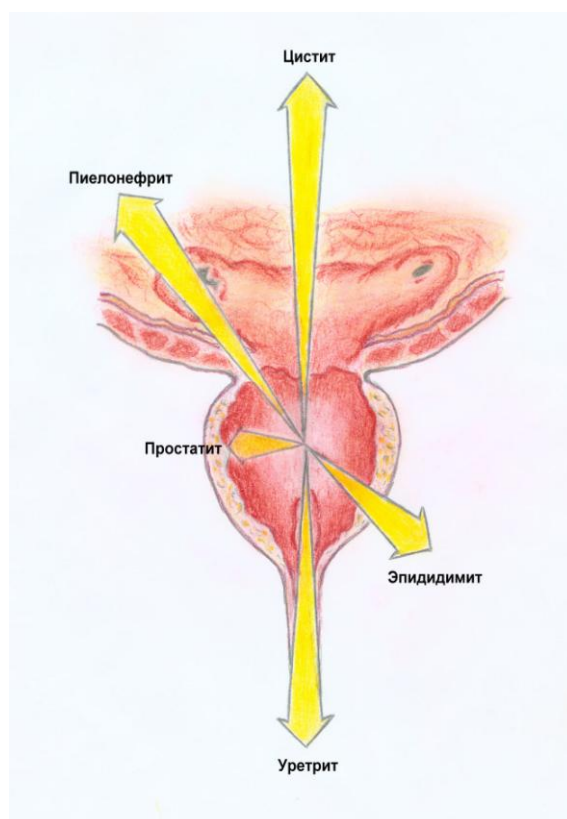


Рис. 4. Схема генерализации инфекции из воспаленного ложа аденомы

Лечение воспаления ложа аденомы, простатита, цистита и уретрита

Наши наблюдения показывают, что очень трудно в послеоперационном периоде дифференцировать наступление таких осложнений, как нагноение ложа аденомы, обострение хронического простатита, гнойный цистит и уретрит. Если с уретритом ситуация ясна – ведущими симптомами являются отек и гиперемия губок уретры, обильные гнойные выделения из уретры, то клиника послеоперационного цистита зависит от варианта проведенной операции. Послеоперационный цистит развился в группе сравнения у 20,7% больных после чреспузырной простатэктомии и в 2 раза чаще после ТУР (38,8 %). В основной группе соотношение сохраняется на более низких цифрах, соответственно 8,9% и 18,2%. Такую существенную разницу развития послеоперационного цистита при открытой операции и ТУР мы объясняем несколькими моментами. При простатэктомии аденоматозные узлы чаще удаляются одним блоком и микроабсцессы остаются не вскрытыми, при ТУР идет фрагментация узлов петлей резектоскопа и освобождающееся гнойное содержимое абсцессов постоянно орошает ложе аденомы и полость мочевого пузыря, значительно увеличивая возможность развития цистита после эндоскопической операции. Кроме того, при ТУР используется высокий температурный режим для резекции и имеет место термическое поражение подлежащих тканей, что задерживает процесс заживления и поддерживает воспалительный процесс. Важным моментом является и динамика сокращения ложа аденомы – после открытой простатэктомии оно сокращается на операционном столе, заживление и эпителизация операционной раны происходит быстро (обычно 10 – 14 дней). При ТУР сокращение ложа наступает медленно, а при неполном удалении аденоматозных тканей не сокращается совсем, и эти ткани с термическим поражением поддерживают явления цистита.

Самым эффективным методом профилактики инфекционно-воспалительных осложнений является продолжение санации ложа аденомы в послеоперационном периоде. Замечено, что при ушивании ложа аденомы со стороны шейки и дренировании мочевого пузыря катетером Фолея и цистостомическим дренажом орошаемая жид-

кость не попадает в ложе аденомы и скопившаяся кровь, детрит, некротические массы поддерживают воспаление и являются источником заброса инфекционных эмболов в мочевые и половые пути. Разработанный нами катетер для орошения ложа аденомы и полости уретры в послеоперационном периоде способствует устранению чужеродного содержимого из указанных зон и позволяет через дополнительно установленный ирригатор вводить любые антимикробные препараты.

Лечение послеоперационного пиелонефрита

По мнению большинства авторов, наиболее тяжелым воспалительным осложнением простатэктомии является острый пиелонефрит с выраженной интоксикацией, переходом в гнойные формы, бактериотоксическим шоком и уросепсисом. Так, по нашим данным, пиелонефрит осложнил течение послеоперационного периода открытой простатэктомии и ТУР в контрольной группе больных с минимальной разницей, соответственно 6,2% и 8,5%, и проведение комплексных профилактических мероприятий оказалось равно эффективным при открытых операциях и ТУР (табл. 3).

Мы начинали лечение послеоперационного пиелонефрита с применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия, в соответствии с видом микрофлоры мочи и её чувствительности к антибактериальным препаратам. Применяли защищенные полусинтетические пенициллины, цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы, аминогликозиды и фторхинолоны. Наличие у некоторых фторхинолонов (ципрофлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина) двух лекарственных форм позволяет проводить ступенчатую терапию. Высокая биодоступность указанных препаратов позволяет применять их при внутривенном и пероральном введении в одинаковых дозах.

При выраженной интоксикации проводили дезинтоксикационную терапию: приём большого количества жидкости, внутривенное вливание изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы, реополиглюкина, гемодеза, 10% раствора альбумина, переливание нативной или свежзамороженной плазмы или кровезаменителей. Кроме вышперечисленных препаратов необходимо использовать препараты, ускоряющие процессы регенерации, стимулирующие клеточные и гуморальные факторы защиты (метилурацил, пентоксил, экстракт алоэ). Учитывая данные иммунограммы, проводили иммуностимулирующую терапию (Т-активин, тимоген, тималин). Повышение общей сопротивляемости наблюдается при применении витаминов (аскорбиновая кислота, витамины группы В).

Консервативное лечение позволило купировать острый пиелонефрит на стадии серозного воспаления у 14 из 16 больных. Среди больных, с послеоперационным гнойным пиелонефритом подверглись оперативному вмешательству 2, причем у одного больного был правосторонний пиелонефрит, у другого – двусторонний. Мы разделяем мнение Ю.А. Пытеля о том, что консервативное лечение острого пиелонефрита не должно превышать 3-4 суток, при отсутствии эффекта оправданным является оперативное лечение. Обоим больным выполнены органосохраняющие операции, так как люмботомии выполнены своевременно.

Иллюстрацией оперативного лечения послеоперационного гнойного пиелонефрита является следующее наблюдение.

Больной К., 74 лет, история болезни №1887, поступил в урологическое отделение 26.02.2008 г. с жалобами на невозможность самостоятельного мочеиспускания, боли над лоном. Считает себя больным около суток, когда развилось вышеописанное состояние. В течение последнего года отмечает затрудненное мочеиспускание, вялую струю мочи и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, ночное мочеиспускание до 10 раз малыми порциями. При объективном осмотре со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем выявлены возрастные изменения.

Per rectum: предстательная железа 5,5 x 5 см, плотноэластической консистенции, однородна, при пальпации безболезненна, междолевая борозда сглажена, очагов уплотнения, флюктуации нет.

При УЗИ: почки – ретенции, конкрементов не выявлено, паренхима 1,4 см, слева – вторичная киста в нижнем сегменте 3,3 см. Мочевой пузырь – контуры ровные, дополнительных структур не выявлено, объем 1000 мл. Простата – экзогенность сниже-

на, фиброзные изменения, диаметр железы до 6 см. В общем анализе крови патологических изменений не выявлено. Мочевина – 6,5 ммоль/л, креатинин – 0,080 ммоль/л. 26.02.2008 г. – троакарная эпицистостомия.

В процессе обследования у больного была выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки с локализацией язвы в луковице. Лечился консервативно в условиях хирургического и гастроэнтерологического отделений. После рубцевания язвы был переведен в урологическое отделение для планового оперативного лечения. 10.04.2008 г. – этапная чреспузырная простатэктомия. Интраоперационно: простата 5 x 6 см, внутрипузырный рост – бимануально энуклеирована тремя долями. Кровопотеря составила 200 мл. Мочевой пузырь дренирован катетером Foley и цистостомой. Гемостаз устойчивый, путем натяжения уретрального катетера. Длительность операции 60 мин.

Через 5 часов после операции отмечалось выраженное кровотечение, которое удалось купировать консервативно. В связи с анемией больному перелито 440 мл эритроцитарной массы. На 8 сутки у больного появились боли в поясничной области слева, общая слабость, недомогание, подъем температуры тела до 38,9°C с ознобом, снижение АД до 90/60 мм рт. ст., тахикардия до 115 уд. в мин. При УЗИ почек: гидронефроз II степени, гидроуретер слева. При экскреторной урографии: уретеропиелокаликоектазия слева. 18.04.2008 г. – нефростомия слева, декапсуляция левой почки, иссечение карбункулов. При декапсуляции выявлено 3 карбункула верхнего полюса до 2 см в диаметре. Общая продолжительность дренирования мочевого пузыря составила 25 дней, нефростома удалена на 16-е сутки. 12.05.2008 г. в удовлетворительном состоянии больной выписан на амбулаторное лечение. Продолжительность лечения после простатэктомии составила 32 дня. Данные гистологического исследования ткани почки представлены на рис. 5.

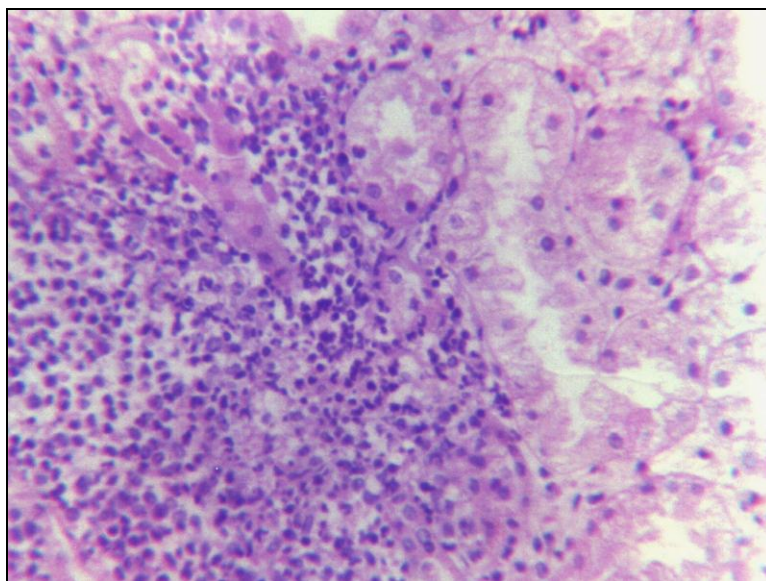


Рис. 5. Б-ной К. 74 лет. Острый гнойный пиелонефрит: некроз канальцев, очаговая преимущественно нейтрофильная инфильтрация с формированием микроабсцесса. Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. x 200

Заключение. Простатэктомия или ТУР создают рану в пузырно-уретральном сегменте, которая после устранения сдавления выводных протоков долек орошается застойным отделяемым из простаты и поддерживает гнойное воспаление ложа аденомы, которое является источником генерализации инфекции по мочевым и половым путям: внутреннее отверстие уретры, шейка мочевого пузыря, устья мочеточников, выводные протоки долек простаты, семявыбрасывающие протоки. Нарушение анатомической и функциональной целостности указанных образований, на фоне высокой ре-



зистентности уретры и низкой сократительной способности детрузора, приводят к развитию пузырно-мочеточниковых, уретро-семинальных, уретро-простатических рефлюксов и генерализации инфекции – уретрит, простатит, цистит, пиелонефрит, везикулит, эпидидимоорхит, нагноение послеоперационной раны.

Приняв за основу предложенную нами концепцию развития инфекционно-воспалительных осложнений простатэктомии, мы разработали патогенетически обоснованный комплекс профилактических и лечебных мероприятий, применение которого позволило снизить количество послеоперационных воспалительных осложнений в основной группе до 24,0% по сравнению с контрольной, где этот процент составил 59,1%.

Литература

1. Аполихин, О.И. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Бешлиев, Т.В. Солнцева, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №1. – С. 4-11.
2. Завестовская, И.Н. Дифференцированный подход к выбору консервативного лечения симптомов нижних мочевых путей при ДГПЖ / И.Н. Завестовская, О.Б. Лоран, И.В. Лукьянов // Рус. мед. журн. – 2006. – №12. – С. 2042-2046.
3. Лукьянов, И.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Современные возможности лечения / И.В. Лукьянов // Рус. мед. журн. – 2008. – №14. – С. 830-834.
4. Мартов, А.Г. Опыт применения дутастерида перед трансуретральной резекцией простаты по поводу аденомы больших размеров / А.Г. Мартов, Д.Г. Ергаков // Урология. – 2008. – №4. – С. 46-52.
5. Clifford, G.M Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature / G.M. Clifford, R.D. Farmer // Eur. urol. – 2008. – Vol. 38. – P. 2-19.
6. Embaron, M. Benign prostate hyperplasia: Social impact and patient`s perspective / M. Embaron // Eur. Urol. – 2008. – Vol. 5. – P. 45-56.

INFECTIOUS-INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF PROSTATECTOMY AT SICK OF ADENOMA PROSTATE

O.I. Bratchikov

E.A. Shumakova

A.A. Krukov

A.P. Chmaruk

E.U. Trifonov

A.A. Shukri Mohammed

The comprehensive pathogenetical complex of prevention and treatment of adenoma prostate was developed, which reduces the number of postoperative inflammatory complications in a case of prostatectomy.

Key words: adenoma of prostate, prostatectomy.

Kursk State Medical University

e-mail: bratov45@mail.ru



УДК 616.0-006.04

ДИНАМИКА ПОПУЛЯЦИОННОЙ ОНКОЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У НАСЕЛЕНИЯ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА НА ПРОТЯЖЕНИИ 25-ЛЕТНЕГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ (1981-2005 гг.)

Т.П. Голивец¹
Б.С. Коваленко¹
Е.М. Паршков²
С.О. Подвязников³
И.В. Сухотерин¹

¹ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

² Медицинский радиологический
научный центр Минздрава
РФ, Обнинск

³ ГОУ ДПО Российская медицинская
академия последипломного
образования

e-mail: Golivets@bsu.edu.ru

Проведен дескриптивный эпидемиологический анализ 104978 впервые выявленных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) за 25-летний период наблюдения (1981-2005 гг.) среди населения Белгородской области, одной из 16 территорий Российской Федерации, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

Изучены возрастно-половые особенности формирования онкозаболеваемости на популяционном уровне в постчернобыльский период. Показано, что воздействие малых доз облучения после чернобыльской аварии привело к перераспределению развития онкопатологии по годам жизни, причем в рамках популяционной предрасположенности развития ЗНО. Рост популяционной онкозаболеваемости в постчернобыльский период происходит за счет высокой заболеваемости лиц пожилого возраста: 70 лет и старше.

Ключевые слова: чернобыльская авария, малые дозы радиации, онкозаболеваемость, злокачественные новообразования, постчернобыльский период, популяционная заболеваемость, дескриптивный эпидемиологический анализ, Белгородская область.

Введение. Проведенный сравнительный анализ онкозаболеваемости у населения двух областей Российской Федерации (Брянской и Белгородской) с разным по плотности [1, 4] уровнем радиоактивного загрязнения вследствие аварии на Чернобыльской АЭС показал, что развитие ЗНО на изучаемых территориях в постчернобыльский период имеет сходный, однонаправленный характер. Отличия отмечены, в основном, только по количественным показателям [5]. Высказано предположение, что волнообразная динамика онкозаболеваемости в популяциях как у мужчин, так и у женщин, более 20 лет проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, является отражением определенной фазности развития онкопатологии в ответ на действие малых доз радиации.

В то же время стало очевидным, что объективную картину развития онкопатологии у населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях, можно получить только в динамике многолетних наблюдений, с одновременным анализом по всем локализациям ЗНО и обязательно с учетом особенностей их развития по полу и возрасту, в сравнении с данными онкозаболеваемости при спонтанной ситуации.

Белгородская область для такого анализа выбрана по нескольким причинам. Во-первых, в ней наиболее полно и целенаправленно оценена динамика половозрастной онкозаболеваемости в течение 25-лет. Во-вторых, наличие общих закономерностей развития онкопатологии на различных территориях [2, 5] дает основание для анализа онкозаболеваемости в отдельно взятом административном регионе.

Цель исследования – изучить возрастно-половые особенности формирования популяционной онкологической заболеваемости у населения Белгородской области в динамике 25-летнего периода наблюдения (1981-2005 гг.).

Материалы и методы. В работе использованы первичные документы Белгородского онкологического диспансера и других лечебных учреждений области, занимающихся диагностикой и лечением онкологических заболеваний. Изучены и проанализированы данные официальной медицинской статистики Белгородской области с использованием статистических отчетных форм:

- Ф-35 – «Сведения о больных злокачественными новообразованиями»;



- Ф-7-«Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями»;
- Ф - 25 - «Индивидуальная карта амбулаторного больного»;
- Ф - 030-6у - «Контрольная карта диспансерного больного»;
- Ф - 5 - «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти»;
- «Численность населения по полу и возрасту» - демографические показатели населения в 1981-2005 гг., полученные из областного комитета государственной статистики Белгородской области.

Проанализированы материалы, опубликованные в ежегодных сборниках «Основные показатели медицинской помощи населению Белгородской области», а также отчетные формы патолого-анатомического бюро Белгородской области. Для проведения ретроспективного статистического анализа привлечена база данных территориального популяционного ракового регистра. В результате была восстановлена, как мы полагаем, достаточно полная картина онкозаболеваемости Белгородской области в 1981-2005 гг. Внешним контролем послужили опубликованные материалы официальной российской статистики о заболеваемости ЗНО в 1986-2005 гг. [7].

Технология анализа заболеваемости ЗНО строилась на сравнении данных по 5-летним периодам наблюдения, дифференцированно для лиц мужского и женского пола и стандартных возрастных групп, принятых для анализа в онкологической практике (0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85 и более лет).

Таким образом:

1. Оценена половозрастная заболеваемость на популяционном уровне (все случаи) по возрастным группам в динамике пятилетних периодов наблюдения (1981-1985; 1986-1990; 1991-1995; 1996-2000; 2001-2005 гг.). Онкозаболеваемость за период 1981-1985 гг. рассматривали как базовую для Белгородской области, полагая, что она могла сохраниться таковой (с тенденцией к увеличению) в последующие годы, если бы не произошла авария на Чернобыльской АЭС.

Помимо традиционных методов анализа использованы оригинальные подходы, позволившие более объективно оценить общие закономерности и особенности развития онкопатологии на популяционном уровне. В частности:

- рассчитана онкозаболеваемость до возраста дожития (0-4, 0-9, 0-14 и т.д. до 0-85 и более лет), т. е. сколько чел./лет популяция находилась под риском заболеть ЗНО.

Для такого анализа сделаны следующие расчеты:

- 1) последовательно суммировано число впервые выявленных случаев ЗНО по возрастным группам (0-4 + 5-9 + 10-14 + ... до 85 лет и старше), т. е. зафиксировано, сколько диагностировано случаев ЗНО до определенного возраста: 0-4; 0-9; 0-14; ... 0-85 и более.
- 2) последовательно суммирована численность населения по возрастным группам, т. е. определено, какое число лиц находилось под риском заболеть ЗНО - чел./лет.
- 3) рассчитана онкозаболеваемость на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста дожития.

2. Рассчитан темп прироста (%) онкозаболеваемости:

- по возрастным группам (0-9 лет по отношению к 0-4 лет; 0-14 по отношению к 0-9 лет и т.д., 0-85 лет и более к 0-84 года);
- по периодам наблюдения (1986-1990 гг. по отношению к 1981-1985 гг.; 1991-1995 гг. - к 1986-1990 гг., 1996-2000 гг. - к 1991-1995 гг. и 2001-2005 гг. - к 1996-2000 гг.).

Расчет проведен согласно методическим рекомендациям МНИОИ им. П.А. Герцена [6]. Каждый из этих показателей несет свою определенную функцию и позволяет дифференцированно, хотя и косвенно, оценивать вклад радиогенного фактора в развитие онкопатологии на загрязненных радионуклидами территориях.

Результаты исследования и обсуждение. Статистические данные о распределении онкозаболеваемости по возрастным группам, рассчитанной по критерию



дожития до определенного возраста, у населения Белгородской области за 5 лет до Чернобыльской аварии (1981-1985гг.) и в разные пятилетия постчернобыльского периода (1986-1990 гг., 1991-1995 гг., 1996-2000 гг., 2001-2005 гг.) представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Онкозаболеваемость до возраста дожития у населения Белгородской области в различные периоды наблюдения.
«Грубые» показатели на 100 тыс. чел. соответствующего пола и возраста**

| Возраст дожития, лет | Периоды наблюдения, годы | | | | | | | | | |
|----------------------|--------------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | 1981-1985 | | 1986-1990 | | 1991-1995 | | 1996-2000 | | 2001-2005 | |
| | м | ж | м | ж | м | ж | м | ж | м | ж |
| 0-4 | 6,1 | 5,4 | 7,4 | 6,0 | 11,9 | 9,5 | 11,9 | 10,6 | 15,1 | 11,3 |
| 0-9 | 4,8 | 4,1 | 5,6 | 4,3 | 11,0 | 9,3 | 9,4 | 7,8 | 14,7 | 10,1 |
| 0-14 | 6,1 | 5,0 | 7,1 | 6,1 | 11,1 | 9,2 | 9,3 | 7,5 | 11,3 | 9,5 |
| 0-19 | 7,2 | 6,2 | 9,6 | 8,6 | 13,4 | 11,2 | 12,5 | 10,7 | 11,9 | 12,9 |
| 0-24 | 9,1 | 9,8 | 11,6 | 12,5 | 14,7 | 14,3 | 13,4 | 13,7 | 14,6 | 17,5 |
| 0-29 | 13,4 | 14,5 | 15,6 | 17,4 | 17,1 | 19,2 | 15,8 | 18,6 | 16,1 | 23,0 |
| 0-34 | 17,5 | 20,0 | 20,4 | 21,7 | 21,7 | 27,9 | 19,5 | 29,0 | 19,1 | 32,8 |
| 0-39 | 32,0 | 35,9 | 33,6 | 35,5 | 31,0 | 44,0 | 28,0 | 45,5 | 24,7 | 46,5 |
| 0-44 | 54,6 | 60,9 | 55,6 | 58,1 | 47,2 | 64,3 | 43,3 | 66,7 | 39,3 | 71,1 |
| 0-49 | 86,6 | 95,8 | 86,9 | 91,4 | 66,9 | 88,1 | 68,4 | 90,4 | 66,1 | 105,7 |
| 0-54 | 129,1 | 135,5 | 134,0 | 130,3 | 105,8 | 114,7 | 95,0 | 116,6 | 104,9 | 138,6 |
| 0-59 | 167,6 | 170,5 | 178,7 | 162,7 | 162,3 | 145,0 | 143,0 | 152,1 | 138,2 | 164,6 |
| 0-64 | 204,9 | 199,7 | 221,1 | 194,2 | 216,6 | 197,3 | 200,7 | 193,4 | 193,1 | 203,1 |
| 0-69 | 232,8 | 216,9 | 250,8 | 215,2 | 271,9 | 216,2 | 259,9 | 234,5 | 253,6 | 245,6 |
| 0-74 | 250,4 | 223,7 | 274,8 | 232,8 | 305,0 | 247,7 | 305,8 | 267,4 | 302,8 | 293,9 |
| 0-79 | 263,3 | 228,2 | 295,3 | 248,0 | 326,5 | 271,0 | 323,7 | 288,5 | 321,7 | 314,2 |
| 0-84 | 265,4 | 227,2 | 297,6 | 247,1 | 330,2 | 273,0 | 331,3 | 295,3 | 338,6 | 325,2 |
| 0-85 и > | 266,6 | 227,0 | 299,2 | 247,3 | 332,0 | 273,0 | 334,7 | 297,3 | 344,1 | 324,2 |

Данные таблицы наиболее наглядны при анализе темпа прироста половозрастной онкозаболеваемости в динамике пятилетних периодов наблюдения (рис. 1).

Главное, что обращает на себя внимание, это различный темп прироста онкозаболеваемости как по периодам наблюдения, так и по возрасту дожития. Можно отметить, что динамика темпа прироста половозрастной онкозаболеваемости по периодам наблюдения совпадает с таковой при анализе популяционной онкозаболеваемости, т. е. более выраженный рост в первый и второй пятилетние периоды наблюдения (1986-1990 и 1991-1995 гг.), отсутствие дополнительного роста в третий (1996-2000 гг.) и некоторая активизация в четвертый (2001-2005 гг.).

Характерна динамика темпа прироста онкозаболеваемости по возрасту дожития. Видно, что в течение первых 10 лет после аварии (1986-1995 гг.) более интенсивный рост заболеваемости происходит у детей и подростков, менее выраженный – у молодых людей до 30-35 летнего возраста и от 65 лет и старше. В возрасте от 30 до 65 лет темп прироста онкозаболеваемости либо отсутствует, либо имеет отрицательное значение.

В третий пятилетний период (1996-2000 гг.) темп прироста онкозаболеваемости практически по всем возрастным группам имеет отрицательные показатели. Исключение составляют женщины от 65 лет и старше, у которых сохранилась тенденция роста онкозаболеваемости.

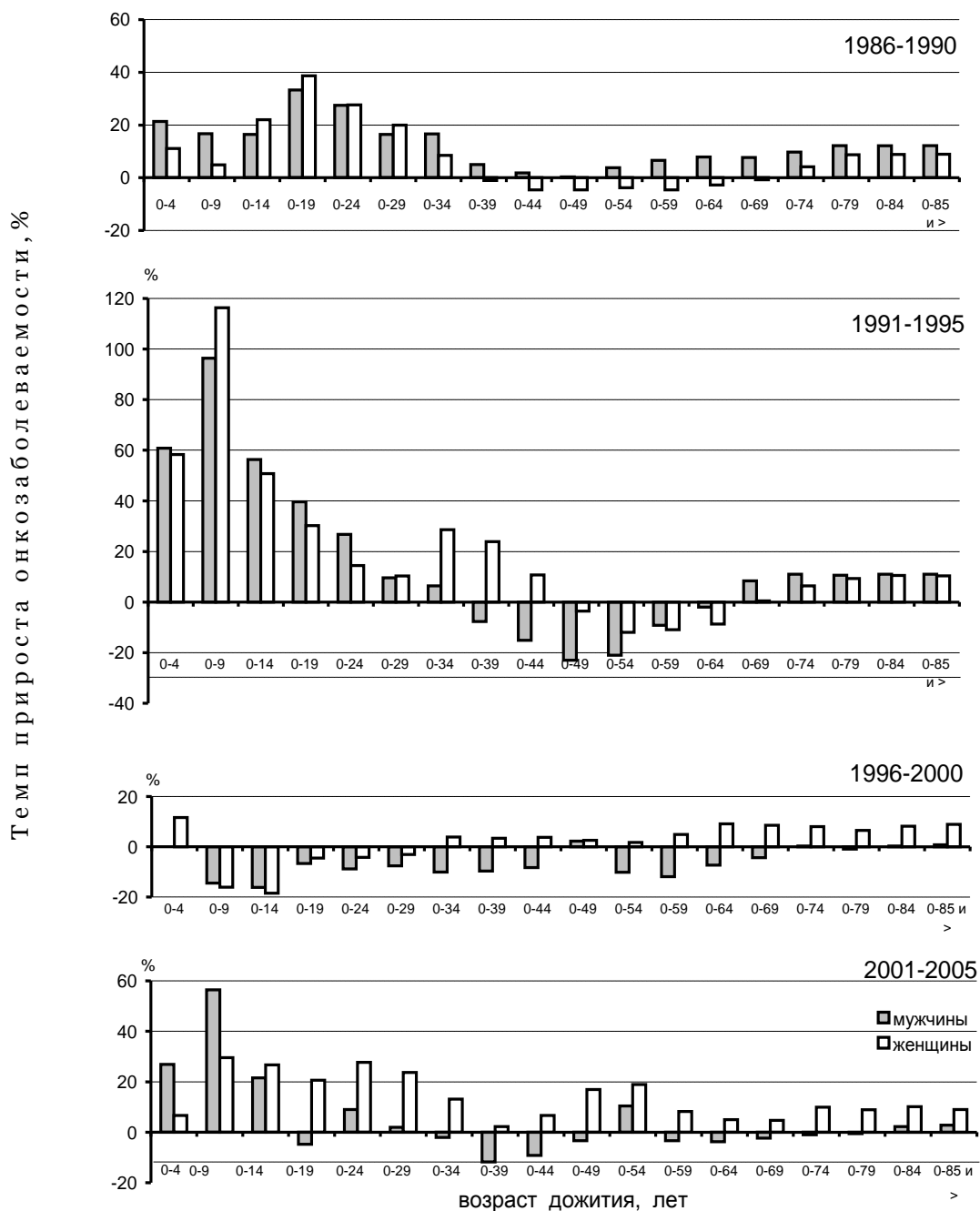


Рис. 1. Темп прироста онкозаболеваемости (%) * по возрасту дожития в различные периоды наблюдения (1986-1990 гг., 1991-1995 гг., 1996-2000 гг., 2001-2005 гг.). Белгородская область
* – темп прироста по сравнению с предыдущим периодом наблюдения

В четвертый пятилетний период (2001-2005 гг.) темп прироста онкозаболеваемости вновь становится положительным у детей обоего пола, по остальным возрастным группам – в основном среди женского населения.

На первый взгляд, представленные данные согласуются с известным мнением о том, что дети и подростки наиболее чувствительны к действию малых доз радиации [8, 10, 11, 12], и, как следствие, именно среди них отмечается более выраженный рост онкозаболеваемости (табл. 2).



Таблица 2

**Динамика и темп прироста (%)* онкозаболеваемости
у детей и подростков Белгородской области по периодам наблюдения**

| мужчины | | | | | | | | | |
|------------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Возраст дожи- тия, лет | Периоды наблюдения, годы | | | | | | | | |
| | 1981- 1985 | 1986-1990 | | 1991-1995 | | 1996-2000 | | 2001-2005 | |
| | заболевае- мость | заболе-вае- мость | тем- п прироста | заболе- ваемость | тем- п прироста | заболе- ваемость | тем- п прироста | заболе- ваемость | тем- п прироста |
| 0-4 | 6,1 | 7,4 | 21,3 | 11,9 | 60,8 | 11,9 | 0,0 | 15,1 | 26,9 |
| 0-9 | 4,8 | 5,6 | 16,7 | 11,0 | 96,4 | 9,4 | -14,5 | 14,7 | 56,4 |
| 0-14 | 6,1 | 7,1 | 16,4 | 11,1 | 56,3 | 9,3 | -16,2 | 11,3 | 21,5 |
| 0-19 | 7,2 | 9,6 | 33,3 | 13,4 | 39,6 | 12,5 | -6,7 | 11,9 | -4,8 |

| женщины | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Возраст дожи- тия лет | Периоды наблюдения, годы | | | | | | | | |
| | 1981- 1985 | 1986-1990 | | 1991-1995 | | 1996-2000 | | 2001-2005 | |
| | заболевае- мость | заболевае- мость | тем- п прироста | забо- леваемость | тем- п прироста | заболевае- мость | тем- п прироста | заболе- ваемость | тем- п прироста |
| 0-4 | 5,4 | 6,0 | 11,1 | 9,5 | 58,3 | 10,6 | 11,6 | 11,3 | 6,6 |
| 0-9 | 4,1 | 4,3 | 4,9 | 9,3 | 116,3 | 7,8 | -16,1 | 10,1 | 29,5 |
| 0-14 | 5,0 | 6,1 | 22,0 | 9,2 | 50,8 | 7,5 | -18,5 | 9,5 | 26,7 |
| 0-19 | 6,2 | 8,6 | 38,7 | 11,2 | 30,2 | 10,7 | -4,5 | 12,9 | 20,6 |

Примечание: * – темп прироста по отношению к предыдущему периоду наблюдения.

Действительно, как свидетельствуют данные табл. 2, онкозаболеваемость у детей и подростков выросла в поставарийный период в 2-3 раза, причем наиболее интенсивный темп прироста патологии наблюдался в первые десять лет после аварии (1986-1995 гг.). Такой рост детской и подростковой онкозаболеваемости большинство исследователей расценивают как результат прямого канцерогенного действия малых доз радиации, который сопровождается развитием дополнительных радиационно-индуцированных случаев ЗНО [8, 10, 12, 13].

Однако по ряду характерных признаков развития постчернобыльских ЗНО можно поставить под сомнение, что малые дозы радиации обладают прямым канцерогенным эффектом и соответственно являются непосредственной причиной развития опухоли de novo. Создается впечатление, что их канцерогенный стохастический эффект реализуется путем стимуляции (промоции) имеющихся доклинических форм онкопатологии, развитие которых, как свидетельствуют наши данные, строго детерминировано по полу и возрасту. Если такой механизм существует, то следует ожидать, что малые дозы радиации приведут к сокращению времени латентного периода и, как следствие, – к более ранней манифестации клинических форм ЗНО и снижению онкозаболеваемости в следующих возрастных группах. С этих позиций рассмотрен темп прироста онкозаболеваемости по годам жизни отдельно у мужчин и женщин (рис. 2, 3).

Оказалось, чем выше заболеваемость в возрастной группе 0-4 года, тем ниже темп прироста онкозаболеваемости в последующих возрастных группах. Низкий темп прироста у облученных (1991-2005 гг.) сохраняется практически до 44-летнего возраста, и только затем он превышает доаварийный уровень. В результате этих особенностей показатели развития ЗНО, независимо от периода наблюдения, приобретают примерно равные значения только к 64 годам (204,9; 221,1; 216,6; 207,0; 193,1 – у мужчин и 199,7; 194,2; 197,3; 193,4; 203,1 – у женщин). В последующие возрастные периоды жизни (70 лет и более) наблюдается наиболее интенсивный рост онкозаболеваемости в облученной популяции, что, в конечном итоге, приводит к росту всей популяционной



онкозаболеваемости в постчернобыльский период, как у мужчин, так и у женщин. Иными словами, суммарный популяционный рост онкозаболеваемости в постчернобыльский период происходит за счет заболеваемости в основном лиц пожилого возраста: 70 лет и старше (рис. 2, 3).

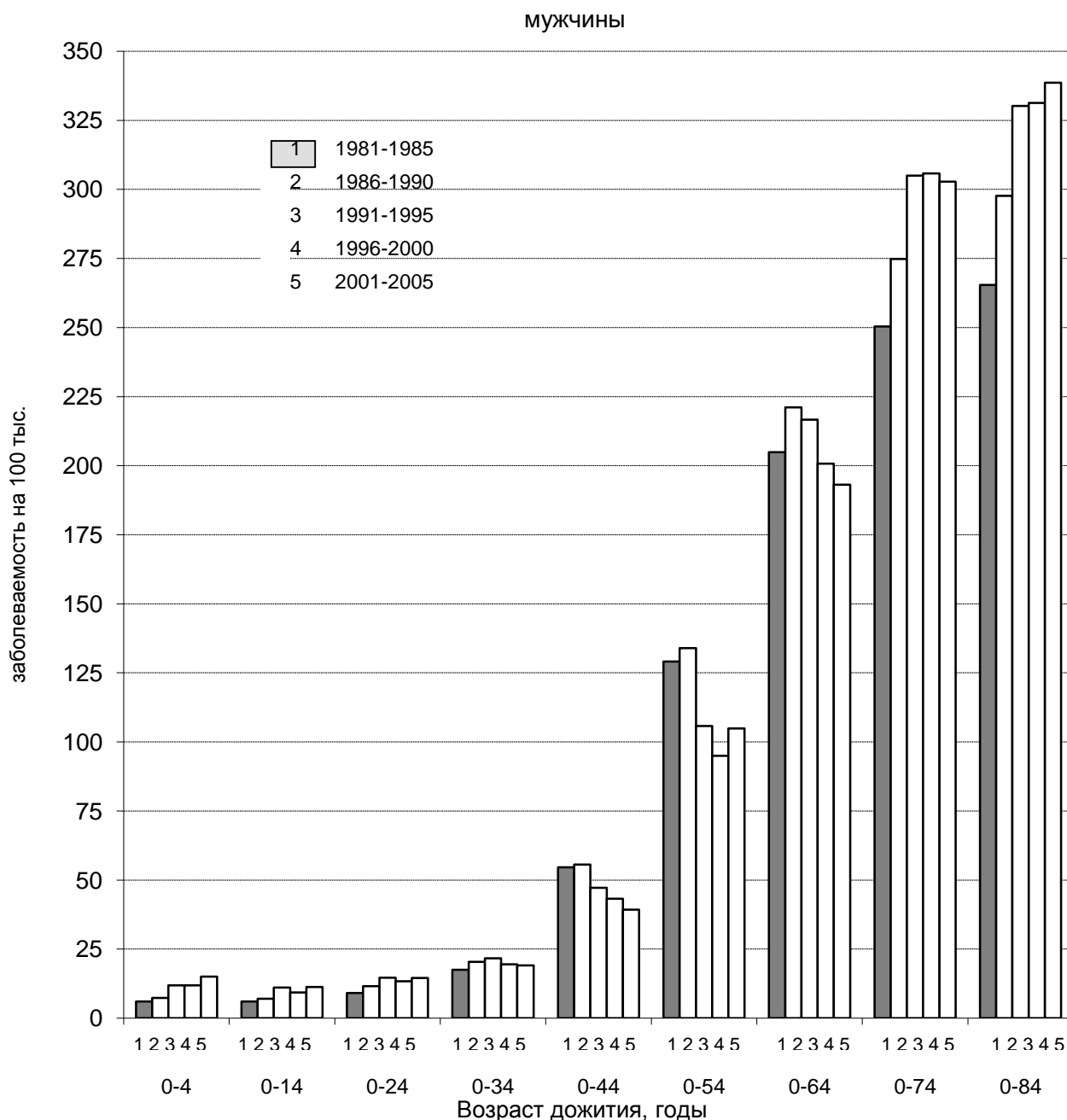


Рис. 2. Динамика роста онкозаболеваемости у мужчин Белгородской области в зависимости от возраста дожития по периодам наблюдения. «Грубые» показатели на 100 тыс. мужского населения. Горизонтальная линия – уровень заболеваемости у мужчин в доаварийный период (1981-1985 гг.).

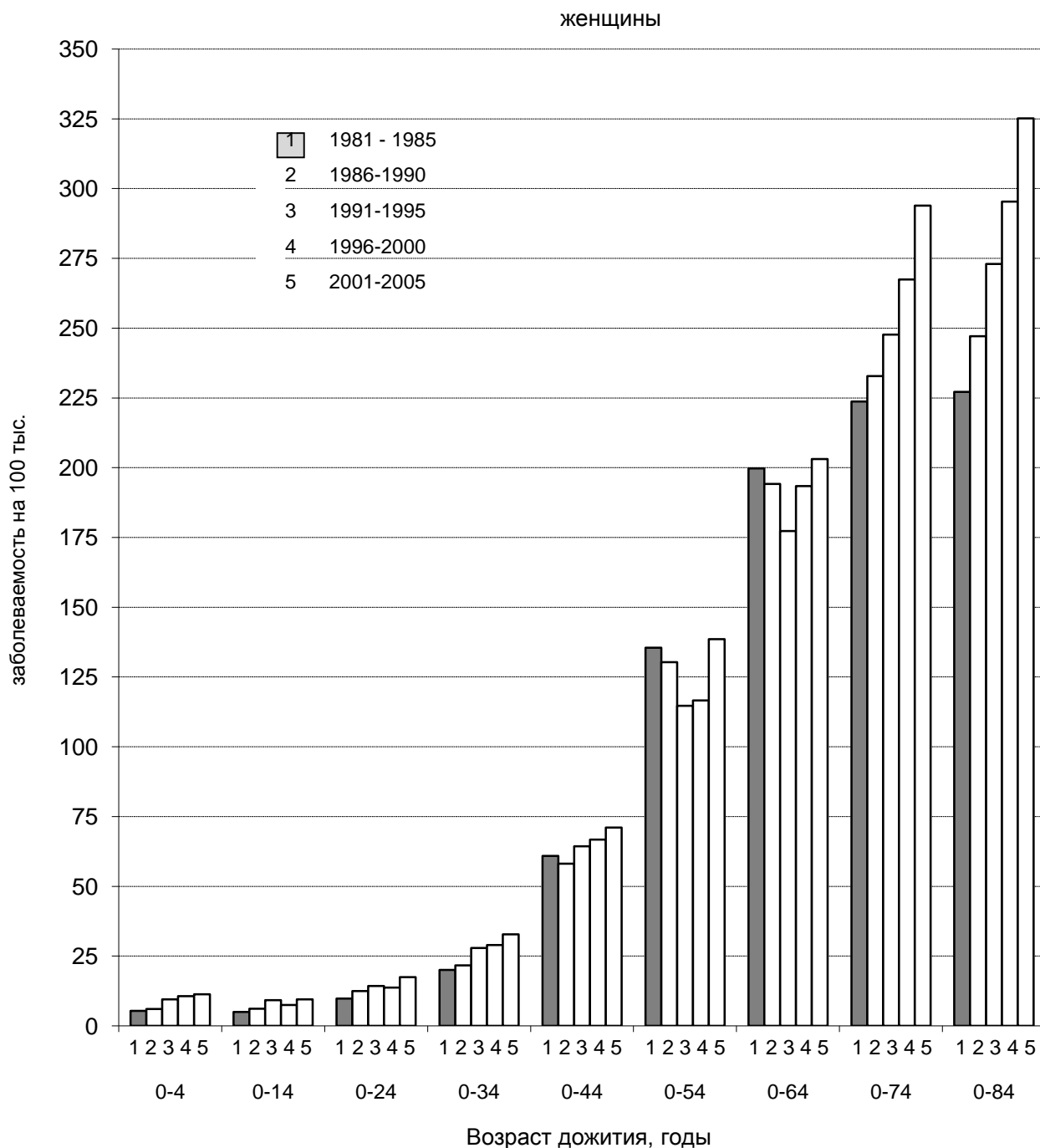


Рис. 3. Динамика роста онкозаболеваемости у женщин Белгородской области в зависимости от возраста дожития по периодам наблюдения. «Грубые» показатели на 100 тыс. женского населения. Горизонтальная линия – уровень заболеваемости у женщин в доаварийный период (1981-1985 гг.)

Показательны в этом плане данные темпа прироста онкозаболеваемости у мужчин и женщин по возрастным группам после аварии по отношению к доаварийным показателям (рис. 4).

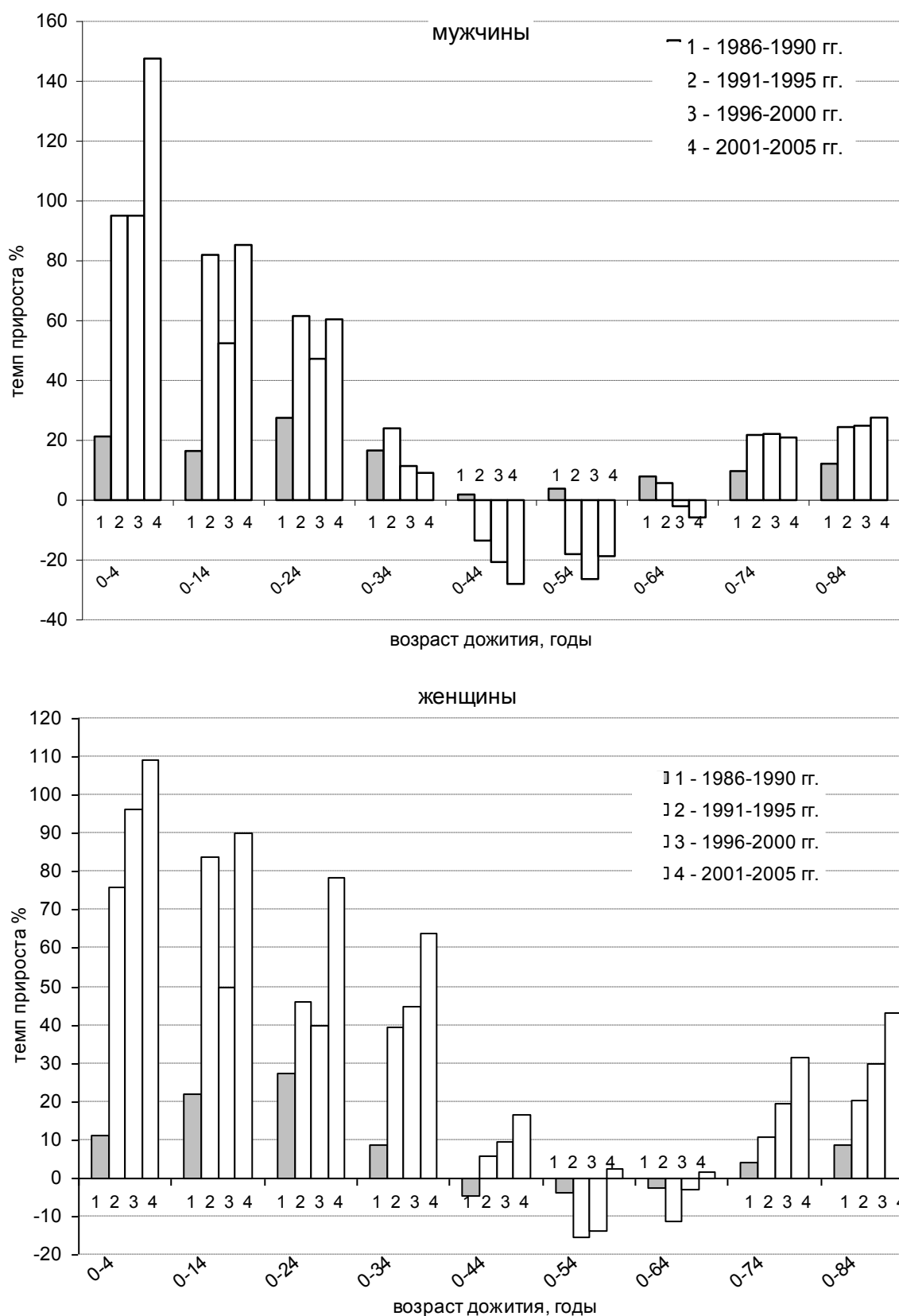


Рис. 4. Темпы прироста (%) онкозаболеваемости* мужчин и женщин Белгородской области в возрастных группах по периодам наблюдения после аварии на Чернобыльской АЭС.
* – темпы прироста по сравнению с доаварийным периодом



Из данных рис. 4 видно, что наиболее интенсивный темп прироста онкозаболеваемости отмечается у детей 0-4 года, затем темп прироста постоянно снижается вплоть до отрицательных значений в 40-60-летнем возрасте и вновь становится положительным в возрасте от 70 лет и более. Следует заметить, что в первый пятилетний период (1986-1990 гг.), т. е. в течение минимального срока латентного периода развития радиогенной онкопатологии, темп прироста онкозаболеваемости имеет менее выраженные отличия от показателей онкозаболеваемости до аварии (заштрихованный столбик). По мере проживания населения на загрязненных радионуклидами территориях эти отличия становятся более выраженными, достигая максимальных значений в конце срока нашего наблюдения (2001-2005).

Таким образом, судя по представленным данным, малые дозы радиации приводят, в основном, к перераспределению развития онкопатологии по полу и возрасту. Если учесть, что одним из механизмов действия малых доз радиации является сокращение времени латентного периода [3, 9, 13], то можно ожидать «дополнительный» рост случаев ЗНО в более молодом возрасте. Именно этим можно объяснить высокий темп прироста заболеваемости у детей и подростков, особенно у детей в возрасте 0-4 года, и снижение темпа прироста в последующих возрастных группах. В итоге, на популяционном уровне рост онкозаболеваемости в возрастных группах 0-34 года происходит, в основном, за счет сокращения уровня онкопатологии в более старших возрастных группах: 44-64 года (рис. 4). Рост онкозаболеваемости в пожилом возрасте (65 лет и старше), вероятно, связан с более ранним проявлением скрытых форм ЗНО, которые в обычной ситуации могли быть клинически не замеченными.

Выводы:

1. После аварии наиболее высокий темп прироста онкозаболеваемости происходил у детей и подростков, менее выраженный – у молодых людей до 30-35 лет и лиц старше 70-летнего возраста. В возрасте от 30-35 лет до 60-65 лет показатели онкозаболеваемости оставались практически на уровне доаварийного периода (1981-1985 гг.).

2. Рост онкозаболеваемости на популяционном уровне (0-85 лет и старше) в течение всего поставарийного периода происходил за счет старшего возраста (70 лет и более).

3. «Неучтенные» малые дозы вследствие аварии на Чернобыльской АЭС приводят к сокращению времени латентного периода развития радиогенной злокачественной опухоли на 5-10 лет. Результатом этого является рост онкозаболеваемости у детей и подростков, особенно у детей в возрасте 0-4 года, и рост онкозаболеваемости у лиц старше 65-летнего возраста.

Заключение: малые дозы радиации на популяционном уровне вызывают перераспределение развития онкопатологии по годам жизни, причем в рамках популяционной предрасположенности развития ЗНО.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы в направлении (№ НК-630/1 внешний грант) «Оценка влияния малых доз радиации на формирование онкологической заболеваемости в районах, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС».

Литература

1. База данных плотности загрязнения территории населенных пунктов Российской Федерации цезием-137, стронцием-90 и плутонием-239, -240 на 1 января 1996 г./Росгидромет.
2. Голивец, Т.П. Общие закономерности формирования онкозаболеваемости у населения, проживающего на различных территориях / Т.П. Голивец, Е.М. Паршков, В.А. Соколов, Б.С. Коваленко // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2010. – № 1. – С. 27-30.
3. Иванов, В.К. Латентный период в индукции солидных раков в когорте ликвидаторов / В.К. Иванов, А.И. Горский, В.В. Кашеев и др. // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2010. – №1. – С. 52-57.



4. Израэль, Ю.А. Атлас радиоактивного загрязнения Европейской части России, Белоруссии и Украины после аварии на ЧАЭС / под ред. Ю.А. Израэля. – М.: ИГКЭ Росгидромета, Роскартография, 1998.
5. Паршков, Е.М. Половозрастная закономерность развития онкопатологии у населения, проживающего на загрязненных территориях после аварии на Чернобыльской АЭС / Е.М.Паршков, В.А.Соколов, Т.П. Голивец и др. // Радиация и Риск. – 2009. –Т. 18, №3. – С. 56-72.
6. Чиссов, В. И. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации), часть 2./ В. И. Чиссов, Старинский В.В. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологии, 2007. – 660 с.
7. Чиссов, В.И. Сборники «Злокачественные новообразования в России» / под ред. В.И. Чиссов, В.В. Старински. – МНИОИ, 1986-2006 гг.
8. Cardis, E. Risk of Thyroid Cancer after Exposure to 131I in Childhood / E.Cardis, A.Kesminiene, V.Ivanov et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2005. – Vol. 97. – P. 724-732.
9. Parshkov, E. Radiation-induced thyroid cancer: what we know and what we really understand / E.Parshkov, V.Sokolov, A.Tsyb et al. // Int. J. Low Radiation, 2004. – Vol. 1, N 3. – P. 267-278.
10. Ron, E. Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies / E.Ron, J.Lubin, R.Schore // Radiat. Res. – 1995. – Vol. 141, №3 – P. 259-277.
11. Shibata, Y. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer / Y.Shibata, S.Yamashita, V.B. Masyakin et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1965-1966.
12. Shigematsu, I. Childhood thyroid cancer in Belarus (letter) / I.Shigematsu, J.Thiessen // Nature. – 1992. – Vol.359, № 5. – P. 682-335.
13. Williams, E.D. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness / E.D. Williams, A.Abrsimov, T.Bogdanova et al. // Brit. J. Cancer. – 2004. – Vol. 90, №11. – P. 2219-2224.

POPULATION DYNAMICS OF CANCER RATES AMONG THE POPULATION OF THE BELGOROD REGION, DEPENDING ON THE SEX AND AGE FOR 25 YEARS (1981-2005)

T.P. Golivetz¹
B.S. Kovalenko¹
E.M. Parshkov²
S.O. Podvyaznikov³
I.V. Sukhoterin¹

¹ *Belgorod National Research University*

² *Medical radiological scientific centre of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation*

³ *Russian Medical Academy of post-graduate education*

e-mail: Golivets@bsu.edu.ru

A descriptive epidemiology analysis of 104978 for the first time detected cases of malignant neoplasms (MN) for 25 years (1981-2005) among the population of the Belgorod region, one of the 16 Territories of the Russian Federation, affected by the Chernobyl disaster. Sex and age characteristics of oncological diseases forming in the population in the post-Chernobyl period were studied. It was shown, that exposure of low doses of radiation from the Chernobyl accident led to a redistribution of oncological pathology by years of life, but in frame of the population of MN predisposition. Growth of cancer rates in population post-Chornobyl period occurs due to the high incidence of the elderly: 70 years of age or elder.

Key words: the Chernobyl accident, low doses of radiation, oncological diseases, malignant neoplasms, the post-Chornobyl period, population health, descriptive epidemiological analysis, Belgorod region.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ДЕТЕЙ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ В ПОСТЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ ПЕРИОД

Т.П. Голивец¹
Б.С. Коваленко¹
Е.М. Паршков²
С.О. Подвязников³

¹*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

²*Медицинский радиологический
научный центр
Минздрава России, Обнинск*

³*ГОУ ДПО Российская медицинская
академия последипломного
образования*

e-mail: Golivets@bsu.edu.ru

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) детей Белгородской области (0-14 лет) в динамике 25-летнего периода (1981-2005 гг.). Показано, что онкозаболеваемость детей определяют в основном 6 локализаций с коротким биологическим латентным периодом. Изучены закономерности формирования онкозаболеваемости в детской популяции при спонтанной ситуации (1981-1985 гг.) и после действия дополнительного фактора (малые дозы радиации вследствие аварии на Чернобыльской АЭС). На основании полученных данных сделано заключение, что малые дозы радиации не приводят к росту новых случаев ЗНО, они стимулируют рост уже имеющихся доклинических форм ЗНО, сокращая, соответственно, биологический срок латентного периода опухоли, что приводит к ранней клинической манифестации заболевания в более молодом возрасте.

Ключевые слова: авария на Чернобыльской АЭС, малые дозы радиации, злокачественные новообразования, детская онкозаболеваемость, постчернобыльский период, Белгородская область, биологический латентный период.

Введение. Многочисленные исследования показали, что воздействие радиации в детском возрасте обуславливает больший риск рака по сравнению с другими возрастными группами [9, 10]. Об этом свидетельствует беспрецедентный рост случаев рака щитовидной железы у детей и подростков Украины и Беларуси после аварии на Чернобыльской АЭС [7, 9]. Количество случаев было выше среди подвергшихся действию радиации в возрасте 5 лет и младше [1, 2]. Максимальный рост заболеваемости отмечен в период между 1991 и 1997 годами. Кроме того, как свидетельствуют данные литературы, у детей, подвергшихся воздействию радионуклидов после Чернобыльской аварии, наблюдалось укорочение латентного периода для рака щитовидной железы, повышение заболеваемости отмечалось начиная с 4 лет после событий, а течение опухоли было агрессивным [1, 4, 7, 12, 13].

Наиболее актуальным и окончательно неразрешенным остается вопрос: являются ли чернобыльские радионуклиды непосредственным этиологическим фактором роста злокачественных новообразований (ЗНО) у детей, инициируя развитие опухолей *de novo*, или их действие проявляется в той части детского населения, которая имеет генетическую предрасположенность к развитию злокачественной опухоли [3].

Поскольку Белгородская область официально отнесена к числу 16 территорий Российской Федерации, подвергшихся влиянию малых доз радиации вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, в этой связи важно изучить характер заболеваемости ЗНО детского населения в динамике постчернобыльского периода.

Цель исследования: изучить особенности формирования онкопатологии в популяции детей (0-14 лет) Белгородской области в течение 25-летнего периода наблюдения (1981-2005 гг.).

Материалы и методы. В работе использованы первичные документы Белгородского онкологического диспансера, а также база статистических данных территориального популяционного ракового регистра. Анализ детской заболеваемости проведен на основании данных официальной медицинской статистики Белгородской области с детальным изучением форм статистической отчетности за 1981-2005 гг.:

- Ф-35 – «Сведения о больных злокачественными новообразованиями»;
- Ф-7 – «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями».



Для анализа частоты заболевания ЗНО среди детского населения рассчитывались «грубые» интенсивные показатели на 100000 населения соответствующего возраста. В качестве критерия оценки действия дополнительного канцерогенного фактора на популяцию, в данном случае малых доз радиации, использованы: 1) показатель темпа прироста онкозаболеваемости по возрастным группам (0-4 года по отношению к 5-9 лет; 5-9 лет по отношению к 10-14 годам) в различные периоды наблюдения и 2) показатель темпа прироста заболеваемости по периодам наблюдения (1986-1990 гг. по отношению к 1981-1985 гг.; 1991-1995 гг. – к 1986-1990 гг., 1996-2000 гг. – к 1991-1995 гг. и 2001-2005 гг. – к 1996-2000 гг.) в указанных возрастных группах. Расчет проведен согласно методическим рекомендациям МНИОИ им. П.А. Герцена [6].

Результаты исследования и обсуждение. В табл. 1 представлены данные о впервые выявленных случаях злокачественных новообразований (ЗНО) у детей Белгородской области за 1981-2005 гг., всего 571 случай. Из них – 314 случаев у мальчиков и 257 – у девочек, т. е. на долю мальчиков приходится 55%, на долю девочек – 45%.

Учитывая небольшую выборку онкозаболеваний по отдельным локализациям и однонаправленный характер развития онкопатологии у мальчиков и девочек в течение поставарийного периода (1986-2005 гг.), мы сочли целесообразным для дальнейшего анализа объединить их в одну группу. На основании обобщенных данных рассчитаны относительные показатели онкозаболеваемости на 100 тыс. детского населения (табл. 1).

Таблица 1

Число случаев и заболеваемость ЗНО у детей (0-14 лет) по локализациям и периодам наблюдения (1981-2005 гг.). «Грубые» показатели на 100 тыс. Белгородская область

| Нозологическая форма, локализация | Периоды наблюдения, годы | | | | | | | | | |
|--|--------------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| | 1981-1985 | | 1986-1990 | | 1991-1995 | | 1996-2000 | | 2001-2005 | |
| | число случаев | заболеваемость | число случаев | заболеваемость | число случаев | заболеваемость | число случаев | заболеваемость | число случаев | заболеваемость |
| Лимфатич. и кроветворная ткань | 60 | 4,35 | 67 | 4,51 | 76 | 5,09 | 73 | 5,27 | 62 | 5,45 |
| Головной мозг и другие неуточненные отделы нервной системы | 3 | 0,22 | 14 | 0,94 | 23 | 1,54 | 16 | 1,15 | 20 | 1,76 |
| Кости и суставные хрящи | 4 | 0,29 | 12 | 0,81 | 9 | 0,60 | 10 | 0,72 | 5 | 0,44 |
| Соед. и др. мяг. ткани | 3 | 0,22 | 3 | 0,20 | 14 | 0,94 | 7 | 0,50 | 4 | 0,35 |
| Почки | 6 | 0,43 | 6 | 0,40 | 10 | 0,67 | 11 | 0,79 | 9 | 0,79 |
| Печень и внутрипеч. желчные протоки | 2 | 0,14 | 2 | 0,13 | 5 | 0,33 | 3 | 0,22 | 3 | 0,26 |
| Другие | 0 | 0,00 | 2 | 0,13 | 11 | 0,74 | 8 | 0,58 | 8 | 0,70 |
| Всего | 78 | 5,65 | 106 | 7,13 | 148 | 9,91 | 128 | 9,25 | 111 | 9,75 |

Как видно из данных табл. 1, заболеваемость ЗНО у детей определяют в основном 6 локализаций: лимфатическая и кроветворная ткань, головной мозг, кости и суставные хрящи, почки, соединительная и другие мягкие ткани, печень. Лидирующей среди них, по числу выявленных случаев, является лимфатическая и кроветворная ткань.



Среди «других» локализаций у мальчиков за весь 25-летний период наблюдения выявлены следующие ЗНО: рак яичек – 4 случая, рак щитовидной железы – 3, рак мочевого пузыря – 1, новообразования кожи – 1, всего – 9 случаев. У девочек: рак яичников – 8, рак щитовидной железы – 5, меланома кожи – 2, рак мочевого пузыря – 1, рак ободочной кишки – 1, рак ротоглотки – 1, рак молочной железы – 1, другие новообразования кожи – 1, всего 20 случаев. Суммарно в общей структуре детской онкозаболеваемости «другие» составили 5,1% (29 из 571 случая).

Согласно данным, представленным в табл. 1, можно отметить весьма неравнозначный рост онкозаболеваемости по локализациям в динамике постчернобыльского периода. Максимальные отличия показателей как по числу впервые выявленных ЗНО (148 случаев), так и по стандартизованным значениям (9,91 случай на 100 тыс. детского населения) приходится на второй пятилетний период после аварии (1991-1995 гг.).

Поскольку мы были нацелены на оценку общих закономерностей влияния малых доз радиации на развитие детской онкопатологии, то посчитали важным проследить, как меняются показатели темпа прироста заболеваемости ЗНО на протяжении всего постчернобыльского периода.

Оказалось, что суммарно по всем детским локализациям наибольший темп прироста онкозаболеваемости у детей Белгородской области отмечается в течение первых двух пятилетних периодов наблюдения (1986-1990 гг., 1991-1995 гг.), составляя в среднем 26,2% и 39,0%, соответственно. В третий поставарийный период (1996-2000 гг.) темп прироста онкозаболеваемости имеет отрицательные показатели (-6,7%). В 2001-2005 гг. эти показатели вновь становятся положительными (5,4%).

По отдельным локализациям наиболее высокий темп прироста онкозаболеваемости в первом поставарийном периоде (1986-1990 гг.) отмечается у детей, больных ЗНО головного мозга (327,3%), костей и суставных хрящей (179,3%). Во втором поставарийном периоде (1991-1995 гг.) – соединительной и других мягких тканей (370%), печени (153,8%), головного мозга (63,83%), почек (67,5%). Следует заметить, что в этот срок исследования, т.е. спустя 10 лет после аварии, отмечаются наиболее высокие показатели онкозаболеваемости практически по всем нозологиям, в том числе и среди «других» локализаций (469,2%). Для третьего поставарийного периода (1996-2000 гг.) характерным является снижение темпа прироста по всем нозологическим формам детской онкопатологии. В четвертом периоде (2001-2005 гг.) положительный темп прироста отмечен по трем нозологиям: головной мозг (53,0%), печень (18,2%), лимфатическая и кроветворная ткань (3,4%). Следует особо заметить, что раки щитовидной железы (ЩЖ), несмотря на известный популяционный рост в поставарийном периоде, не дают существенного прироста в детской онкозаболеваемости: 1986-1990 гг. – 0,0%; 1991-1995 гг. – 2,0%, 1996-2000 гг. – 3,0%; 2001-2005 гг. – 0,9%.

Если провести сравнительный анализ детской онкозаболеваемости доаварийного периода (1981-1985 гг.) и на конец нашего наблюдения (2001-2005 гг.), то можно отметить положительный, но не равнозначный рост ЗНО по отдельным локализациям. Так, заболеваемость раком головного мозга выросла на 700%, печени – 85,7%, костей и суставных хрящей – 51,7%, почек – 83,7%, соединительной и других мягких тканей – 59,1%, лимфатической и кроветворной ткани – 25,3%. В целом, по всей детской онкопатологии рост онкозаболеваемости увеличился на 72,6%. Обращает на себя внимание рост онкозаболеваемости среди «других» локализаций (438,5%).

Учитывая особенности развития детского организма по годам жизни, следует ожидать неоднотипную ответную реакцию со стороны органов и систем на действие факторов внешней среды, в том числе на влияние малых доз радиации. Более того, известно, что дети в возрастной группе 0-4 года наиболее чувствительны к радиационно-воздействию [1, 2, 11].

На рис.1 представлены данные об онкозаболеваемости детей Белгородской области по возрастным группам и пятилетним периодам наблюдения с 1981 по 2005 гг. Действительно, как свидетельствуют наши данные, чем моложе дети, тем более выражен рост онкозаболеваемости в постчернобыльский период (рис. 1).

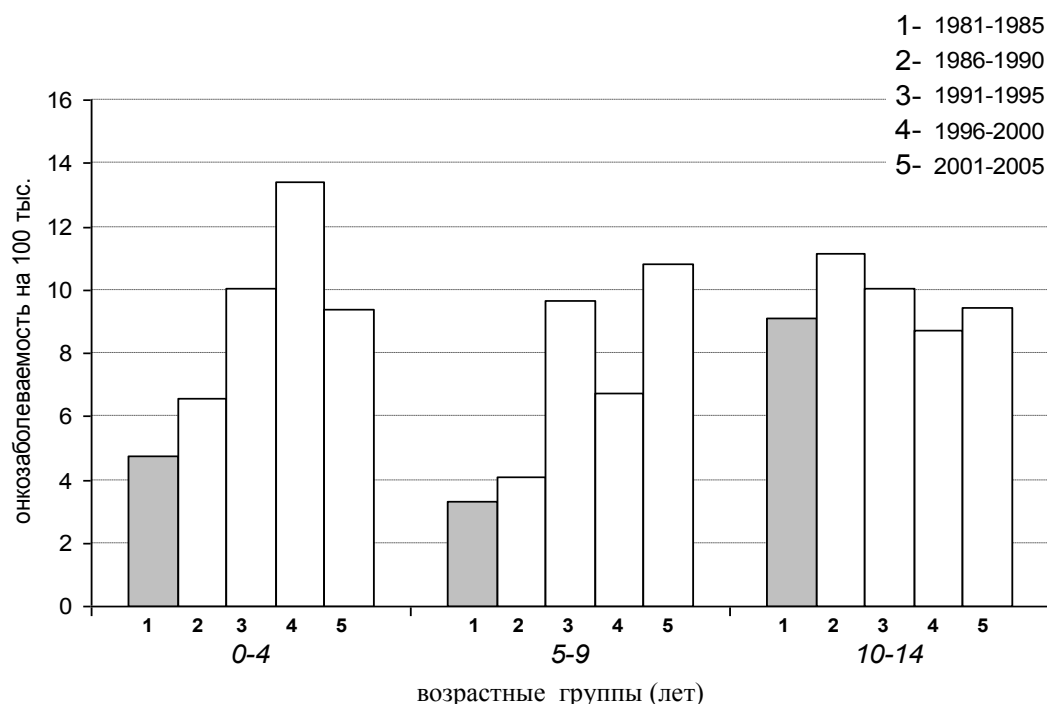


Рис. 1. Динамика показателей онкозаболеваемости у детей Белгородской области по пятилетним периодам наблюдения (1981-2005 гг.) в зависимости от возраста

Однако, по замыслу нашей работы, нас интересовал не столько сам факт роста онкозаболеваемости, сколько: 1) темп прироста показателей по возрастным группам в различные периоды наблюдения и 2) темп прироста показателей по периодам наблюдения в различных возрастных группах.

В первом случае, т. е. при оценке темпа прироста онкопатологии с возрастом, заболеваемость у детей в возрастной группе 0-4 года на протяжении 20 лет наблюдения (1981 – 2000 гг.) выше, чем в возрастной группе 5-9 лет. Соответственно, темп прироста онкозаболеваемости имеет отрицательные значения. Подобные данные характерны для других популяций [5] и, вероятно, могут свидетельствовать о биологической закономерности развития детской онкопатологии.

Важно также отметить, что до аварии (1981-1985 гг.) и в первый пятилетний период наблюдения после аварии (1986-1990 гг.) онкозаболеваемость у детей 10-14 лет имеет более выраженный темп прироста по сравнению с возрастной группой 5-9 лет (176,7% и 174,1%, соответственно). Но в последующие послеварийные периоды этот темп значительно снижается: 1991-1995 гг. – 3,6%; 1996-2000 гг. – 29,2%; 2001-2005 гг. – минус 12,6% (эти особенности можно заметить на рис. 1).

Также для изучаемых возрастных групп детей характерен различный темп прироста онкозаболеваемости по периодам послеварийного наблюдения. Так, в первый поставарийный период (1986-1990 гг.) отмечается рост онкозаболеваемости у детей во всех возрастных группах примерно с одинаковой интенсивностью (38,5%, 23% и 21,9%, соответственно). Для второго периода (1991-1995 гг.) наглядным является более высокий темп прироста онкозаболеваемости у детей в возрастных группах 0-4 и 5-9 лет (52,9% и 138,4%, соответственно) и отрицательный темп прироста (-9,9%) в возрастной группе 10-14 лет. В третий поставарийный период (1996-2000 гг.) темп прироста онкозаболеваемости замедляется по всем возрастным группам, особенно у детей 5-9 лет (-30,3%) и у детей 10-14 лет (-13,1%). В четвертый поставарийный период (2001-2005 гг.) положительный темп прироста отмечается в возрастных группах 5-9 лет (60,1%) и 10-14 лет (8,4%).

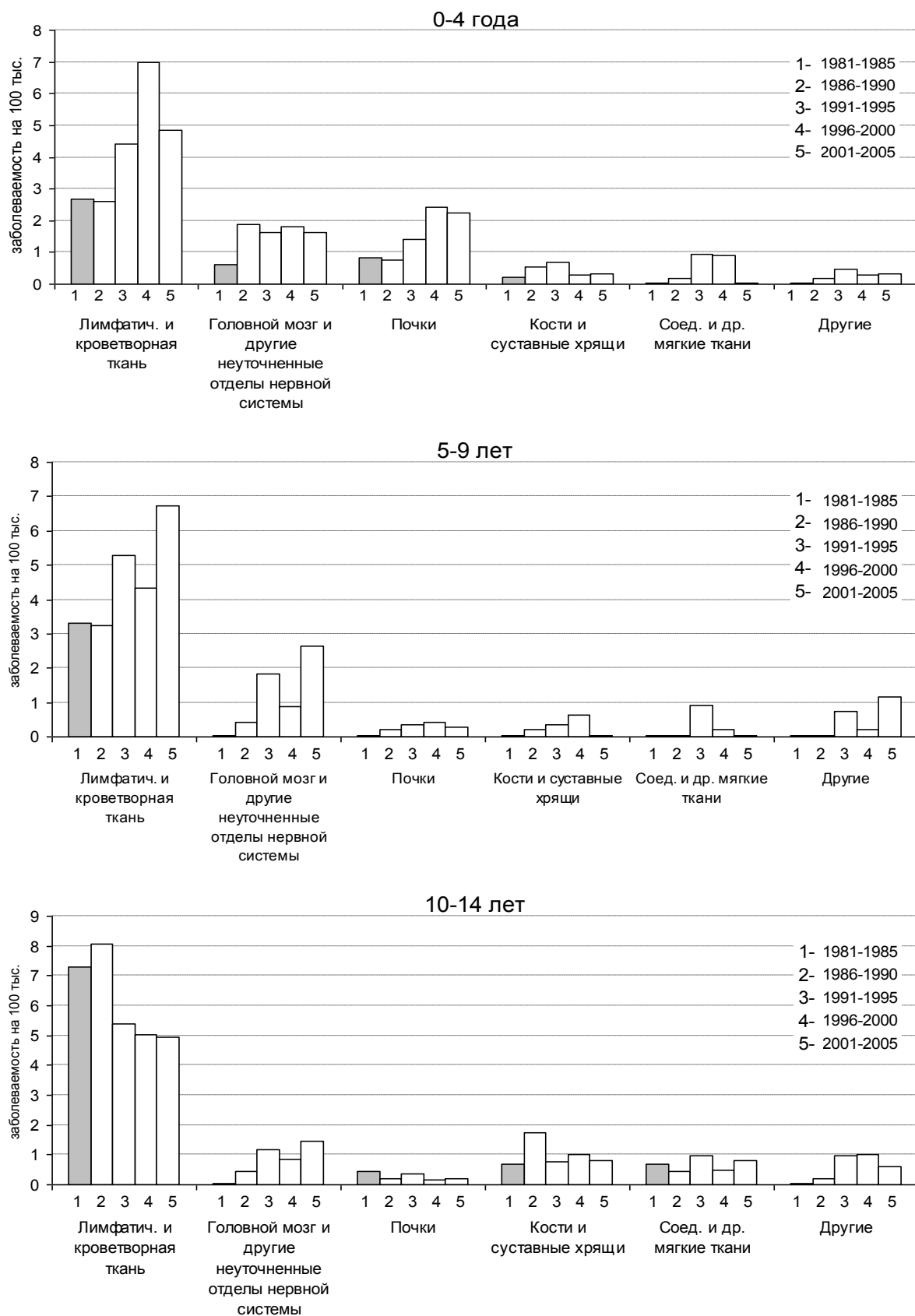


Рис. 2. Динамика онкозаболеваемости у детей Белгородской области по отдельным локализациям в зависимости от возраста и периода наблюдения

Из полученных данных видно, что с ростом заболеваемости в возрастной группе 0-4 года снижается темп прироста в последующих возрастных группах. Такого рода данные свидетельствуют, что дополнительный рост онкозаболеваемости в возрастной группе 0-4 года происходит в основном за счет «квоты» скрытых форм опухоли в последующих по возрасту, более старших группах, а не путем образования новых случаев ЗНО.

Иными словами, малые дозы радиации стимулируют рост имеющихся доклинических форм ЗНО, сокращая, соответственно, биологический срок латентного периода опухоли (период от рождения до регистрации заболевания), что таким образом приводит к ранней клинической манифестации заболевания в более молодом возрасте.

Важно в этой связи оценить, за счет каких локализаций ЗНО происходят эти изменения. Как и следовало ожидать, выявлена определенная цикличность развития онкопатологии по возрастным группам на протяжении поставарийного периода (рис. 2).

Важно заметить, что рост онкозаболеваемости у детей в возрастной группе 0-4 года происходит, в основном, за счет трех локализаций: лимфатической и кроветворной ткани, головного мозга и почек. В возрастной группе 5-9 лет – за счет лимфатической и кроветворной ткани и головного мозга. У детей 10-14 лет, напротив, отмечается снижение роста онкозаболеваемости лимфатической и кроветворной ткани, начиная с 1991 и по 2005 гг. По другим локализациям показатели сохраняются практически на доаварийном уровне. Результатом этого является отсутствие дополнительного роста онкозаболеваемости у детей в возрасте 10-14 лет в течение поставарийного периода (рис. 1).

Особого обсуждения заслуживают данные роста числа случаев ЗНО среди «других» локализаций, т. е. нетипичных для формирования детской онкозаболеваемости. Дело в том, что для «других» локализаций ЗНО характерен более продолжительный биологический латентный период, и они, как правило, диагностируются в более старшем возрасте только отдельные из них выявляются у детей. Например, раки ЩЖ у детей диагностируются с частотой 0,5-1 случай на 1 млн. детского населения [5]. Малые дозы радиации сокращают время биологического латентного периода на 5-10 лет, и тем самым «другие» локализации ЗНО начинают с большей частотой проявляться в детском возрасте, особенно в возрастных группах 5-9 и 10-14 лет. Это раки ЩЖ (8 случаев), яичников (8 случаев), яичек (4 случая), меланомы и другие новообразования кожи (4 случая). Для этих локализаций минимальный латентный период составляет примерно 15-25 лет. Следует заметить, что среди «других» ЗНО преобладают те локализации, которые формируют онкозаболеваемость у подростков и молодых людей до 30-35-летнего возраста.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что «высокая радиочувствительность» детей определяется всего несколькими локализациями, для которых характерен очень короткий биологический латентный период. В этой связи можно заключить, что не столько возраст определяет радиочувствительность детей, сколько особенность развития опухоли конкретной локализации. Эта особенность находится в прямой зависимости от морфофункциональной активности ткани органа, в котором располагается данная опухоль.

Выводы:

1. Детскую онкозаболеваемость формируют в основном 6 локализаций: лимфатическая и кроветворная ткань, головной мозг, кости и суставные хрящи, почки, соединительная и другие мягкие ткани, печень. Лидирующей среди них, по числу выявленных случаев, является лимфатическая и кроветворная ткань.

2. Наибольший темп прироста онкозаболеваемости у детей Белгородской области отмечается в течение первых двух пятилетних периодов после аварии (1986-1990 гг., 1991-1995 гг.), составляя в среднем 26,2% и 39,0%, соответственно. В третий поставарийный период (1996-2000 гг.) темп прироста онкозаболеваемости имеет отрицательные показатели (-6,7%). В 2001-2005 гг. эти показатели вновь становятся положительными (5,4%). Такая динамика детской онкозаболеваемости может быть обусловлена влиянием черномыльских радионуклидов, с характерной для них ответной реакцией развития ЗНО на популяционном уровне: наличие латентного периода, прогресси-



рующийся рост заболеваемости, замедление роста и появление второй, менее выраженной, волны заболеваемости.

3. Рост онкозаболеваемости у детей в возрастной группе 0-4 года происходит, в основном, за счет трех локализаций: лимфатической и кроветворной ткани, головного мозга и почек. В возрастной группе 5-9 лет – за счет лимфатической и кроветворной ткани и головного мозга. У детей 10-14 лет, напротив, отмечается снижение роста онкозаболеваемости лимфатической и кроветворной ткани, начиная с 1991 и по 2005 гг.

4. Малые дозы радиации стимулируют рост уже имеющихся доклинических форм ЗНО, сокращая, соответственно, биологический срок латентного периода опухоли на 5-10 лет.

5. Сокращением латентного периода можно объяснить появление в постчернобыльский период с большей частотой у детей «других» локализаций ЗНО, которые формируют онкозаболеваемость у подростков и молодых людей до 30-35-летнего возраста.

Заключение: малые дозы радиации не приводят к росту новых случаев ЗНО, они стимулируют рост уже имеющихся доклинических форм ЗНО, сокращая, соответственно, биологический срок латентного периода опухоли и реализуя, таким образом, раннюю клиническую манифестацию заболевания в более молодом возрасте. Именно сокращение биологического латентного периода можно считать реакцией популяции на действие радиации, как, по-видимому, и на действие других канцерогенных факторов в малых дозах.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы в направлении (№ НК-630/1 внешний грант) «Оценка влияния малых доз радиации на формирование онкологической заболеваемости в районах, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС».

Литература

1. Демидчик, Е. П. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС) / Е.П. Демидчик, А.Ф. Цыб, Е.Ф. Лушников и др. – М.: Медицина, 1996. – 208 с.
2. Иванов, В. К. Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: оценка радиационных рисков / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб. – М.: Медицина. 2002. – 392 с.
3. Паршков, Е. М. Ретроспективный анализ заболеваемости раком щитовидной железы детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях после аварии на Чернобыльской АЭС (1986-2005 гг.) / Е.М. Паршков, В.А. Соколов, А.Д. Прошин и др. // Детская онкология. – 2010. – №1-2. – С. 59-73.
4. Поляков, В. Г. Рак щитовидной железы у детей из загрязненных радионуклидами регионов/ В. Г.Поляков, Р.В. Шишков, А.И. Павловская и др. // Рос. онкол. журн. – 1998. – №2. – С. 13-18.
5. Чиссов, В. И. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В.В. Старинского и др. – М., 2010.
6. Чиссов, В. И. Организация онкологической службы в России : метод. рекомендации / В. И. Чиссов, В.В. Старинский. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологии, 2007. – Ч. 2. – 660 с.
7. Carclis, E. Observed and predicted thyroid cancer incidence following the Chernobyl accident evidence for factors influencing susceptibility to radiation induced thyroid cancer/ E.Carclis, E.Amoros, A.Kesminiene et al. // Radiation and Thyroid Cancer. – World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 1999. – P. 395-405.
8. Havenaar, J. M. Mental health problems in the Gomel region (Belarus): an analysis of risk factors in an area affected by the Chernobyl disaster/ J.M.Havenaar, W. van den Brink, J. van den Bout et al. // Psychol Med. – 1996. – Vol. 26/ – P.845-855.
9. Muirhead, C. R. Cancer after nuclear incidents / C.R. Muirhead //Occup Environ Med. - 2001. – Vol. 58. – P.482-487.
10. Risk of ionizing radiation exposure to children: a subject review. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health // Pediatrics. – 1998. – Vol. 101. – P. 717-719.
11. Tronko, M. D. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics / M.D.Tronko, T.I.Bogdanova, I.V. Komissarenko et al. // Cancer.1999. –Vol. 86. – P.149-156.



12. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance Document: Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation Emergencies. – <http://www.fda.gov/cder/guidance/4825fnl.htm>.

13. Williams, E. D. Thyroid carcinoma after Chernobyl – latent period, morphology and aggressiveness / E.D. Williams, A.Abrosimov, T.Bogdanova et al. // Brit. j. Cancer. – 2004. – V. 90, №11. – P. 2219-2224.

CANCER MORBIDITY IN THE POST-CHERNOBYL PERIOD AT CHILDREN OF BELGOROD REGION

T.P. Golivetz¹
B.S. Kovalenko¹
E.M. Parshkov²
S.O. Podvyznikov³

¹Belgorod National Research University

²Medical radiological scientific centre of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

³Russian Medical Academy of post-graduate education

e-mail: Golivets@bsu.edu.ru

A retrospective analysis of the incidence of malignant neoplasms in Belgorod region among children from 0 to 14 years during the 25-year period (1981-2005) was showed. Those oncological diseases have 6 main localizations, with short biological latent period. Principles of cancer forming in children population in spontaneous situation (1981-1985) and after action of additional factor (low doses of radiation following the accident at the Chernobyl nuclear power plant) were studied. On the basis of received data it was made the conclusion, that low doses of radiation does not lead to increasing of incidence of new caseses of malignant neoplasms, they stimulate the growth of existing preclinical forms of malignant neoplasms, respectively, reducing biological latent period of tumor development, thus, leading to early clinical manifestations of disease at younger ages.

Key words: the Chernobyl accident, low doses of radiation, oncological diseases, malignant neoplasms, the post-Chernobyl period, descriptive epidemiological analysis, Belgorod region.



УДК 618.3-06-08-577.112.385.2

ПУТИ КОРРЕКЦИИ NO-ДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.В. Гуреев¹
М.В. Покровский²
О.С. Полянская¹
А.П. Почечун¹
Е.А. Климова¹
Б.В. Трифонов²
А.А. Барсук¹

¹ Курский государственный
медицинский университет

² Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: s_alehin@mail.ru

В статье изложены данные о морфофункциональных нарушениях, возникающих при моделировании ADMA-подобного экспериментального гестоза у крыс. Приведены в сравнительном аспекте результаты коррекции нарушений метаболического пути L-аргинин – NO в условии данной патологии эндогенным донатором NO – L-аргинином и ингибитором аргиназы – L-норвалином.

Ключевые слова: L-аргинин, L-норвалин, ADMA, гестоз, крысы, эндотелиальная дисфункция.

Введение. Гестоз – одно из наиболее тяжелых и распространенных осложнений беременности, определяющее в значительной мере уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на значительные достижения отечественной и зарубежной медицины в комплексной терапии гестоза, частота его развития не имеет тенденции к снижению и составляет, по данным ряда авторов, от 15,5 до 30,5% от числа всех беременных. Доминирующими синдромами в клинической картине гестоза являются артериальная гипертензия, расстройства водно-солевого баланса, сочетающиеся с полиорганной недостаточностью по мере утяжеления патологии. Несмотря на то, что патогенез преэклампсии далек от полного понимания, в последние годы наибольшее внимание уделяется эндотелиальной дисфункции.

Метилированные аналоги L-аргинина – асимметричный диметиларгинин (ADMA) и монометиларгинин (L-NMMA) – являются эндогенными ингибиторами эндотелиальной окиси азота (eNOS). В последние годы обнаружено, что концентрации ADMA в материнской плазме гораздо выше у женщин с преэклампсией и что повышенные концентрации ADMA являются одними из предикторов преэклампсии. Таким образом, сформировалась фармакологическая мишень «ADMA-eNOS».

Цель работы: сравнительное изучение коррекции нарушений метаболического пути L-аргинин – NO в условии экспериментального ADMA-подобного гестоза эндогенным донатором NO – L-аргинином и ингибитором аргиназы – L-норвалином.

Методы исследования: опыты проводились на беременных белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. ADMA-подобный гестоз моделировали путем введения с 14 суток беременности неселективного блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут. в течение 7 суток. Для коррекции гестоза использовали эндогенный донатор NO – L-аргинин и ингибитор аргиназы – L-норвалин [2, 3, 4, 6, 7]. Беременные самки были разделены на группы: I – интактные; II – с введением L-NAME; III – с введением на фоне L-NAME L-аргинина (200 мг/кг внутривенно); IV – с введением на фоне L-NAME L-норвалина (10 мг/кг внутривенно). На 8-й день от начала эксперимента (22 сутки беременности) под наркозом проводили сосудистые пробы с оценкой эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации и расчетом коэффициента эндотели-



альной дисфункции (КЭД) [4]. Исследование микроциркуляции в плаценте и почках проводили с помощью оборудования компании Biopac systems: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDf100C и датчиком TSD144. Регистрация результатов ЛДФ производилась программой Acqknowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ) [1]. Суточную мочу собирали при помещении животных в метаболические клетки с последующим определением протеинурии в г/л.

Результаты исследования. Блокада NO-синтазы, вызванная семидневным введением L-NAME, приводила к нарушению взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствует увеличение КЭД с $1,28 \pm 0,23$ у интактных животных до $3,06 \pm 0,32$ ($p < 0,05$). Введение L-NAME приводило к значительному подъему систолического и диастолического артериального давления с $125 \pm 6,3$ и $82,0 \pm 5,8$ до $183,1 \pm 9,4$ и $136,7 \pm 7,4$ мм рт. ст. соответственно. Кроме этого, наблюдалось увеличение протеинурии с $0,90 \pm 0,10$ г/л до $1,88 \pm 0,19$ г/л ($p < 0,05$). Также было проведено исследование микроциркуляции в плаценте и корковом веществе левой почки. Введение блокатора NO-синтазы приводило к значительному снижению показателя микроциркуляции в плаценте с $425,90 \pm 39,55$ до $237,50 \pm 38,18$ ($p < 0,05$). Микроциркуляция в почках практически не страдала.

Длительное, в течение 7 суток, ежедневное внутрижелудочное введение L-аргинина (200 мг/кг) и L-норвалина 10 мг/кг) на фоне L-NAME-индуцированного гестоза приводило к достоверному снижению КЭД до $1,50 \pm 0,25$ и $1,51 \pm 0,15$ соответственно, что в два раза меньше, чем у нелеченых животных ($p < 0,05$). У животных, получавших L-аргинин, отмечалось снижение артериального систолического и диастолического давления до $151,2 \pm 5,3$ и $112,8 \pm 6,8$ мм рт. ст., что достоверно ниже аналогичных показателей группы нелеченых животных ($p > 0,05$) (табл. 1). У животных, получавших L-норвалин, снижения артериального давления не наблюдалось.

Таблица

Влияние L-аргинина и L-норвалина на развитие эндотелиальной дисфункции и протеинурии при моделировании ADMA-подобного гестоза в эксперименте

| Показатель \ Группа | САД | ДАД | КЭД | Протеин-урия |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Интактные | $125 \pm 6,3^*$ | $82,0 \pm 5,8^*$ | $1,28 \pm 0,23^*$ | $0,90 \pm 0,10^*$ |
| L-NAME | $183,1 \pm 9,4$ | $136,7 \pm 7,4$ | $3,06 \pm 0,32$ | $1,88 \pm 0,19$ |
| L-NAME + L-аргинин | $151,2 \pm 5,3^*$ | $112,8 \pm 6,8^*$ | $1,50 \pm 0,25^*$ | $0,98 \pm 0,11^*$ |
| L-NAME + L-норвалин | $194,5 \pm 8,3$ | $146,4 \pm 8,2$ | $1,51 \pm 0,15^*$ | $0,90 \pm 0,06^*$ |

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME.

Исследование микроциркуляции в плаценте и протеинурии у крыс, получавших L-аргинин и L-норвалин, выявило существенное улучшение, что выражалось возвращением этих показателей до уровня интактных беременных животных (см. табл. 1, рис.).

Выводы: полученные результаты убедительно свидетельствуют о способности L-аргинина и L-норвалина оказывать выраженное корригирующее действие на метаболический путь L-аргинин – NO в условии экспериментального гестоза. Об этом свидетельствуют как улучшение плацентарной микроциркуляции, так и коррекция нарушений регуляции сосудистого тонуса, которые напрямую перекликаются с ранее полученными данными в нашей лаборатории [2, 3, 4, 6, 7].

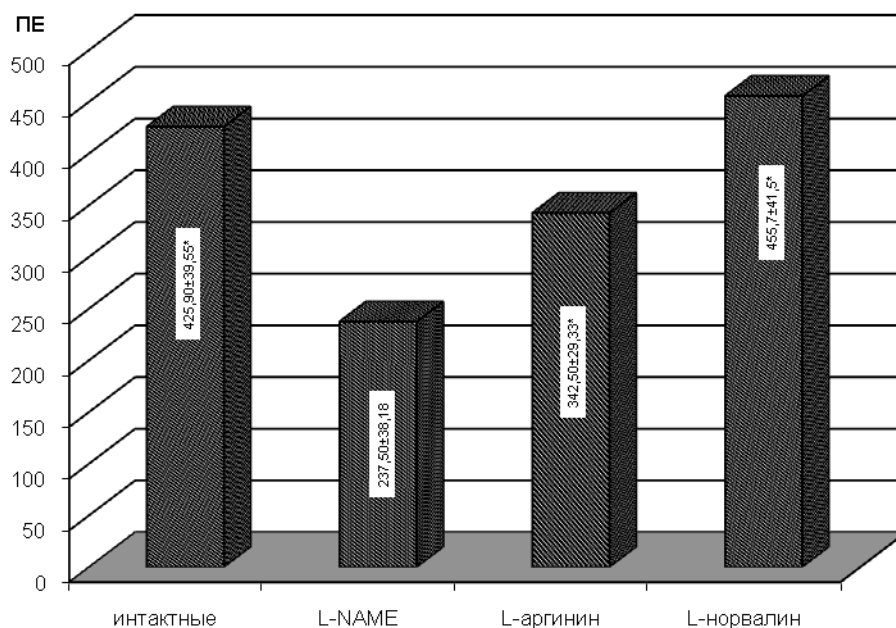


Рис. Влияние L-аргинина и L-норвалина на микроциркуляцию в плаценте при моделировании ADMA-подобного гестоза в эксперименте.

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME

Литература

1. Артюшкова, Е.Б. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте / Е.Б. Артюшкова, Д.В. Пашков, М.В. Покровский и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008, – Т. 71, № 3. – С. 23–25.
2. Залозных, Я.И. Применение L-аргинина в комплексе с амлодипином и индапамидом при экспериментальном моделировании L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции // Я.И. Залозных, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, и др. // Кубанский науч. мед. вест. – 2007. № 1-2. – С. 52-55.
3. Корокина, Л.В. Изучение эффектов синтетических доноров оксида азота при L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции / Л.В. Корокина, В.Г. Граник, В.А. Макаров и др. // Кубанский науч. мед. вест. – 2006, № 9. – С. 141-145.
4. Покровская, Т.Г. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов комбинаций основных групп антигипертензивных средств с L-аргинином при экспериментальной эндотелиальной дисфункции / Т.Г. Покровская, М.В. Покровский, В.И. Кочкаров и др. // Российский мед.-биолог. вест. им. академ. И.П. Павлова, – 2008, № 2. – С. 126-132.
5. Покровский, М.В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др. // Кубанский науч. мед. вестн. – 2006, № 10 (91). – С. 72–77.
6. Покровский, М.В. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008, Т. 71, № 2. – С. 29–31.
7. Покровский, М.В. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита оксида азота // М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров и др. // Эксперимент. клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 29-31.



WAYS OF CORRECTION NO – DEFICIENCY STATES PATHOLOGY OF PREGNANT WOMEN IN THE EXPERIMENT

V.V. Gureev¹

M.V. Pokrovsky²

O.S. Polyanskaya²

A.P. Pochechun¹

E.A. Klimova¹

B.V. Trifonov²

A.A. Barsuk¹

In ADMA-like experimental preeclampsia in rats morpho-functional disturbances were studied. The purpose of this study was to determine in a comparison aspect corrective effects of L-arginine and L-norvaline at metabolic pathway L-arginine – NO.

Key words: L-arginine, L-norvaline ADMA, preeclampsia, rats, endothelial dysfunction.

¹*Kursk State Medical University*

²*Belgorod National Research University*

e-mail: s_alehin@mail.ru



УДК 618.12-002.2

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИММУННОГО СТАТУСА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН

М.А. Цуркина¹
А.А. Конопля²
Ю.И. Кобелева¹
Е.Г. Романяк²
В.П. Гаврилюк²
С.А. Долгарева²

¹ *Областная клиническая больница
Святителя Иоасафа,
г. Белгород*

² *Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: kanabis@nm.ru

В статье изложены данные о характере и степени нарушений иммунного статуса и структурно-функциональных свойств эритроцитарной мембраны у пациенток с хроническим сальпингофоритом в стадии обострения на фоне традиционной фармакотерапии. Определена иммунокорригирующая и мембранопротективная эффективность использования традиционной фармакотерапии в сочетании с иммуномодуляторами, антиоксидантами и мембранопротекторами у пациенток с хроническим сальпингофоритом.

Ключевые слова: хронический сальпингофорит, иммунные нарушения, структурно-функциональные свойства, эритроцитов, иммуномодуляторы, антиоксиданты, мембранопротекторы.

В охране здоровья женщин большое значение имеют ранняя диагностика и адекватное лечение воспалительных заболеваний женских половых органов, занимающих до настоящего времени первое место в структуре гинекологических заболеваний, из которых наиболее часто встречается хронический сальпингофорит [8, 9].

У женщин репродуктивного возраста хронический сальпингофорит следует рассматривать как общее полисистемное заболевание. Оно сопровождается вовлечением в патологический процесс систем, с которыми связано течение адаптационных процессов в организме женщины: симпатoadреналовой, иммунной, эндокринной, причем за последнее время в патогенезе воспалительных заболеваний органов женской половой системы большое значение придается состоянию как общего, так и местного иммунитета и поиску эффективных способов фармакологического воздействия на него [3, 9].

Неадекватная корригирующая терапия в условиях первичного острого процесса приводит к хронизации воспалительной реакции с развитием более глубоких нарушений иммунного статуса, состояния перекисного окисления липидов и структурно-функциональных свойств эритроцитов. Не исключено, что в основе этого лежит приоритет воздействия в существующих стандартах лечения острого и хронического сальпингофорита (ХСО) на патогенный агент и отсутствие в них способов и средств, которые должны включать дополнительные точки приложения: иммунокомпетентные клетки, мембраны клеток-мишеней и эритроцитов [3, 8].

В связи с этим поиск эффективных фармакологических комбинаций, действующих на данные звенья патогенеза иммунологических расстройств при ХСО, является актуальной и своевременной задачей [3].

Цель исследования – установление нарушений показателей иммунного статуса и состояния мембраны красных клеток крови у пациенток с хроническим сальпингофоритом в стадии обострения и коррекция выявленных нарушений с использованием иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов.

Материалы и методы. В работе представлены данные обследования и лечения на базе Государственного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» 57 женщин в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст $30,0 \pm 2,1$) с установленным диагнозом хронический сальпингофорит в стадии обострения (ХСО). Женщинам первой группы (20 пациенток) проводи-



лась традиционная фармакотерапия – цефазолин (1,0 внутримышечно 4 раза в день 7 дней), гентамицин (80 мг внутримышечно 3 раза в день 7 дней), нистатин (1 табл. 500 тыс) внутрь 4 раза в день 10 дней), трихопол 1 табл. (0,25 мг) внутрь 3 раза в день 10 дней), индометацин 1 свеча (50 мг) per rectum однократно № 10) и местно клотримазол (1 табл. per vaginam вечером однократно № 10). Вторая группа пациенток (18 человек) дополнительно к традиционному лечению получала имунофан (50 мкг внутримышечно через 24 часа 14 дней), эссенциале Н (400 мг внутривенно через 48 часов 14 дней) и кудесан (1 табл. 30 мг) внутрь через 8 часов 14 дней). Третья группа (19 человек) получала дополнительно полиоксидоний (6 мг внутримышечно через 48 часов 14 дней), фосфоглив (0,5 фосфатидилхолина внутривенно через 24 часа 14 дней) и бенфогамму (150 мг внутрь через 24 часа 14 дней). Группа контроля состояла из 18 здоровых женщин в том же возрасте (средний возраст $30 \pm 2,1$), без экстрагенитальной патологии и хронического сальпингоофорита.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар и при выписке (клинические анализы крови и мочи). Дополнительно определяли содержание C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_{5a} , C_1 -ингибитора-компонентов комплемента (C_1 -инг), фактора Н, фактор некроза опухолей (ФНО α), интерлейкина (ИЛ): ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона α и γ , рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ) с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного зимозаном (НСТ-ст.) [1, 6, 10].

Электрофорез мембранных белков эритроцитов проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля, кроме этого определяли сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ). О функциональном состоянии эритроцитов судили по содержанию в них малонового диальдегида (МДА) [2].

Эритроциты отмывали по методике E. Beutler [11], а мембраны эритроцитов получали методом G.T. Dodge [12]. Электрофорез проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля по методу U.K. Laemmli [14]. Белки окрашивали Кумаси голубым R-250 по модифицированной методике G. Fairbanks [13].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя стандартную статистику [5].

Результаты. У пациенток, поступивших в стационар с ХСО в стадии обострения выявлено повышение концентрации провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ) и ИЛ-2, ИНФ α , снижение концентрации ИЛ-18, активация системы комплемента (возрастает уровень C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_{5a}). При этом возрастала концентрация противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ)) и ингибиторов системы комплемента (C_1 -ингибитора и фактора Н) (табл. 1).

На фоне проводимой стандартной фармакотерапии (1 группа) отмечалась нормализация концентрации C_{5a} и снижение уровня ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-2, ИНФ α , Г-КСФ, C_3 , C_{3a} , C_4 -компонентов системы комплемента, но не до уровня нормы (табл. 1).

У пациенток с ХСО при поступлении была выявлена супрессия фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови и метаболическая активность. После проведенной фармакотерапии нормализовался фагоцитарный индекс, корректировались, но не до уровня нормы значения фагоцитарного числа и НСТ-теста спонтанного и стимулированного (табл. 1).



Таблица 1

**Показатели врожденного и адаптивного иммунитета в крови
у больных ХСО в стадии обострения (M±m)**

| Показатели | Контрольная группа, N-18 | Больные ХСО | | | |
|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | | До лечения, N-57 | После традиционного лечения, N-20 | После ТЛ + иммунофан + кудесан + эссенциале Н, N-18 | После ТЛ + полиоксидоний + фосфоглив + бенфогамма, N-19 |
| | | | | | |
| ФНОα, пг/мл | 22,1±2,1 | 50,5±4,1 ^{*1} | 37,95±3,5 ^{*1,2} | 30,2±2,2 ^{*1-3} | 29,5±2,1 ^{*1-3} |
| ИЛ-1β, пг/мл | 5,9±0,5 | 29,4±2,4 ^{*1} | 11,13±0,9 ^{*1,2} | 8,6±0,72 ^{*1-3} | 8,5±0,8 ^{*1-3} |
| ИЛ-2, пг/мл | 0,09±0,01 | 72,6±6,1 ^{*1} | 8,14±0,8 ^{*1,2} | 8,2±0,7 ^{*1,2} | 8,4±0,7 ^{*1,2} |
| ИЛ-6, пг/мл | 70,3±7,0 | 176,0±14,0 ^{*1} | 180,1±17,4 ^{*1} | 181,6±14,7 ^{*1} | 169,1±15,9 ^{*1} |
| ИЛ-8, пг/мл | 51,4±5,2 | 227±24,0 ^{*1} | 220,2±20,1 ^{*1} | 208,3±18,7 ^{*1} | 50,9±4,2 ^{*2-4} |
| Г-КСФ, пг/мл | 82,3±8,8 | 288±21,2 ^{*1} | 151,1±9,1 ^{*1,2} | 122,3±9,8 ^{*1-3} | 124,6±9,3 ^{*1-3} |
| ИЛ-18, пг/мл | 288,4±24,4 | 171,3±14,2 ^{*1} | 166,1±15,9 ^{*1} | 149,1±14,3 ^{*1} | 268,4±21,2 ^{*2-4} |
| ИНФα, пг/мл | 30,6±3,1 | 55,3±5,0 ^{*1} | 40,12±3,4 ^{*1,2} | 38,9±3,2 ^{*1,2} | 41,3±3,2 ^{*1,2} |
| ИЛ-4, пг/мл | 17,1±12,3 | 45,0±4,1 ^{*1} | 44,12±5,0 ^{*1} | 32,5±2,1 ^{*1-3} | 33,1±2,1 ^{*1-3} |
| ИЛ-10, пг/мл | 29,2±2,4 | 58,9±6,1 ^{*1} | 69,6±6,6 ^{*1} | 67,9±6,4 ^{*1} | 71,2±5,4 ^{*1} |
| РАИЛ, пг/мл | 108,4±9,4 | 151,2±14,7 ^{*1} | 152,0±14,9 ^{*1} | 124,4±11,1 ^{*1-3} | 126,2±10,7 ^{*1-3} |
| С ₃ , мг/л | 91,4±9,4 | 384,3±40,1 ^{*1} | 142,3±10,1 ^{*1,2} | 147,2±12,4 ^{*1,2} | 138,9±11,4 ^{*1,2} |
| С _{3a} , нг/мл | 47,4±4,4 | 112,2±10,3 ^{*1} | 75,1±6,4 ^{*1,2} | 79,6±6,5 ^{*1,2} | 78,2±6,2 ^{*1,2} |
| С ₄ , мг/л | 8,1±0,78 | 21,6±2,1 ^{*1} | 13,33±0,9 ^{*1,2} | 14,8±1,1 ^{*1,2} | 7,9±0,6 ^{*2-4} |
| С ₅ , нг/мл | 90,2±9,4 | 347,6±40,0 ^{*1} | 356,1±33,4 ^{*1} | 316,1±29,8 ^{*1} | 345,2±31,8 ^{*1} |
| С _{5a} , нг/мл | 4,7±0,41 | 11,3±1,2 ^{*1} | 4,81±0,4 ^{*2} | 4,7±0,34 ^{*2} | 4,9±0,3 ^{*2} |
| С ₁ -инг., нг/мл | 420,5±43,5 | 1345,1±115,2 ^{*1} | 1401,0±122,0 ^{*1} | 1345,8±128,3 ^{*1} | 1423,6±132,1 ^{*1} |
| Фактор Н, мг/мл | 30,6±3,1 | 140,1±13,2 ^{*1} | 144,2±14,0 ^{*1} | 129,8±12,1 ^{*1} | 138,9±13,3 ^{*1} |
| ФИ, % | 63,2±6,14 | 50,3±5,4 ^{*1} | 63,7±6,22 ^{*2} | 65,6±5,5 ^{*2} | 64,8±4,5 ^{*2} |
| ФЧ, абс. | 5,7±0,36 | 3,2±0,32 ^{*1} | 4,58±0,51 ^{*1,2} | 5,2±0,28 ^{*2,3} | 5,7±0,42 ^{*2,3} |
| НСТ-сп., % | 9,1±0,88 | 15,6±1,36 ^{*1} | 11,0±1,11 ^{*1,2} | 8,1±0,75 ^{*2,3} | 8,3±0,81 ^{*2,3} |
| НСТ-ст., % | 31,3±3,2 | 48,5±4,5 ^{*1} | 39,3±3,14 ^{*1,2} | 33,1±3,1 ^{*2,3} | 31,6±2,8 ^{*2,3} |

Примечание: * – отличия достоверные (p < 0,05); 1, 2, 3 – отличия достоверные по отношению к 1, 2, 3 группам.

Кроме того, у больных ХСО в стадии обострения по сравнению с контрольной группой установлены изменения белкового спектра мембран эритроцитов, заключающиеся в снижении представительности подфракций спектрина, белка полосы 4.5 и глутатион-S-трансферазы (Г-S-T) и повышении белка полосы 4.1, дематина, актина и тропомиозина, кроме этого, повышается ССЭ и концентрация в них МДА (табл. 2).

Таблица 2

**Структурно-функциональные свойства эритроцитов
у больных с ХСО на фоне проводимого лечения (M±m)**

| Показатели | Контрольная группа, N-18 | ХСО | | | |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---|---|
| | | До лечения, N-57 | ТЛ, N-20 | ТЛ + иммунофан + кудесан + эссенциале Н, N-18 | ТЛ + полиоксидоний + фосфоглив + бенфогамма, N-19 |
| | | | | | |
| α-спектрин | 114,3±8,8 | 82,1±6,5 ^{*1} | 84,3±5,7 ^{*1} | 117,1±8,4 ^{*2-4} | 119,6±9,3 ^{*2-4} |
| β-спектрин | 106,6±7,6 | 74,6±6,3 ^{*1} | 78,4±5,8 ^{*1} | 85,6±5,2 ^{*1,2} | 111,8±9,1 ^{*2-4} |
| Белок полосы 4.1 | 43,3±4,1 | 56,2±4,6 ^{*1} | 49,8±3,4 ^{*1,2} | 48,9±3,2 ^{*1,2} | 47,9±3,1 ^{*1,2} |
| Белок полосы 4.5 | 98,2±7,4 | 88,3±4,8 ^{*1} | 93,1±4,3 ^{*1} | 93,5±6,7 ^{*1} | 92,9±7,2 ^{*1,2} |
| Дематин | 20,1±2,1 | 31,1±2,6 ^{*1} | 25,4±1,9 ^{*1,2} | 23,8±1,6 ^{*1,2} | 24,9±1,8 ^{*1,2} |
| Актин | 102,1±8,9 | 127,6±11,1 ^{*1} | 101,8±7,65 ^{*2} | 108,2±8,3 ^{*2-4} | 111,1±8,5 ^{*2-4} |
| Тропомиозин | 68,8±4,6 | 76,5±3,5 ^{*1} | 74,7±3,1 ^{*1} | 71,1±4,3 ^{*1,2} | 69,7±5,1 ^{*2-4} |
| Глутатион-S-трансфераза | 49,3±4,12 | 44,3±2,6 ^{*1} | 45,5±1,8 ^{*1,2} | 49,9±3,1 ^{*2-4} | 48,1±3,9 ^{*2-4} |
| ССЭ | 32,8±1,23 | 50,3±2,31 ^{*1} | 40,3±1,32 ^{*1,2} | 39,9±3,2 ^{*1,2} | 40,1±3,1 ^{*1,2} |
| МДА | 3,54±0,15 | 5,36±0,35 ^{*1} | 4,12±0,35 ^{*1,2} | 4,14±2,9 ^{*1,2} | 3,46±0,21 ^{*2-4} |

Примечание: * – отличия достоверные (p < 0,05); 1, 2, 3 – отличия достоверные по отношению к 1, 2, 3 группам.



На фоне проводимого комплексного лечения пациенток с ХСО выявлена нормализация представительности в эритроцитарной мембране количества актина и коррекция, но не до уровня нормы, представительности дематина, глутатион-S-трансферазы, белка полосы 4.1, ССЭ и МДА (табл. 2).

Сочетание иммунофана, эссенциале Н и кудесана позволило нормализовать у пациенток с ХСО в стадии обострения к моменту выписки ФМА нейтрофилов периферической крови и уровень в мембране эритроцитов α -спектрина, актина и тропомиозина. Данная схема корригировала в плазме крови концентрацию ряда провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β , Г γ -КСФ) и противовоспалительных (ИЛ-4, РАИЛ) цитокинов, продуктов ПОЛ (перекисное окисление липидов) и в мембране эритроцитов уровень β -спектрина, 4.1, 4.5, Г-S-T (глутатион-s-трансфераза), ССЭ, концентрацию внутри клеток МДА и не влияла на активность системы комплемента (табл. 2). Комбинация из полиоксидония, фосфоглива и бенфогаммы нормализовала те же показатели, что и предыдущая комбинация, и дополнительно нормализовала концентрации ИЛ-8, ИЛ-18, С $_4$ -компонента системы комплемента, МДА внутри красных клеток крови и представительность в их мембране β -спектрина и Г-S-T (табл. 2).

Обсуждение. Современные схемы лечения воспалительных заболеваний органов малого таза включают препараты, направленные на элиминацию широкого спектра микроорганизмов [9]. Основной упор делается на антибактериальную терапию, однако быстро развивается устойчивость инфекта к ней, вследствие чего значительно повышается частота латентных и стертых форм воспалительных заболеваний органов малого таза, которые потом приводят к развитию гнойных осложнений ХСО, таких как пиосальпинкс, пельвиоперитонит и другие. Кроме того, сами антибиотики при многократном их использовании со временем дают целый ряд побочных и нежелательных эффектов, одним из которых и самых существенных является иммуносупрессирующий [4, 8, 9]. Проводимые оперативные вмешательства у таких пациентов еще больше угнетают иммунную систему, коррекции которой традиционной фармакотерапией, как было установлено, недостаточно. Применение стандартной фармакотерапии при лечении обострения хронического сальпингоофорита корригировало показатели иммунного статуса, ПОЛ и структурно-функциональные свойства эритроцитов, но не до уровня нормы. Использованные препараты во второй группе позволили нормализовать некоторые показатели до уровня нормы. В третьей группе отмечена нормализация всех показателей за более короткий срок по отношению как к первой, так и ко второй группе.

Очевидна необходимость коррекции у больных ХСО нарушений иммунного статуса, которые могут быть достигнуты сочетанным использованием препаратов, обладающих иммунокорректирующей, антиоксидантной и мембранопротективной активностью иммуносупрессирующих метаболитических соединений.

Выводы

1. Применение традиционной фармакотерапии является недостаточной для лечения обострения хронического сальпингоофорита.
2. Для наиболее эффективного лечения данной патологии показано дополнительное применение иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов, в частности полиоксидония, бенфогаммы и фосфоглива.

Литература

1. Виксман, М. Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия / М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 15 с.
2. Гаврилюк, В. П. Структурно-функциональные свойства эритроцитов, иммунные и оксидантные нарушения при аппендикулярном перитоните у детей / В.П. Гаврилюк, А.И. Конопля // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, №1. – С. 30-34.
3. Конопля, А. А. Применение иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в традиционном лечении обострения хронического сальпингоофорита / А.А. Конопля // Человек и его здоровье. – Курск, 2010. – № 2. – С. 64-69.



4. Конопля, А. И. Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом / А.А. Конопля. – Курск: КГМУ, 2008. – 40 с.
5. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высш. школа, 1980. – 293 с.
6. Медведев, А. Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
7. Рязанцева, Н. В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 53–65.
8. Серов, В. Н. Клинико-иммунологические особенности системной воспалительной реакции у больных с акушерской и хирургической патологией / В.Н. Серов, Н.А. Хонина, А.Н. Дробинская и др. // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 36–42.
9. Сухих, Г. Т. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2006. – №1. – С. 17–24.
10. Щербаков, В. И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.
11. Beutler, E. How do red cell enzymes age a new perspective / E. Beutler // Brit. J. Haemat. – 1985. – V. 61. – P. 377-384.
12. Dodge, G. T. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of human erythrocytes / G.T.Dodge, C.Mitchell, D.J. Hanahan // Arch. Biochem. Biophys. – 1963. – V. 100. – P. 119-130.
13. Fairbanks, G. Electrophoretic analysis of the major polypeptides of the human erythrocyte membrane / G.Fairbanks, T.Steck // Biochemistry. – 1971. – V. 10. – P. 2606-2616.
14. Laemli, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 / U.K. Laemli // Nature. – 1970. – V. 227. – P. 680.

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF THE IMMUNE STATUS AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES AT INFLAMMATORY DISEASES OF ORGANS OF PELVIS MINOR AT WOMEN

M.A. Curkina¹
A.A. Konoplya²
Y.I. Kobeleva¹
E.G. Romanyak²
V.P. Gavrioliouk²
S.A. Dolgareva²

*¹⁾ Regional
clinical hospital
of St. Ioasaf, Belgorod*

*²⁾ Kursk State
Medical University*

e-mail: kanabis@nm.ru

In article the data about character and degree of disturbances of the immune status and structural and functional properties of the erythrocyte membrane at patients with the chronic salpingoophoritis in acute stage against the background of traditional pharmacotherapy is stated. It is defined immuno correcting and membranoprotecting efficiency of traditional pharmacotherapy usage in combination with immunomodulators, antioxidants and membranoprotectors at patients with chronic salpingoophoritis.

Key words: chronic salpingoophoritis, immune disturbance, membranes of erythrocytes, structurally functional properties of erythrocytes, immunomodulators, antioxidants, membranoprotectors.

УДК 616-002.1:615.22

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С РЕКОМБИНАНТНЫМ ЭРИТРОПОЭТИНОМ

Л.М. Даниленко¹
М.В. Покровский¹
О.О. Новиков¹
В.И. Кочкаров¹
А.Е. Королев²
Л.В. Корокина²
Б.В. Трифионов¹
О.В. Харитонов¹

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет

² Курский государственный медицинский университет

e-mail: Danilenko_L@bsu.edu.ru

В статье изложены данные о влиянии дистантного ишемического прекодиционирования на воспалительный процесс. Известно, что клетку можно подготовить к резкой смене гипоксии нормоксией, происходящей при ишемии/реперфузии, через адаптацию путем воздействия кратковременных периодов гипоксии, сменяющихся такими же периодами нормоксии, то есть ишемического прекодиционирования. Этот защитный механизм является одной из наиболее развиваемых научных проблем, поскольку представляет собой наиболее совершенное природное устройство адаптации к ишемическому стрессу. На уровне организма одним из важных гуморальных эффекторов прекодиционирования может являться эритропоэтин (ЭПО). ЭПО проявляет ряд эффектов, связанных с адаптацией к многим видам стресса на уровне ткани, клетки и ряда сигнальных путей. В настоящее время идет интенсивная разработка путей использования рекомбинантного ЭПО для терапии многих патологических состояний человека.

Ключевые слова: прекодиционирование, дистантное прекодиционирование, эритропоэтин, воспаление.

Введение. В настоящее время вызывает особый интерес среди исследователей изучение механизмов адаптации к ишемии и поиску эндогенных медиаторов, обеспечивающих формирование толерантности сердца к ишемии. Данный интерес к проблеме связан с тем, что подобные подходы в клинической практике помогут существенно увеличить эффективность терапии острого инфаркта миокарда, а также избежать многих осложнений, возникающих как при кардиохирургических вмешательствах, так и связанных с ишемией сердца [8].

Разнообразные, но координированные действия по защите укладываются в концепцию ишемического прекодиционирования [3, 7]. В результате сердце приобретает повышенную устойчивость к повреждающему действию длительного нарушения коронарного кровотока. Это проявляется замедлением истощения запасов АТФ в зоне ишемии и уменьшением объема зоны некроза.

Восстановление кровоснабжения органов после определенного периода отсутствия потока приводит к ишемическим паренхиматозным повреждениям. Критический период ишемии у человека зависит от органа и составляет 15-20 мин в печени и почках, 2,5 ч в скелетных мышцах, 5 мин в мозге, что приводит к значительной гибели нейронов и инфаркту [10]. После периода ишемии ткани начинают адаптироваться к анаэробному метаболизму. Ключевым событием на начальном этапе реперфузии является активация макрофагов, которые являются источником внеклеточной активной формы кислорода (АФК). АФК являются основными инициаторами реперфузии повреждений, которые приводят к эндотелиальным повреждениям и дальнейшему освобождению провоспалительных цитокинов [1].

Следует отметить, что одним из звеньев патогенетической адаптации к гипоксии служит увеличение продукции эритропоэтина (ЭПО). Так, количество циркулирующего в плазме ЭПО возрастает примерно в 1000 раз и достигает 5-30 ед/мл. В ответ на снижение кислорода фактор индукции гипоксии (HIF-1 α) активирует выработку ЭПО [12].

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования явилась оценка местного противовоспалительного эффекта при моделировании дистанционного ишемического прекодиционирования и сочетании его с рекомбинантным эритропоэтином.



Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на 40 мышах весом 20-23 грамма и на 12 кроликах-альбиносах весом 2-2,5 кг. Животные находились на стандартном пищевом рационе и получали воду.

Прекодиционирование у данных видов животных проводили на правой задней конечности, наложением жгута на проксимальную часть конечности в течение 10 мин. После прекодиционирования проводилась реперфузия в течение 20 минут. У мышей после этого путем инъекции в правую заднюю стопу 0,02 мл 2% водного раствора формалина моделировали местное воспаление. В левую лапку того же животного параллельно вводили равный объем изотонического раствора NaCl.

Степень воспаления оценивали по приросту массы правой стопы в сравнении с левой стопой того же животного. Противовоспалительный эффект оценивали в сравнении с контрольной группой животных (группа животных без прекодиционирования). Ишемия контролировалась зоной окрашивания при введении синьки Эванса (25 мг/кг, Sigma, США) после освобождения жгута.

У кроликов исследование противовоспалительной активности прекодиционирования проводили по методу Ойвина. Кролики фиксировались, предварительно выстригалась шерсть на коже живота (участок 13 см). При проведении исследования кроликам-альбиносам проводилось прекодиционирование в течение 10 минут, затем проводилась реперфузия в течение 20 минут с последующим введением в краевую вену уха в виде 1%-ного раствора трипановой сини из расчета 2 мл на 1 кг массы животного. Контрольной группе животных внутривенно вводилась вода для инъекций. Затем на участок кожи живота наносили 12 капель 0-ксилота. Показателем проницаемости капилляров служило время появления на коже сине-окрашенных пятен и их диаметр. По разнице во времени появления пятен и их диаметру до и после введения препарата судили о его действии на проницаемость капилляров.

Для оценки противовоспалительной активности эритропозтина за полчаса до прекодиционирования животным вводился рекомбинантный эритропозтин («Эпокрин» эпоэтин альфа; ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых препаратов» Федерального медикобиологического агентства, г. Санкт-Петербург, Россия) подкожно в дозе 50 МЕ/кг.

Результаты исследования и обсуждение. Результаты исследования показали, что моделирование патологии воспаления у мышей характеризовалось резким увеличением отечности и массы стопы на $48,7 \pm 22,2\%$ в сравнении с массой лапки, в которую вводили 0,9%-ный раствор хлорида натрия. Дальнейшее изучение противовоспалительной активности ишемического прекодиционирования у мышей выявило значительное уменьшение степени прироста массы стопы по сравнению с интактными животными и составило $24,7 \pm 12,7\%$, что в 2 раза меньше, чем у животных без прекодиционирования ($48,7 \pm 22,2\%$).

Данные, представленные в табл. 1, показывают, что однократное внутривенное введение рекомбинантного эритропозтина в дозе 50 МЕ/кг вызывает статистически достоверное уменьшение прироста массы стопы и составляет $29,5 \pm 23,2$ г, по сравнению с интактными животными. А сочетанное применение эритропозтина с прекодиционированием оказывает еще наиболее выраженный противовоспалительный эффект $20,2 \pm 12,6$ г.

Таблица 1

Противовоспалительная активность дистанционного прекодиционирования и рекомбинантного эритропозтина при формалиновом отеке стопы у мышей

| Препараты, дозы (мг/кг) | n | Прирост массы стопы % | Ингибирующий эффект % |
|------------------------------------|----|-----------------------|-----------------------|
| Контроль | 10 | $48,7 \pm 22,2$ | - |
| Прекодиционирование | 10 | $24,7 \pm 12,7^*$ | 49,4 |
| Эритропозтин | 10 | $29,5 \pm 23,2^*$ | 51,5 |
| Эритропозтин + прекодиционирование | 10 | $20,2 \pm 12,6^*$ | 54,0 |

Примечание: * – значения при $p \leq 0,05$ в сравнении с контролем.



Результаты, полученные ранее у мышей, подтвердились и при исследовании антифлогистической активности у кроликов. У группы животных с прекондиционированием также обнаружилось статистически достоверное снижение проницаемости капилляров. Время появления пятен у группы животных с прекондиционированием увеличилось в среднем в 2 раза по сравнению с интактными животными и соответственно составило $387,75 \pm 17,52$ и $218,25 \pm 9,69$ с. Кроме того, у группы животных с прекондиционированием значительно уменьшился размер пятен, который составил $1,64 \pm 0,3$ см², тогда как у интактных – $2,05 \pm 0,2$ см².

Данные, представленные в табл. 2, подтверждают антифлогистическую активность у кроликов при однократном введении рекомбинантного эритропоэтина подкожно в дозе 50 МЕ/кг, который оказывал статистически достоверное антифлогистическое действие, выражающееся в уменьшении диаметра сине-окрашенных пятен и увеличении времени их возникновения $1,03 \pm 0,09$ см² и $493,92 \pm 24,58$ сек.

Сочетанное применение прекондиционирования оказывает наиболее выраженный антифлогистический эффект.

Таблица 2

Противовоспалительная активность дистантного прекондиционирования рекомбинантного эритропоэтина при исследовании антифлогистической активности у кроликов

| Препараты | Кол-во пятен | Общая площадь пятен, см ² | Средняя площадь пятен, см ² | Время появления пятен, сек. |
|--|--------------|--------------------------------------|--|-----------------------------|
| Интактные | 12 | 24,58 | $2,05 \pm 0,2$ | $218,25 \pm 9,69$ |
| Преко- ндиционирование | 12 | 19,63 | $1,64 \pm 0,3$ | $387,75 \pm 17,52^*$ |
| Эритропоэтин | 12 | 12,4* | $1,03 \pm 0,09^*$ | $493,92 \pm 24,58^*$ |
| Эритропоэтин + преко- ндиционирование | 12 | 7,9* | $0,67 \pm 0,08^*$ | $685,17 \pm 16,83^*$ |

Примечание: * – при $p < 0,05$ по отношению к интактной группе.

Полученные результаты показывают, что дистантное прекондиционирование оказывает противовоспалительное действие на различных моделях острого воспаления: у мышей 2% водным раствором формалина по методике Ойвина – у кроликов. Так, при прекондиционировании конечности путем наложения жгута на проксимальную часть конечности в течение 10 мин у мышей происходит уменьшение степени прироста массы стопы по сравнению с интактными животными, а у кроликов уменьшается размер пятен и увеличивается время появления пятен.

При проведении прекондиционирования запускаются различные противовоспалительные механизмы. Во-первых, при воспалении повышается уровень свободных радикалов кислорода (СРК), которые, соединяясь с NO, образуют избыточное количество такой реактивной формы кислорода (РФК) как пероксинитрит (NOOO⁻). Пироксинитрит является высокотоксичным соединением, повреждает мембраны и ДНК клетки, вызывает мутации и перекисное окисление липидов низкой плотности. При этом возникает оксидантный стресс, активирующий большое количество оксидантчувствительных факторов транскрипции (таких как нуклеарный фактор каппа-В (NF-κB), которые повышают экспрессию адгезивных молекул эндотелия (ICAM-1, VCAM-1), а также различного рода факторов роста и хемокинов, способствующих развитию воспалительных процессов [3, 7]. В условиях нашего эксперимента прекондиционирование вызвало блокаду фактора NF-κB, уменьшение экспрессии молекул эндотелия (ICAM-1, VCAM-1) и снижение развития воспаления.

При остром воспалении миграция нейтрофилов зависит также от посредников клеток [10]. Таким образом, вполне возможно, что защитный механизм прекондиционирования полиморфноядерных лейкоцитов связан с торможением макрофагов и образованием таких факторов как некроз опухолей альфа (ФНО-α) и интерлейкин (IL-1). Истощение цитотоксических посредников во время прекондиционирования как следствие снижения доступности таких медиаторов воспалительных процессов может быть связа-



но с сохранением структуры органов-мишеней [9]. Было доказано что ФНО- α причастен к развитию ишемического прекоординирования, так как этот эффект не наблюдается у ФНО- α мышцей нокаутированных [13]. Роль воспаления четко коррелирует с интенсивностью высвобождения ФНО- α . Так как между продукцией ФНО- α и индукцией iNOS (индуцибельная NO-синтаза) существует прямая зависимость, это означает, что воспаление в значительной степени опосредовано усиленной продукцией No [7, 9].

В последние годы в развитии процесса воспаления отводится важное место оксиду азота (NO) [4]. Оксид азота принимает активное участие в регуляции большинства физиологических функций организма. Он является уникальным медиатором межклеточных взаимодействий, участвующих в поддержании гомеостаза организма. При воспалительных процессах NO реализует свои свойства путем фагоцитарной активности лейкоцитов. Под влиянием иммуногенных стимулов (γ интерферона, фактора некроза опухоли α , трансформирующего фактора роста β , факторов активации тромбоцитов и др.) происходит экспрессия гена, ответственного за синтез iNOS [8]. При этом макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, моноциты, гепатоциты, фибробласты и прочие продуцируются на протяжении многих часов в тысячи раз больше, чем стимуляция конститутивной NO-синтазы. Предположительно еще одним из противовоспалительных механизмов является внеклеточная молекула аденозин, которая является спусковым крючком и посредником в механизмах прекоординирования [9,10]. Образование аденозина происходит в миоцитах, эндотелиальных и сосудистых клетках. В ишемии дисбаланс между предложением и спросом кислорода приводит к распаду аденозинтрифосфата (АТФ) и высвобождению аденозина, который может увеличиться до 50 раз. Аденозин является цитопротектором и играет важную роль в защите от повреждения в сердце и печени и других органах. Аденозин также освобождается после прямого прекоординирования скелетных мышц как физиологическая реакция в целях снижения уровня травматизма на микроциркуляцию и защиты от повреждения. Эффект аденозина включает расширение сосудов, торможение адгезии лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов функции и свободных радикалов [5]. С этой точки зрения, противовоспалительный эффект от прекоординирования в нашем исследовании может быть связан с увеличением образования аденозина после краткой ишемии задних конечностей.

Что касается влияния эритропоэтина при острых воспалениях, то во многих исследованиях было показано протективное действие рекомбинантного эритропоэтина на ишемию – реперфузию в различных органах и тканях, включая головной мозг [3, 7], спинной мозг [4], почки [1], мышечную ткань сосудов [10], сердце [5, 7].

Предположительно, гипоксия приводит к снижению уровня кислорода в специфических сенсорных клетках почек, что вызывает усиление продукции простагландинов в клубочковых клетках. Индукция активности фосфолипазы A2 в условиях гипоксии приводит к возрастанию уровня арахидонатов, которые при участии циклооксигеназы превращаются в эндопероксиды. ЭПО, в свою очередь, имеет прямое влияние на метаболизм арахидоновой кислоты, осуществляемый липоксигеназной системой.

В результате воспаления активировался и тумор-некротирующий фактор α (TNF- α), являющийся основным цитокином, запускающим цитокиновый каскад и инициирующий воспалительный ответ. Интрелейкин-1 (IL-1) – классический противовоспалительный цитокин, подавляющий синтез провоспалительных цитокинов (TNF- α IL-1, и IL-6), в то же время являющийся основным регулятором выработки противовоспалительных цитокинов. Кроме того, IL-1 играет важную защитную роль. ЭПО также может обладать внутриклеточной сигнальной трансдукцией через путь, включающий ядерный фактор NF- κ B.

Механизм реализации адаптации к гипоксии указывает на возможные точки приложения действия фармакологических агентов. Кроме того, данный механизм может быть активирован нефармакологическим путем – с помощью дистантного прекоординирования.

Наши результаты позволяют предположить, что прекоординирование задней конечности обеспечивает защитный эффект от острых воспалительных процессов. Хо-



тя механизмы противовоспалительного действия прекондиционирования еще вызывают много вопросов, в перспективе они могут включать в себя мощный и широкий спектр подавления воспалительного сигнала и иметь огромное клиническое применение. Например, компонент воспаления при инфаркте миокарда является ключевым звеном, которое при реперфузии распространяется на близлежащие к инфарктной зоне области миокарда.

Выводы. 1. Дистантное прекондиционирование оказывает выраженный противовоспалительный эффект на моделях острого воспаления (2% водный раствор формалина на мышцах и метод Ойвина на кроликах).

2. Использование рекомбинантного эритропоэтина в монотерапии и в сочетании с дистантным прекондиционированием приводит к значительному увеличению противовоспалительного эффекта.

Литература

1. Руда, М.Я. О системе лечения больных с острым коронарным синдромом / М.Я. Руда // Кардиологический вестник. – 2006. – № 2. – С. 5-9.
2. Baigent, C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease A reappraisal / C. Baigent, C. Patrono // *Arthritis Rheum.* – 2003 – Vol. 48. – P.12-20.
3. Fossilien, E. Cardiovascular complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs / E. Fossilien // *Ann Clin Lab Sci.* – 2005. – Vol. 35- P.347-385.
4. Func, C. D. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in eicosanoid biology / C. D. Func // *Science.* – 2001. – Vol. 294. – P.1871-1875.
5. Gustafsson, A.B. Heart mitochondria: gates of life and death/ A.B.Gustafsson, R.A. Gottlieb // *Cardiovasc Res.* – 2007. – P.11.
6. Heyndrickx, G.R. Early Reperfusion Phenomena / G.R. Heyndrickx // *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* – 2006.- Vol. 10. – P.236-241.
7. Levick, S.P. Arachidonic Acid Metabolism as a Potential Mediator of Cardiac Fibrosis Associated with Inflammation / S.P.Levick, D.C. Loch, S.M.Taylor et al. // *J Immunol.* – 2007.- Vol. 178. – P.641-646.
8. Li, H. Characterization of the magnitude and kinetics of xanthine oxidase-catalyzed nitrite reduction. Evaluation of its role in nitric oxide generation in anoxic tissues / H. Li, A.Samouilov, X.Liu et al. // *J Biol Chem.* – 2001. – P. 82-89.
9. McCully, J.D. Differential contribution of necrosis and apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury / J.D.McCully, H.Wakiyama, Y.-J. Hsieh et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – Vol. 286 – P. 923-935.
10. Memis, D. Effects of lornoxicam on the physiology of severe sepsis / D.Memis, B.Karamanlioglu, A.Turan et al. // *Crit Care.*- 2004. – Vol.8. – P.474-482.
11. White, W.B. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors / W.B.White // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. –P.408-418.
12. Zarraga, I.G.E. Coxibs and heart disease. What we have learned and what else we need to know / I.G.E.Zarraga, E.R. Schwarz // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol.49. – P.1-14.
13. Zhu, X.Y. Cyclooxygenase-1 in the spinalcord plays an important role in postoperative pain / X.Y.Zhu, D. Conklin, J.C. Eisenach // *Pain.* – 2003. – Vol. 104. – P.15-23.

ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF DISTANT ISCHAEMIC PRECONDITIONING IN COMBINATION WITH RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

**L.M. Danilenko¹, M.V. Pokrovsky²
O.O. Novikov¹, V.I. Kochkarov¹
A.E. Korolev², L.V. Korokina²
B.V. Trifonov¹, O.V. Charitonova¹**

¹*Belgorod National Research University*

²*Kursk State Medical University*

e-mail: Danilenko_L@bsu.edu.ru

This article presents data on the impact of distant ischemic preconditioning on the inflammatory process. It is known that cells can prepare for jumpstarting normoxia hypoxia that occurs during ischemia / reperfusion through adaptation by the impact of short periods of hypoxia, such as successive periods of normoxia, ie, ischemic preconditioning. This protective mechanism is one of the fastest developing scientific problems, because it is the most perfect natural unit to adapt to ischemic stress. At the level of the organism as an important humoral effectors of preconditioning may be an erythropoietin (EPO).

EPO exhibits a number of effects associated with adaptation to many types of stress on the level of tissues, cells, and a number of signaling pathways. Currently, intensive development paths using recombinant EPO for the treatment of many pathological states of man.

Key words: preconditioning, distant preconditioning, erythropoietin, inflammation.



УДК 615.276*16.015:616-002-092.9

ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО, МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ МАЗИ С ФИТОЭКСТРАКТАМИ

З.Б.Тигиева*Пятигорская государственная
фармацевтическая академия**e-mail: tig-zarina@mail.ru*

Проведены исследования по изучению общетоксического, местнораздражающего и противовоспалительного действия мази с фитоэкстрактами. Результаты позволяют сделать вывод о возможности ее длительного применения без развития побочных эффектов и без оказания местного раздражения. Результаты определения противовоспалительной активности показали, что исследуемая мазь оказывает выраженное противовоспалительное действие при отеке лапки крысы.

Ключевые слова: мазь, общетоксическое действие, местнораздражающее действие, противовоспалительная активность.

В настоящее время дерматологические заболевания занимают одну из лидирующих позиций в структуре общей заболеваемости. Фармакологическая регуляция воспаления является одной из важнейших проблем медицины. К сожалению, в настоящее время недостаточно применяются противовоспалительные средства из лекарственных растений, отличающиеся лучшей переносимостью, меньшей токсичностью. Поэтому разработка мази на основе фитоэкстрактов, обладающей противовоспалительным действием, являлась актуальной задачей.

Цель настоящей работы – изучение общетоксического, местнораздражающего действия, определение противовоспалительной активности мази на основе солодки экстракта сухого и «Сальвина, экстракта густого», предназначенной для профилактики и лечения атопического дерматита.

С целью оценки безопасности применения и выявления возможного местнораздражающего действия в экспериментах на животных было проведено изучение общетоксического, местнораздражающего действия в соответствии с методическими указаниями по изучению общетоксического действия фармакологических веществ [1, 2].

Токсичность препаратов определяли на здоровых половозрелых беспородных животных: острую – на белых мышах массой тела 180-200 г, хроническую – на белых крысах массой тела 150-190 г, прошедших карантин в условиях вивария в течение 14 суток. Каждая экспериментальная группа состояла из 20 животных.

Острую токсичность изучаемой мази исследовали при однократном накожном нанесении их мышам. Для этого у мышей выстригали около 70% площади поверхности тела. Было сформировано 4 группы животных. Животным первой группы наносили исследуемую мазь; животным второй группы – мазевую основу; животным третьей группы – препарат сравнения (Фенистил гель). Четвертая группа являлась контрольной (интактные мыши).

Хроническую токсичность мази исследовали при ежедневном накожном нанесении ее крысам в течение 28 суток. Животные также были рандомизированы на 4 группы. Изучаемые препараты наносили стеклянной палочкой тонким слоем на участок кожи с выстриженной шерстью один раз в сутки утром и равномерно распределяли по всей поверхности. Подросшую в области нанесения препаратов шерсть удаляли каждые 7 дней. До начала эксперимента, а также еженедельно в течение всего периода его проведения, сразу по окончании и через неделю после последнего применения препаратов регистрировали поведение крыс, состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, изменение массы тела.

В эксперименте по определению острой токсичности изучаемой мази ни одно животное не погибло ни в первые сутки эксперимента, ни в последующие дни наблюдения; общее состояние животных не изменялось. Полученные результаты позволили



сделать вывод о том, что по параметру острой токсичности разработанная мазь является малоопасной. На протяжении всего периода изучения хронической токсичности мази на основе фитоэкстрактов также не погибло ни одно животное. Животные имели гладкий шерстный покров, нормальный аппетит, равномерно увеличивали массу тела. Животные по внешнему виду, поведению и отношению к пище не отличались от контрольных. Весовые коэффициенты внутренних органов крыс соответствовали таковым в контроле.

На втором этапе исследований проводили изучение местнораздражающего действия мази при накожном нанесении морским свинкам массой тела 280-320 г.

Для изучения местнораздражающего действия на выстриженный участок кожи боковой поверхности туловища лабораторных животных наносили тонким слоем по 0,5 г мази один раз в день в течение 14 суток. Реакцию кожи учитывали ежедневно по шкале оценки кожных проб, отмечая время, характер и степень изменения кожного покрова [3]. В течение эксперимента состояние кожи животных, получавших мазь, практически не изменялось (отсутствие реакции): признаков гиперемии и других изменений состояния кожных покровов визуально не отмечалось. Этот результат по шкале оценки кожных проб соответствует 0 баллов. При изучении состояния кожи животных, получавших мазь на основе фитоэкстрактов и препарат сравнения (Фенистил гель), наблюдались изменения, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Результаты исследования местнораздражающего действия мази с экстрактом солодки сухим «Сальвином, экстрактом густым» и препарата сравнения

| № животного | Реакция кожи (в баллах) на нанесение препарата в ходе эксперимента | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--|----|--------|----|--------|----|--------|----|--------|----|--------|----|--------|----|--------|----|
| | 1 день | | 2 день | | 3 день | | 4 день | | 5 день | | 6 день | | 7 день | | 8 день | |
| | * | ** | * | ** | * | ** | * | ** | * | ** | * | ** | * | ** | * | ** |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 3 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 |

Примечание: * – животные, получавшие мазь с фитоэкстрактами;
 ** – животные, получавшие препарат сравнения.

Результаты анализа данных табл. 1 показали, что местнораздражающее действие препарата сравнения у двух животных из пяти проявлялось на 4 день эксперимента и у всех животных на восьмой день. Средние баллы по шкале оценки кожных проб: первый день – 0 баллов для исследуемой мази и препарата сравнения; десятый день – 0 баллов для исследуемой мази и 1,8 баллов для Фенистил геля.

Противовоспалительную активность мази с фитоэкстрактами изучали методом онкометрии по Ф.П. Тринусу на модели коалинового отёка. Исследование проводили на 12 беспородных белых крысах обоего пола массой 180,0-220,0 г. О противовоспалительной активности мази судили по величине отека лапки крысы, который развивался после субплантарного введения 0,1 мл 10% взвеси каолина. Животных выдерживали на карантине в течение 10-14 дней, содержали в стационарных условиях при естественном режиме на стандартном рационе. По истечении срока карантина их осматривали, взвешивали и выбраковывали некондиционных.

Первая группа животных служила контролем, лечения не получала. Животные второй группы получали мазевую основу «плацебо», третьей группы – мазь с экстрактом солодки сухим и «Сальвином, экстрактом густым», четвёртой группы – препарат сравнения Фенистил гель. Мази наносили с помощью палочки-дозатора, обрабатывая лапки крыс за 30 минут до введения флогогена, после каждого измерения объёма лапок, которые проводили через 1, 3, 5, 7, 9, 24 и 48 часов. О степени противовоспалительного действия судили по величине прироста объёма лапки в % к исходному. Объём лапки измеряли онкометрически (табл. 2).



Таблица 2

Влияние мази с экстрактом солодки сухим и «Сальвином, экстрактом густым» на течение каолинового отёка лапок крыс

| Время, ч | Прирост объёма стопы в % к исходному после введения каолина | | | |
|----------|---|----------------|------------------------|---------------|
| | 1 гр. | 2 гр. | 3 гр. | 4 гр. |
| | Контроль | Мазевая основа | Мазь с фитоэкстрактами | Фенистил гель |
| 1 | 25,6 ± 2,7 | 19,7 ± 1,2 | 15,0 ± 1,5* | 15,7 ± 1,9* |
| 3 | 31,4 ± 4,7 | 30,2 ± 4,5 | 20,3 ± 3,6* | 19,8 ± 1,4* |
| 5 | 37,2 ± 3,5 | 32,7 ± 1,5 | 25,9 ± 3,3* | 23,6 ± 1,2* |
| 7 | 42,2 ± 4,3 | 39,7 ± 4,7 | 29,3 ± 4,2* | 27,3 ± 4,2* |
| 9 | 48,9 ± 3,7 | 48,3 ± 3,2 | 30,3 ± 1,5* | 29,8 ± 1,3* |
| 24 | 45,7 ± 6,0 | 43,9 ± 6,0 | 25,2 ± 4,6* | 20,5 ± 3,6* |
| 48 | 17,9 ± 4,7 | 19,5 ± 6,2 | 10,9 ± 1,3* | 10,3 ± 1,2* |

Примечание: * – достоверно по отношению к контролю.

Анализируя результаты исследования, можно заключить, что исследуемая мазь и препарат сравнения оказывают противовоспалительное действие, снижая отёк лапки во все часы наблюдения по сравнению с контролем. Мазь «плацебо» оказывала незначительный противовоспалительный эффект, незначительно снижая его лишь в поздние сроки наблюдения.

Таким образом, в результате проведенных исследований по изучению острой и хронической токсичности, местнораздражающего действия нового противовоспалительного препарата – мази с экстрактом солодки сухим и «Сальвином, экстрактом густым» – можно сделать вывод о возможности длительного применения в терапевтических дозах без развития побочных эффектов со стороны органов и систем организма. Результаты определения противовоспалительной активности показали, что мазь с фитоэкстрактами оказывает выраженное противовоспалительное действие при отеке лапки крыс. По эффективности мазь с фитоэкстрактами превосходит препарат сравнения Фенистил гель.

Литература

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005.
2. Фролов, Н. Ю. Методические подходы к экспериментальному изучению дерматотропных средств / Н.Ю. Фролов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2009. – Т.72, №5. – С. 56-60.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В.П. Фисенко. – М.: Ремедиум, 2000. – 398 с.

STUDY OF GENERAL TOXIC, LOCAL IRRITATING AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF OINTMENT WITH PHYTOEXTRACTS

Z.B. Tigieva

*Pyatigorsk State
Pharmaceutical Academy*

e-mail: tig-zarina@mail.ru

Study on the general toxic, local irritating and anti-inflammatory effects of ointment with phytoextracts were conducted. The results suggested the possibility of its prolonged use without development of side effects and without the support of local irritation. Results of the determination of anti-inflammatory activity showed that the ointment has a pronounced anti-inflammatory effect in rat foot edema.

Key words: ointment, general toxic effect, local irritating, anti-inflammatory activity, liquorice dry extract, «Salvine, dense extract».

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭНАЛАПРИЛА И МИЛДРОНАТА

М.В. Корокин¹

Н.В. Юдина¹

М.В. Покровский²

В.И. Якушев¹

В.А. Руженков²

В.И. Кочкаров²

О.А. Старосельцева¹

*¹Курский государственный
медицинский университет*

*²Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: mkorokin@mail.ru

В результате исследования было показано, что препараты «Берлиприл» в дозе 1,7 мг/кг и «Милдронат» в дозе 90 мг/кг оказывают выраженное эндотелиопротективное действие на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO, что выражалось в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов и снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции. Сочетанное применение указанных препаратов позволило обнаружить положительное фармакодинамическое взаимодействие, выразившееся в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции до уровня интактных животных и достижении целевых значений артериального давления.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, эналаприл, милдронат.

В настоящее время дисфункция сосудистого эндотелия рассматривается как один из ведущих факторов патогенеза болезней сердца и сосудов [11].

В основе нарушений, ведущих к эндотелиальной дисфункции, лежат изменения продукции синтезируемых сосудистыми эндотелиальными клетками (ЭК) биологически активных соединений, среди которых наибольшее значение, с точки зрения рассматриваемой проблемы, имеют реактивные формы кислорода (РФК) [2, 3, 13]. В эту группу высокоректогенных молекул входят молекулярный кислород и ряд его производных, образующихся во всех аэробных клетках.

Избыток РФК (супероксид-анион, гидроксильный радикал, гидроперекисный радикал, перекись водорода) вызывает и другие изменения функций эндотелия сосудов: торможение эндотелийзависимой вазодилатации; увеличение синтеза адгезивных молекул, прилипание и проникновение моноцитов в сосудистую стенку, привлечение провоспалительных белков и клеток; повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразования, активности апоптоза и др. Иначе говоря, повышенное образование РФК при сосудистых нарушениях сопровождается выраженной дисфункцией сосудистого эндотелия. Они (особенно супероксид-анион – O_2^-) обладают способностью тормозить экспрессию и снижать активность eNOS, а также связывать и инактивировать NO, уменьшать его содержание в клетке. Сдвиг физиологического равновесия между NO и O_2^- в сторону последнего нередко ведет к образованию высокотоксичного пероксинитрита ($ONOO^-$), вызывающего повреждение мембран и ДНК клетки, мутации, апоптоз, способствующего развитию воспалительных процессов и других нарушений [13, 14].

Следует отметить, что продукция какой-либо одной РФК может вызывать образование нескольких других. Все они накапливаются в клеточной мембране и могут оказывать неблагоприятные влияния на функции клетки, что ведет, в частности, к вытеканию (утечке) плазмолеммы и дисфункции мембранно-связанных рецепторов [12]. Конечные продукты перекисного окисления липидов, включая ненасыщенные альдегиды и другие метаболиты, обладают сильными цитотоксическими и мутагенными свойствами.

При экспериментальном моделировании артериальной гипертензии у животных увеличение реактивных форм кислорода приводит к эндотелиальной дисфункции, что подтверждается улучшением эндотелийзависимой релаксации при применении антиоксидантов [9].

Моделирование хронической почечной недостаточности у животных показало, что усиленная продукция РФК приводит к снижению биодоступности NO и проявлениям эндотелиальной дисфункции, корригируемой предварительной терапией антиоксидантами [8].



На моделях диабета 2 типа у животных избыточное образование свободных радикалов кислорода также приводило к эндотелиальной дисфункции [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение эндотелиопротективных эффектов милдроната, эналаприла и их комбинации на модели L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы. Опыты проводили на самцах белых крыс линии Вистар массой 250±50 г. Для моделирования эндотелиальной дисфункции внутрибрюшинно вводился неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) в дозе 25 мг/кг/сут. в течение 7 дней.

На 8 день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД). Болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряют непрерывно посредством датчика и компьютерной программы «Віорас». Помимо измерения АД проводили ряд функциональных тестов с последующей оценкой изменения параметров гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС) в ответ на внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (ЭЗВД) [4, 6, 15], а также изменения параметров гемодинамики в ответ на внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (ЭНВД) [4, 6].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), представляющему собой отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП (ЭНВД) к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ (ЭЗВД) [4, 5].

Экспериментальные животные были разделены на группы (n=10): I – интактные; II – с введением L-NAME; III – с введением на фоне L-NAME эналаприла («Берлиприл» пр-ва Берлин-Хеми АГ) в дозе 1,7 мг/кг внутривенно, однократно в сутки в течение 7 дней; IV – с введением на фоне L-NAME милдроната («Милдронат» пр-ва АО «Гриндекс») в дозе 90 мг/кг внутривенно, однократно в сутки в течение 7 дней; V – с введением на фоне L-NAME комбинации эналаприла и милдроната в указанных выше дозах.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel. «Описательная статистика» применялась для нахождения среднего значения (M) и ошибки среднего (m). «Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями» использовался для сравнения показателей в различных группах животных и определения достоверности различий между ними. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты. Влияние эналаприла в дозе 1,7 мг/кг, милдроната в дозе 90 мг/кг и их сочетанного применения «Кардионат» и «Милдронат» на исходные показатели артериального давления у наркотизированных крыс с моделированием L-NAME-индуцированной патологии представлены в табл. 1. Значения показателей САД и ДАД в группе интактных животных приняты целевыми значениями артериального давления. Обнаружено, что применение эналаприла в дозе 1,7 мг/кг предотвращает развитие выраженной гипертензии, и значения САД и ДАД, достоверно не отличались от соответствующих значений интактных животных. Милдронат в дозе 90 мг/кг не оказывал статистически значимого влияния на значения САД и ДАД (см. табл.). Сочетанное применение препаратов обнаружило положительное фармакодинамическое взаимодействие, и значения показателей артериального давления достигали целевых уровней (см. табл.).

Результаты функциональных проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у животных с L-NAME индуцированной патологией на фоне лечения эналаприлом, милдронатом и их комбинацией позволили установить, что при сочетанном при-



менении исследуемых препаратов коэффициент эндотелиальной дисфункции снижался максимально среди остальных экспериментальных групп и значение КЭД в данной группе составило $1,1 \pm 0,2$. КЭД в группе интактных животных составил $1,1 \pm 0,1$, в группе животных, получавших L-NAME, – $5,4 \pm 0,6$ (см. табл.).

Таблица

Влияние препаратов «Берлиприл» и «Милдронат» на коэффициент эндотелиальной дисфункции при моделировании L-NAME-индуцированного (25 мг/кг внутривенно, однократно в течение 7 дней) дефицита оксида азота ($M \pm m$, $n=10$)

| Группы животных | Функциональная проба | САД, мм рт.ст. | ДАД, мм рт.ст. | S сосудистой реакции при проведении ЭЗВД с АХ и ЭНВД с НП, усл.ед. | КЭД, усл.ед. |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|--|--------------------|
| Интактные | Исходные | $137,7 \pm 3,7$ | $101,9 \pm 4,3$ | | $1,1 \pm 0,1$ |
| | АХ | $84,3 \pm 4,5$ | $38,7 \pm 2,8$ | $1268,0 \pm 74,8$ | |
| | НП | $83,0 \pm 3,7$ | $42,1 \pm 4,4$ | $1375,3 \pm 93,7$ | |
| Получавшие L-NAME (25 мг/кг) | Исходные | $190,3 \pm 6,7^*$ | $145,0 \pm 3,9^*$ | | $5,4 \pm 0,6^*$ |
| | АХ | $110,6 \pm 5,2^*$ | $82,8 \pm 6,6^*$ | $695,3 \pm 87,6^*$ | |
| | НП | $88,7 \pm 4,7$ | $50,8 \pm 4,2$ | $3322,7 \pm 116,7^*$ | |
| Получавшие L-NAME (25 мг/кг) + эналаприл (1,7 мг/кг) | Исходные | $144 \pm 6,2^{**}$ | $101,3 \pm 3,9^{**}$ | | $1,5 \pm 0,2^{**}$ |
| | АХ | $86,4 \pm 4,7^{**}$ | $63,5 \pm 6,7^{**}$ | $1025,3 \pm 98^{**}$ | |
| | НП | $98,2 \pm 8,7^{**}$ | $54,1 \pm 9,4$ | $1537,9 \pm 66,1^{**}$ | |
| Получавшие L-NAME (25 мг/кг) + Милдронат (90 мг/кг) | Исходные | $178,1 \pm 10,3$ | $129,6 \pm 6,2$ | | $1,4 \pm 0,2^{**}$ |
| | АХ | $101,4 \pm 7,6$ | $61,3 \pm 7,3^{**}$ | $1163,9 \pm 101,1^{**}$ | |
| | НП | $98,9 \pm 4,9$ | $65,7 \pm 2,8^{**}$ | $1629,46 \pm 123,9^{**}$ | |
| Получавшие L-NAME (25 мг/кг) + Милдронат (90 мг/кг) + эналаприл (1,7 мг/кг) | Исходные | $129,1 \pm 5,4^{**}$ | $97,1 \pm 4,8^{**}$ | | $1,1 \pm 0,1^{**}$ |
| | АХ | $82,1 \pm 3,9^{**}$ | $48,7 \pm 2,1^{**}$ | $1201,0 \pm 123,8^{**}$ | |
| | НП | $91,0 \pm 3,2$ | $44,3 \pm 3,8$ | $1321,1 \pm 104,1^{**}$ | |

Примечание: * – $p < 0,05$ – в сравнении с интактными, ** – $p < 0,05$ – в сравнении с L-NAME, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, S – площадь над кривой восстановления артериального давления при проведении фармакологических проб, КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции.

Обсуждение результатов. В настоящее время для коррекции состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, перспективными считаются препараты, обладающие антиоксидантной активностью, так как главным механизмом, лежащим в основе эндотелиальной дисфункции, является снижение продукции и биодоступности NO при одновременном повышении уровня супероксид аниона вследствие увеличения окислительной активности НАДФ [1].

Образование оксида азота сопровождается его взаимодействием с супероксид-анион-радикалом с образованием пероксинитрита, который ответственен за нитрование тирозина [1], цитотоксичность оксида азота и за общее и перманентное повреждение тканей за счет окисления гидроксильным радикалом, а также за развитие атеросклероза. В малых дозах NO и пероксинитрит препятствуют атеросклерозу, но при наличии атеросклероза развивается токсический эффект из-за накопления пероксинитрита в атеросклеротической бляшке [1].



В этой связи, стратегия понижения уровня и прогрессирования атеросклероза, вызванного указанными явлениями, заключается в использовании антиоксидантов с целью сохранения NO-индуцированных сигнальных путей в сосудах [1].

Милдронат, который сам антиокислительными свойствами не обладает, увеличивает в организме концентрацию гамма-бутиробетаина (ГББ), потому что под воздействием милдроната он окисляется в карнитин медленнее обычного. В свою очередь ГББ может индуцировать образование NO, который является одним из самых эффективных поглотителей свободных радикалов в организме. За счет роста под влиянием милдроната концентрации ГББ объясняется весьма неожиданный эффект влияния милдроната на периферическое сопротивление (которое уменьшается), уменьшение вызванных норадреналином или ангиотензином спазмов, замедление агрегации тромбоцитов и улучшение эластичности мембран эритроцитов. Милдронат, увеличивая количество ГББ, способен защищать клетки также от эффектов свободных радикалов, но это осуществляется через индукцию биосинтеза NO. Следовательно, милдронат способствует появлению физиологически регулируемого количества NO, позволяющего организму самому осуществить необходимый для него уровень защиты от радикалов.

В исследовании, проведенных в нашей лаборатории ранее, показано выраженное эндотелиопротективное действие эналаприла в дозе 0,6 мг/кг и милдроната в дозе 80 мг/кг. Однако исследование эндотелиопротективных свойств указанных препаратов в терапевтических дозировках, как и исследование сочетанного применения эналаприла и милдроната, на выбранной модели эндотелиальной дисфункции не проводилось [4, 6].

Проведенные экспериментальные исследования позволяют заключить, что препараты «Берлиприл» в дозе 1,7 мг/кг и «Милдронат» в дозе 90 мг/кг оказывали выраженное эндотелиопротективное действие на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO, что выражалось в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов и снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции. Сочетанное применение указанных препаратов позволило обнаружить положительное фармакодинамическое взаимодействие, выразившееся в снижении КЭД до уровня интактных животных и достижения целевых значений артериального давления.

В заключение можно сказать, что выяснение конкретных механизмов оксидативного стресса, приводящего к возникновению эндотелиальной дисфункции, представляет не только теоретический, но и несомненный практический интерес. Рассмотренные выше и другие аспекты этой проблемы могут служить основой для разработки соответствующих профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение или устранение отмеченных нарушений — одного из ведущих факторов патогенеза болезней сердечно-сосудистой системы.

Выводы. 1. Длительное (в течение 7 дней) внутрибрюшинное введение L-NAME в дозе 25 мг/кг вызывает у самцов крыс линии Вистар нарушение функции эндотелия сосудов, выражающееся в повышении значений артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции.

2. Эналаприл в дозе 1,7 мг/кг и милдронат в дозе 90 мг/кг оказывают выраженное эндотелиопротективное действие, проявляющееся в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции и значений артериального давления.

3. При сочетанном применении эналаприла в дозе 1,7 мг/кг и милдроната в дозе 90 мг/кг обнаружено положительное фармакодинамическое взаимодействие, выразившееся в достижении целевых значений артериального давления и снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции до уровня интактных животных.

Литература

1. Гацура, В. В. Противоишемический и кардиопротективный эффект мексидола / В.В. Гацура, В.В. Пичугин, Л.Н. Сернов и др. // Кардиология. — 1996. — № 1. — С. 59-62.
2. Марков, Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х.М. Марков // Успехи физиол. наук. — 2001. — Т. 32. — № 3. — С. 49-65.



3. Марков, Х. М. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксид азота: клеточные и молекулярные механизмы / Х. М. Марков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – №3. – С. 2-7.
4. Покровский, М. В. Исследование кардиопротективного действия каптоприла в эксперименте с регистрацией трансмуральной компрессии в очаге ишемии / М.В. Покровский, Д.Е. Скопин, Е.Б. Артюшкова и др. // Человек и лекарство: тез. докл. IV Рос. нац. конгр. (8-12 апр. 1997 г.). – М., 1997. – С.102.
5. Покровский, М. В. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции/ М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская и др.// Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – №3-4. – С.73-78.
6. Покровский, М. В. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции/ М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др.// Российский журнал иммунологии. – 2006. – Т.9. – С. 60-61.
7. Покровский, М. В. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции/ М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская и др.// Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – №1-2. – С.146-150.
8. Frisbee, J. C. Impaired NO-dependent dilation of skeletal muscle arterioles in hypertensive obese Zucker rats / J.C.Frisbee, D.W. Stepp //Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2001. – Vol. 281. – P. H1304–H1311.
9. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. // Circulation. – 2001.- Vol. 104, N 22. – P. 2638-2646.
10. Heitzer, T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease/ T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn et al. //Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2673–2678.
11. Herbst U., Toborek M., Kaiser S. et al. // J. Cell. Physiol. – 1999. – Vol. 181. – P. 295-303.
12. Suzuki, T. Eicosapentaenoic acid protects endothelial cells against anoikis through restoration of cFLIP/ T. Suzuki, K. Fukuo, T.Suhara et al. //Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 342-348.
13. Taniyama Y., Griendling K. K. // Hypertension. – 2003. – Vol. 42, N 6. – P. 1075-1081.
14. Touys R. M. // Curr. Hypertens. Rep. – 2000. – Vol. 2. – P. 98-105.

ENDOTELIOPROTECTIVE ACTION OF ENALAPRIL AND MILDRONAT

M.V. Korokin¹
N.V. Yudina¹
M.V. Pokrovskiy²
V.I. Yakushev¹
V.A. Ruzhenkov²
V.I. Kochkarov²
O.A. Starosel'tseva¹

¹*Kursk State Medical University*

²*Belgorod National Research University*

e-mail: mkorokin@mail.ru

As a result of research it has been shown, that preparations «Berlipril» in a dose of 1,7 mg/kg and «Mildronat» in a dose of 90 mg/kg render expressed endothelioprotective action on model of L-NAME-induced deficiency NO that was expressed in prevalence endothelium dependent relaxations of vessels and factor decrease of endothelial dysfunction. Combined application of the specified preparations has allowed to find out positive pharmacological interaction expressed in decrease CED to level intact of animals and achievement of target values of arterial pressure.

Key words: endothelial dysfunction, enalapril, mildronat.



УДК 615.256.4: 611-018.74

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ VEGF НА ВЫРАБОТКУ NO

А.А. Арустамова²**А.С. Белоус¹, М.В. Покровский²****Т.Г. Покровская²****В.И. Якушев¹, А.А. Барсук¹****О.С. Гудырев¹, М.В. Корокин¹**¹ Курский государственный
медицинский университет² Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: annu_87_@mail.ru

Принципиально новые возможности патогенетического лечения в кардиологии открывает новый класс лекарственных препаратов, представленный потенцированными гомеопатическими разведениями антител. Смесь растворов гомеопатических разведений антител к фактору роста эндотелия сосудов VEGF может являться потенциальным эндотелио- и кардиопротективным средством.

Ключевые слова: потенцированные антитела, гомеопатия, эндотелий, VEGF.

Современные исследования доказали, что дисфункция эндотелия является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность. ИБС и артериальная гипертензия (АГ) являются одними из основных факторов, повышающих инвалидизацию и смертность за счёт таких осложнений, как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и инсульт [1].

Эндотелиальная дисфункция — это дисбаланс между сосудорасширяющими и сосудосуживающими медиаторами, который, как правило, характеризуется уменьшением выработки вазодилататоров [7].

Целью данного литературного обзора явилась оценка влияния фактора роста эндотелия сосудов VEGF на выработку NO, возможность создания нового препарата на основе потенцированных антител к VEGF.

Фактор роста васкулярного эндотелия VEGF (vascular endothelial growth factor) представляет собой гликопротеин, связывающийся только с эндотелиальными клетками и стимулирующий их пролиферацию. Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) является ключевым медиатором ангиогенеза. VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток (ЭК), их предшественников и моноцитов, экспрессирующих рецепторы к нему, увеличивает сосудистую проницаемость, способствуя пропотеванию белков плазмы в околососудистое пространство, которое необходимо для миграции ЭК, индуцирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и образование NO, что способствует вазодилатации и стимулирует экспрессию протеаз, разрушающих связи между ЭК и внеклеточным матриксом, что необходимо для направленной миграции клеток [8].

Возможность неоваскуляризации ишемизированных тканей с помощью фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) доказана в многочисленных экспериментальных работах с помощью гистологических, ангиографических, радионуклидных методов на моделях ишемии миокарда и скелетных мышц у грызунов, собак, свиней и овец. Эти факторы роста использовали как в виде рекомбинантных белков, так и конструкций в плазмидном или аденовирусном векторе.

Важной составляющей механизмов действия VEGF является активация эндотелиальной NO-синтазы.

VEGF поддерживает незрелые сосуды. Незрелые кровеносные сосуды существуют преимущественно на этапе развития, а у взрослых индивидуумов — лишь в некоторых ситуациях, например, в процессе заживления ран или заболеваний, характеризующихся аномальным ангиогенезом, таких как онкологические. В отсутствие ростовых сигналов эндотелиальные клетки этих незрелых кровеносных сосудов подвергаются программированной клеточной гибели (апоптозу). VEGF препятствует апоптозу эн-

дотелиальных клеток в незрелых кровеносных сосудах, тем самым сохраняя их жизнеспособность. В отличие от этого, зрелые кровеносные сосуды, из которых сформирована сосудистая система взрослого, больше не нуждаются в VEGF для своего выживания и поэтому вряд ли будут страдать от подавления активности VEGF [5]. VEGF находится в центре внимания научных исследований в области опухолевого ангиогенеза, который крайне важен для роста опухоли за пределы 1-2 мм. Было показано, что многие опухоли экспрессируют VEGF и что он чрезвычайно важен для развития и поддержания сосудистого русла опухоли, которое, в свою очередь, способствует росту и метастазированию опухоли [6].

Антитела в сверхмалых дозах (потенцированные антитела) к эндогенному регулятору (антигену) не подавляют активность молекулы, а напротив, модифицируют ее. Этот феномен, открытый О.И. Эпштейном, М.Б. Штарком, воспроизведен в экспериментальных исследованиях, проведенных в НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН и НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН, как на молекулярном, так и на системном уровнях с рядом антител к следующим веществам: мозгоспецифическому белку S-100, морфину, NO синтетазе, ОНО альфа, гистамину, холецистокинину, гамма-интерферону и др. [3].

Междисциплинарные исследования, проводимые в течение более чем 6 лет в ряде научно-исследовательских и клинических учреждений России, позволили выявить основные механизмы, лежащие в основе биологических и клинических эффектов сверхмалых доз (СМД) антител, вводимых перорально. В частности, в присутствии антител в СМД изменяются параметры связывания *in vitro* больших доз антител с соответствующим антигеном. Антитела в СМД способны непосредственно модифицировать функциональную активность соответствующего антигена, что было показано *in vitro*. При введении в условиях патологического состояния антитела в СМД оказывают модифицирующее действие на соответствующий эндогенный регулятор, восстанавливая его активность и модулируя функционально сопряженные с ним процессы. При профилактическом введении антитела в СМД повышают резервные возможности соответствующей функциональной системы организма [2].

Использование потенцированных антител в терапевтической практике представляется крайне перспективным направлением по целому ряду причин. Во-первых, в силу того, что позволяет использовать в качестве лекарственного средства антитела к известным антигенам с хорошо изученной активностью и в значительной мере облегчает процесс фармакологического скрининга. Во-вторых, антитела к эндогенному регулятору воспроизводят его активность в позитивном, модифицированном виде, оказывая «падающий» эффект. В-третьих, исследования показали, что антитела в сверхмалых дозах не вызывают привыкания и пристрастия [4].

Доклинические исследования также подтвердили отсутствие эмбриотоксичности, тератогенности и мутагенности у новых препаратов.

Учитывая данные экспериментальных исследований феномена модифицирующего действия антител в СМД, можно предположить, что потенцированные антитела к фактору роста эндотелия VEGF будут обладать противоишемическими и эндотелиопротективными свойствами.

Таким образом, анализ литературных данных указывает на актуальность изыскания новых, высокоэффективных эндотелиопротективных и противоишемических средств, поэтому перспективность фармакологического изучения свойств потенцированных антител к фактору роста васкулярного эндотелия очевидна. В этой связи необходимым условием является разработка комплекса методических подходов для объективной оценки фармакологической коррекции дисфункции эндотелия.

Исследуемые потенцированные гомеопатические разведения антител к VEGF будут предоставлены научно-производственной фирмой «Матери Медика Холдинг» с целью изучения их эндотелиопротективного и противоишемического действия. Данное исследование является фрагментом комплексных работ, проводимых в лаборатории кардиофармакологии Курского государственного медицинского университета под руководством профессора М.В. Покровского в области экспериментального обоснования принципов фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.



Литература

1. Бокарев, И. Н. Артериальная гипертония – болезнь или фактор риска? / И.Н. Бокарев // Клинич. медицина. – 2004. – №9. – С. 69-71.
2. Эпштейн, О. И. Сверхмалые дозы антител: закономерности действия in vitro при бипатическом введении на модели длительной посттетанической потенциации / О.И. Эпштейн, Н.А. Береговой, Т. М. Панкова и др. // Бюл. exper. биол. медицины. – 2003. – Прил. 1. – С. 20-23.
3. Эпштейн, О. И. Нейрофизиологические механизмы фармакологических эффектов потенцированных («гомеопатизированных») антител к мозгоспецифическому белку S-100: автореф. дис.... канд. мед. наук / О.И. Эпштейн. – Томск, 1999. – С. 24.
4. Эпштейн, О. И. Влияние потенцированной формы антител к мозгоспецифическому белку S-100 на интеративную деятельность мозга / О.И.Эпштейн, Т.М.Воробьева, О.Г. Берченко и др.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 5, – С. 547-549.
5. Ferrara, N. Role of VEGF in the regulation of angiogenesis / N. Ferrara // *Kidney Int.* – 1999. – Vol.56 (794). – 814 p.
6. Nagy, J. A. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis/ J.A. Nagy // *J Exp Med.* – 2002. – Vol. 196 (1497). – P. 506.
7. Luscher, T. F. Vascular protection: current possibilities and future perspectives / T.F. Luscher // *Int. J. Clin. Pract.* – 2001. – Vol. 117. – pp. 3-6.
8. Schmieder, R. E. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? / R.E. Schmieder // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24, N2. – pp. 31-35.

THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR VEGF ON NO OUTPUT

A.A. Arustamova²

A.S. Belous¹, M.V. Pokrovsky²

T.G. Pokrovskaya²

V.I. Yakushev¹, A.A. Barsuk¹

O.S. Gudyrev¹, M.V. Korokin¹

¹ *Kursk State Medical University*

² *Belgorod National Research University*

e-mail: anny_87@mail.ru

Essentially new possibilities of pathogenetic treatment in cardiology are opened by the new class of medical products presented by minute doses of antibodies. The mix of solutions of homeopathic cultivations of antibodies to the vascular endothelial growth factor (VEGF) can be potential endothelio – and cardioprotection mean.

Key words: minute doses of antibodies, homeopathy, endothelium, VEGF.



УДК 615.256.4: 611-018.74

ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ИМПАЗА НА МОДЕЛИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

**А.С. Белоус¹, А.А. Арустамова²
М.В. Покровский¹, С.А. Цепелева¹
В.И. Якушев¹, О.С. Гудырев¹
М.В. Корокин¹**

¹ Курский государственный
медицинский университет

² Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: a.s.belous@mail.ru

Моделирование гипергомоцистеин-индуцированного дефицита оксида азота с помощью внутрижелудочного введения метионина в дозе 3 г/кг в течение 7 дней у крыс приводило к развитию эндотелиальной дисфункции. В условиях этой модели были выявлены выраженные эндотелиопротективные и кардиопротективные свойства препарата импаза.

Ключевые слова: импаза, эндотелий, оксид азота, метионин.

Введение. Рабочей гипотезой механизма действия смеси гомеопатических разведений афинно очищенных поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота (eNOS) c12, c30, c200 является активация ими по принципу «обратной связи» эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [2]. Фирма ООО НПФ «Материя Медика Холдинг» позиционирует препарат «Импаза» как средство коррекции эректильной дисфункции. В то же время, мы предполагаем, что гомеопатически потенцированные антитела к eNOS могут быть эффективны при всех патологических состояниях сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией.

Целью настоящего исследования явилось изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов препарата импаза на модели гипергомоцистеин-индуцированного дефицита оксида азота.

Методика исследования. Для моделирования гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции готовили раствор для внутрижелудочного введения метионина ex tempore с помощью солюбилизатора ТВИН-80 и 1% крахмального раствора, раствор с метионином (ООО «Полисинтез», г. Белгород) вводили ежедневно, 1 раз в сутки, внутрижелудочно, в дозе 3 г/кг в течение 7 дней. В качестве сравнения так же была введена дополнительная группа с введением 10% раствора ТВИН 80 в дозе 1 мл/кг ежедневно, 1 раз в сутки, в течение 7 дней, внутрижелудочно.

Фармакологическую коррекцию дефицита оксида азота осуществляли добавлением животным в поилки сверхмалых доз афинно очищенных антител к эндотелиальной NO-синтазе (импаза Материя–Медика, Россия) – из расчёта 1 таблетка на 100 мл воды со свободным доступом к питью, с учётом выпитой жидкости (20±3 мл в среднем на одно животное) [1]. Группа с моделью дефицита оксида азота являлась контрольной. В исследовании использовалась такая же группа интактных животных.

На 8-й день эксперимента под наркозом (этаминал-натрия 50 мг/кг) на первом этапе исследования вводили катетер в левую сонную артерию и регистрировали систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений. На втором этапе исследования вводили иглу в полость левого желудочка через верхушку сердца для регистрации максимальной скорости сокращения (+dp/dt) и расслабления (-dp/dt). Измерения производились и обрабатывались посредством TSD104A и аппаратно-программного комплекса MP100 производства Biopac System, Inc., США.

Для изучения реактивности сосудистого русла при моделировании дефицита оксида азота регистрировали артериальное давление при эндотелийнезависимой и эн-



дотелийзависимой вазодилатации. Эндотелийнезависимая вазодилатация осуществлялась посредством болюсного введения нитропруссид натрия (НП) (30 мкг/кг) в правую бедренную артерию [2], эндотелийзависимая – введением ацетилхолина (АХ) (40 мкг/кг) [7]. Далее высчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) по формуле: $KЭД = САД\ НП / САД\ АХ$, где САД НП – площадь треугольника над кривой восстановления АД, причём точками меньшего катета являются точка максимального падения АД и точка выхода уровня АД на плато при проведении функциональной пробы с введением нитропруссид, САД АХ – площадь треугольника над кривой восстановления АД при проведении пробы с ацетилхолином, причём за меньший из катетов принимают разность между точкой окончания брадикардического кардиального компонента и точкой восстановления АД. Этот показатель отражает изменение реактивности сосудистого русла при моделировании дефицита оксида азота и позволяет оценить степень коррекции эндотелиальной дисфункции [5, 6]. Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы: проба на адренореактивность (внутривенное введение адреналина гидрохлорида 1×10^5 моль/л, в дозе 0,1 мл/100 г) [4], нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 с).

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$. Статистические расчёты проводились с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

Результаты исследования. Обнаружено, что ежедневное введение метионина по обозначенной схеме не вызывает достоверных изменений артериального давления. В группе животных, получавших импазу, не выявлено снижения показателей исходных значений АД (табл. 1).

Обработка полученных экспериментальных данных при проведении функциональных проб позволила установить, что внутрижелудочное введение 10% раствора ТВИН-80 в дозе 1 мл/кг не вызывает повышения КЭД. Внутрижелудочное введение метионина в дозе 3 г/кг в течение 7 дней вызывает повышение КЭД до $3,3 \pm 0,3$, в то время как у интактных крыс он составил – $1,1 \pm 0,1$ (табл. 1).

В группе животных, где на фоне введения метионина в дозе 3 г/кг, в течение 7 дней вводился препарат импаза, КЭД составил – $1,4 \pm 0,1$, что достоверно ниже, чем в группе с моделированием патологии.

Таблица 1

Показатели артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции при моделировании и коррекции гипергомоцистеин-индуцированного дефицита оксида азота

| Группы животных | САД, мм рт.ст. | ДАД, мм рт.ст. | КЭД, у.е. |
|--|----------------------|----------------------|-----------------|
| Интактные | $137,7 \pm 3,7$ | $101,9 \pm 4,3$ | $1,1 \pm 0,1$ |
| 10 % ТВИН 80 1мл/кг | $129,2 \pm 4,3$ | $82,4 \pm 5,9^н$ | $0,9 \pm 0,2^к$ |
| Метионин 3 г/кг 1 раз/сутки в течение 7 дней (контроль) | $118,9 \pm 10,1^н$ | $76,6 \pm 7,2^н$ | $3,3 \pm 0,3^*$ |
| Метионин 3 г/кг 1 раз/сутки в течение 7 дней+импаза | $160,8 \pm 5,1^{нк}$ | $111,5 \pm 4,5^{нк}$ | $1,4 \pm 0,1^к$ |

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ^н – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); ^к – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты позволяют констатировать коррекцию гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне введения метионина в дозе 3 г/кг в течение 7 дней препаратом импаза, снижая КЭД до уровня такового у интактных животных.



При проведении пробы на адренореактивность в контрольной группе животных систолическое левожелудочковое давление оказалось значительно выше (238,1±8,2 мм рт. ст.), чем в группе интактных животных (199,2±8,3 мм рт. ст.). Внутривенное введение 10% раствора ТВИН-80 в дозе 1 мл/кг не вызывало повышения левожелудочкового давления (ЛЖД) при проведении пробы на адренореактивность (189,7±9,1 мм рт. ст.). Препарат импаза при проведении данной пробы снижал систолическое левожелудочковое давление до 208,3±12,4 мм рт. ст. (табл. 2).

Таблица 2

Влияние препарата импаза на функциональные возможности миокарда при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции (M±m, n=10)

| Группа животных | Адренореактивность (мм рт.ст.) | Исчерпание миокардиального резерва (%) |
|--|--------------------------------|--|
| Интактные | 199,2±8,3 | 83,6 % |
| 10 % ТВИН 80 1мл/кг | 189,7±9,1 ^к | 85,4% ^к |
| Метионин 3 г/кг 1 раза/сутки в течение 7 дней. Контроль – 2 | 238,1±8,2 ^и | 69,8% ^и |
| Метионин 3 г/кг 1 раза/сутки в течение 7 дней+импаза | 208,3±12,4 ^к | 85,8% ^к |

Примечание: ^и – достоверное различие с группой интактных животных (p<0,05); ^к – достоверное различие с контрольной группой (p<0,05).

В пробе на нагрузку сопротивлением рассчитывался показатель истощения миокардиального резерва, равный отношению прироста систолического левожелудочкового давления на 5 с пережатия аорты к приросту систолического левожелудочкового давления на 25 с, выраженный в процентах.

В группе интактных животных этот показатель составил 83,6%, в контрольной группе 69,8%, в группе с введением 10% раствора ТВИН-80 85,4%. У животных, получавших препарат импаза, данный показатель достоверно отличался от контрольной группы (85,8%).

Таким образом, результаты исследования функционального состояния миокарда при проведении нагрузочных проб выявили отчетливое кардиопротективное действие импазы, проявляющееся в снижении адренореактивности, предотвращении падения систолического левожелудочкового давления при проведении пробы на нагрузку сопротивлением по сравнению с контрольными животными.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать данный препарат к широкому клиническому изучению.

Литература

1. Белоус, А. С. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции / А.С. Белоус, М.В. Покровский, В.И. Кочкаров и др. // Russian Journal of Immunology (Official Journal of Russian Society of Immunology): материалы Рос. науч.-практ. конф. «Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия». – Курск, 2006. – С. 59-63.
2. Галаган, М. Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо- и эндогенных источников / М.Е. Галаган, А.В.Широколова, А.Ф. Ванин // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 67-70.
3. Затейщикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А.Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 9. – С. 68-80.
4. Зодионченко, В. С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Зодионченко, Т.В.Адашева, А.П. Сандомирская // Рус. мед. журн. – 2002. – №1. – С. 11-15.
5. Покровский, М. В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В.Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г.Покровская и др. // Кубанский научно-медицинский вестник. – 2006. – №10. – С.72-77.



6. Покровский, М. В. Способ оценки эндотелиальной дисфункции Пат. 2301015 Российская Федерация, МПК7 А61В 5/02. / заявители и патентообладатели Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. – № 2005113243/14; заявл. 04.05.2005; опубл. 20.06.07, Бюл. № 17. – 7 с.: ил.

7. Laursen, J. B. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension/ J. B. Laursen, S. Rajagopalan, Z.Galis // Circulation. – 1997. -Vol. 95. – P. 588-593.

ENDOTHELIO- AND CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF A PREPARATION IMPAZA ON HYPERHOMOCYSTEINE-INDUCED MODEL OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

A.S. Belous¹
A.A. Arustamova²
M.V. Pokrovsky¹
S.A. Cepeleva¹
V.I. Yakushev¹
O.S. Gudyrev¹
M.V. Korokin¹

¹ *Kursk State Medical University*

² *Belgorod National Research University*

e-mail: a.s.belous@mail.ru

Modeling a hyperhomocysteine-induced deficiency of nitrogen oxide II by means of intragastric introduction of methionine in a dose of 3 g/kg within 7 days at rats led to development of endothelial dysfunction. In the conditions of this model have been revealed expressed endothelioprotective and cardioprotective properties of a preparation impaza.

Key words: impaza, endothelium, nitrogen oxide II, methionine.



УДК 615.256.4: 611-018.74

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА ИМПАЗА НА МОДЕЛЯХ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОЙ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

**А.С. Белоус¹, А.А. Арустамова²
М.В. Покровский¹
С.А. Цепелева¹, В.И. Якушев¹
В.А. Руженков², М.В. Корокин¹**

¹ Курский государственный
медицинский университет

² Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: a.s.belous@mail.ru

Моделирование L-NAME-индуцированного (внутрибрюшинным введением L-NAME в дозе 25 мг/кг) и гипергомоцистеин-индуцированного дефицита оксида азота с помощью внутрижелудочного введения метионина в дозе 3 г/кг в течение 7 дней у крыс приводило к развитию эндотелиальной дисфункции. В условиях этих моделей были выявлены выраженные эндотелиопротективные и кардиопротективные свойства препарата импаза.

Ключевые слова: импаза, эндотелий, оксид азота, метионин, L-Name.

Введение. Одним из ведущих патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистого континуума является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [2, 4]. В настоящее время приобретает особый интерес изучение потенцированных (приготовленных по гомеопатической технологии) антител к эндотелиальной NO-синтазе (eNOS), содержащихся в препарате «Импаза», для коррекции эндотелиальной дисфункции. Фирма ООО НПФ «Материя Медика Холдинг» позиционирует препарат «Импаза» как средство коррекции эректильной дисфункции. В то же время, мы предполагаем, что гомеопатически потенцированные антитела к eNOS могут быть эффективны при всех патологических состояниях сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией.

Целью настоящего исследования явилось изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов препарата импаза на моделях L-NAME-индуцированного и гипергомоцистеин-индуцированного дефицита оксида азота.

Методика исследования. Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции осуществляли внутрибрюшинным введением N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг белым крысам-самцам линии Wistar, массой 250-300 г, в течение 7 дней [1].

Для моделирования гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции готовили раствор для внутрижелудочного введения метионина *ex tempore* с помощью солюбилизатора ТВИН-80 и 1% крахмального раствора, раствор с метионином (ООО «Полисинтез», г. Белгород) вводили ежедневно, 1 раз в сутки, внутрижелудочно, в дозе 3 г/кг, в течение 7 дней. В качестве сравнения была выделена дополнительная группа с введением 10% раствора ТВИН-80 в дозе 1 мл/кг ежедневно, 1 раз в сутки, в течение 7 дней, внутрижелудочно.

Фармакологическую коррекцию дефицита оксида азота осуществляли добавлением животным в поилки сверхмалых доз афинно очищенных антител к эндотелиальной NO-синтазе (импаза Материя-Медика, Россия) – из расчёта 1 таблетка на 100 мл воды со свободным доступом к питью, с учётом выпитой жидкости (20±3 мл в среднем на одно животное) [1].

В эксперименте были выделены следующие группы животных: 1) интактные самцы (вводили дистиллированную воду), 2) контрольная группа №1 (моделирование дефицита оксида азота внутрибрюшинным введением L-NAME в дозе 25 мг/кг в течение 7 дней), 3) L-NAME + импаза (коррекция L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции препаратом импаза), 4) внутрижелудочное введение 10% раствора



ТВИН-80 в дозе 1 мл/кг, 5) контрольная группа №2 (внутрижелудочное введение метионина в дозе 3 г/кг в течение 7 дней), 6) метионин + импаза (коррекция гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции препаратом импаза в течение 7 дней). Каждая группа состояла из 10 животных.

На 8-й день эксперимента под наркозом (этаминал натрия 50 мг/кг) на первом этапе исследования вводили катетер в левую сонную артерию и регистрировали систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений. На втором этапе исследования вводили иглу в полость левого желудочка через верхушку сердца для регистрации максимальной скорости сокращения (+dp/dt) и расслабления (-dp/dt). Измерения производились и обрабатывались посредством TSD104A и аппаратно-программного комплекса MP100 производства Biopac System, Inc., США.

Для изучения реактивности сосудистого русла при моделировании дефицита оксида азота регистрировали артериальное давление при эндотелийнезависимой и эндотелийзависимой вазодилатации. Эндотелийнезависимая вазодилатация осуществлялась посредством болюсного введения нитропруссиды (НП) натрия (30 мкг/кг) в правую бедренную артерию [2], эндотелийзависимая – введением ацетилхолина (АХ) (40 мкг/кг) [8]. Далее высчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) по формуле: $KЭД = SAД\ NP / SAД\ AX$, где SAД НП – площадь треугольника над кривой восстановления АД, причём точками меньшего катета являются точка максимального падения АД и точка выхода уровня АД на плато при проведении функциональной пробы с введением нитропруссиды, SAД АХ – площадь треугольника над кривой восстановления АД при проведении пробы с ацетилхолином, причём за меньший из катетов принимают разность между точкой окончания брадикардического кардиального компонента и точкой восстановления АД. Этот показатель отражает изменение реактивности сосудистого русла при моделировании дефицита оксида азота и позволяет оценить степень коррекции эндотелиальной дисфункции [6, 7]. Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы: проба на адренореактивность (внутривенное введение адреналина гидрохлорида 1×10^5 моль/л, в дозе 0,1 мл/100 г) [4], нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 с).

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$. Статистические расчёты проводились с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

Результаты исследования. В группе с моделированием L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции выявлено развитие артериальной гипертензии. Ежедневное введение метионина по обозначенной схеме не вызывало достоверных изменений артериального давления. В группах животных, получавших импазу, не выявлено снижения показателей исходных значений АД (табл. 1).

Обработка полученных экспериментальных данных при проведении функциональных проб позволила установить, что внутрижелудочное введение 10% раствора ТВИН-80 в дозе 1 мл/кг не вызывает повышения КЭД.

В контрольных группах происходило увеличение соотношения эндотелийнезависимой к эндотелийзависимой вазодилатации, при этом КЭД составлял $5,4 \pm 0,6$ при введении L-NAME 25 мг/кг (контроль №1), $3,3 \pm 0,3$ в группе с гипергомоцистеин-индуцированным состоянием (контроль 2). В то время как у интактных крыс-самцов он составил $1,1 \pm 0,1$. В группах животных, получавших импазу, КЭД приближался к значениям групп интактных животных и составил $2,1 \pm 0,2$ (L-NAME + импаза) и $1,4 \pm 0,1$ (метионин + импаза) соответственно (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о коррекции эндотелиальной дисфункции препаратом импаза на двух моделях дефицита оксида азота при отсутствии существенного влияния на развитие артериальной гипертензии.



Таблица 1

Показатели артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции при моделировании и коррекции L-NAME- и гипергомоцистеин-индуцированного дефицита оксида азота

| Группы животных | САД, мм рт.ст. | ДАД, мм рт.ст. | КЭД, у.е. |
|---|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| Интактные | 137,7 ± 3,7 | 101,9 ± 4,3 | 1,1 ± 0,1 |
| Получавшие L-NAME (25 мг/кг) 7 дней. (контроль №1) | 190,3 ± 6,7 ^н | 145,0 ± 3,9 ^н | 5,4 ± 0,6 ^н |
| Получавшие L-NAME + импаза | 184,3 ± 7,0 ^н | 136,7 ± 6,5 ^н | 2,1 ± 0,2 ^к |
| 10 % ТВИН 80 1мл/кг | 129,2 ± 4,3 | 82,4 ± 5,9 ^н | 0,9 ± 0,2 ^к |
| Метионин 3 г/кг 1 раз/сутки в течение 7 дней (контроль – 2) | 118,9 ± 10,1 ^н | 76,6 ± 7,2 ^н | 3,3 ± 0,3 [*] |
| Метионин 3 г/кг 1 раз/сутки в течение 7 дней + импаза | 160,8 ± 5,1 ^{нк} | 111,5 ± 4,5 ^{нк} | 1,4 ± 0,1 ^к |

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ^н – достоверное различие с группой интактных животных (p < 0,05); ^к – достоверное различие с контрольной группой (p < 0,05).

В контрольных группах животных при проведении пробы на адренореактивность левожелудочковое давление (ЛЖД) оказалось значительно выше 247,3 ± 4,8 мм рт.ст. – контроль №1, 238,1 ± 8,2 мм рт.ст. – контроль №2, чем в группе интактных животных 199,2 ± 8,3 мм рт.ст.

Внутрижелудочное введение 10% раствора ТВИН-80 в дозе 1 мл/кг не вызывало повышения ЛЖД при проведении пробы на адренореактивность (189,7 ± 9,1 мм рт.ст.).

Препарат импаза при проведении данной пробы снижал систолическое левожелудочковое давление до 211,1 ± 10,2 и 208,3 ± 12,4 мм рт.ст. в группах №3 и №6 соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Влияние препарата импаза на функциональные возможности миокарда при проведении нагрузочных тестов при моделировании и коррекции L-NAME- и гипергомоцистеин-индуцированного дефицита оксида азота (M ± m, n = 10)

| Группа животных | Адренореактивность (мм рт.ст.) | Исчерпание миокардиального резерва (%) |
|--|--------------------------------|--|
| Интактные | 199,2 ± 8,3 | 83,6 % |
| Получавшие L-NAME (25 мг/кг) 7 дней. (контроль №1) | 247,3 ± 4,8 ^н | 66,0 % ^н |
| Получавшие L-NAME + импаза | 211,1 ± 10,2 ^к | 82,9 % ^к |
| 10 % ТВИН 80 1мл/кг | 189,7 ± 9,1 ^к | 85,4 % ^к |
| Метионин 3 г/кг 1 раз/сутки в течение 7 дней. (контроль – 2) | 238,1 ± 8,2 ^н | 69,8 % ^н |
| Метионин 3 г/кг 1 раз/сутки в течение 7 дней + импаза | 208,3 ± 12,4 ^к | 85,8 % ^к |

Примечание: ^н – достоверное различие с группой интактных животных (p < 0,05); ^к – достоверное различие с контрольной группой (p < 0,05).

В пробе на нагрузку сопротивлением рассчитывался показатель истощения миокардиального резерва, равный отношению прироста систолического левожелудочкового давления на 5 с пережатия аорты к приросту систолического левожелудочкового давления на 25 с, выраженный в процентах.



В группе интактных животных этот показатель составил 83,6 %, в контрольных группах (группы №2 и №5) 66,0 % и 69,8%. У животных, получавших препарат импаза (группы №3 и №6), данный показатель достоверно отличался от контрольных групп и был близок к значениям у интактных животных – 82,9 % и 85,8% соответственно.

Таким образом, результаты исследования функционального состояния миокарда при проведении нагрузочных проб выявили отчетливое кардиопротективное действие препарата импаза как при моделировании L-NAME-индуцированной так и при гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции, проявляющееся в снижении адренореактивности, предотвращении падения систолического левожелудочкового давления при проведении пробы на нагрузку сопротивлением по сравнению с контрольными животными.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать данный препарат к широкому клиническому изучению у мужчин.

Литература

1. Белоус, А. С. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции / А.С. Белоус, М.В. Покровский, В.И. Кочкаров и др. // Russian Journal of Immunology (Official Journal of Russian Society of Immunology): материалы Рос. науч.-практ. конф. «Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия». – Курск, 2006. – С. 59-63.
2. Галаган, М. Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо-и эндогенных источников / М.Е. Галаган, А.В.Широколова, А.Ф. Ванин // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 67-70.
3. Затейщикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А.Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 9. – С. 68-80.
4. Зодионченко, В. С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Зодионченко, Т.В.Адашева, А.П. Сандомирская // Рус. мед. журн. – 2002. – №1. – С. 11-15.
5. Минушкина, Л. О. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при гипертензии / Л.О.Минушкина, Д.А.Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 68-76.
6. Покровский, М. В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В.Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г.Покровская и др. // Кубанский научно-медицинский вестник. – 2006. – №10. – С.72-77.
7. Покровский, М. В. Способ оценки эндотелиальной дисфункции Пат. 2301015 Российская Федерация, МПК7 А61В 5/02. / заявители и патентообладатели Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. – № 2005113243/14; заявл. 04.05.2005; опубл. 20.06.07, Бюл. № 17. – 7 с.: ил.
8. Laursen, J. B., Rajagopalan S., Galis Z. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension/ J. B. Laursen, S. Rajagopalan, Z.Galis // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 588-593.

THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF ENDOTHELIO- AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF IMPAZA ON L-NAME – INDUCED AND HYPERHOMOCYSTEINE – INDUCED MODELS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

**A.S. Belous¹, A.A. Arustamova²
M.V. Pokrovsky¹
S.A. Cepeleva¹, V.I. Yakushev¹
V.A. Ruzhenkov², M.V. Korokin¹**

¹ *Kursk State Medical University*

² *Belgorod National Research University*

e-mail: a.s.belous@mail.ru

Modeling of L-NAME-induced (intra-abdominal introduction of L-NAME in a dose of 25 mg/kg) and the hyperhomocysteine -induced deficiency of nitrogen oxide II by means of intragastric introduction of methionine in a dose of 3 g/kg within 7 days on rats led to development of endothelial dysfunction. In the conditions of these models have been revealed expressed endothelio- and cardioprotective properties of a preparation impaza.

Key words: impaza, endothelium, nitrogen oxide II, methionine, L-Name.



УДК 615.32

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЛОДОВ МОЖЖЕВЕЛЬНИКА ДЛИННОХВОЙНОГО

Д.И. Писарев
О.О. Новиков
О.С. Воронкова
В.А. Руженков

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

Изучена острая токсичность и диуретическая активность плодов можжевельника длиннохвойного. Установлено, что экстракт можжевельника длиннохвойного относится к 4 классу токсичности. Диуретическая активность экстракта плодов можжевельника длиннохвойного сопоставима с активностью настоя плодов можжевельника.

Ключевые слова: можжевельник длиннохвойный, можжевельник обыкновенный, острая токсичность, диуретическая активность.

Введение. В настоящее время в отечественной научной медицине практическое применение находит можжевельник обыкновенный – *J. communis* L., его плоды (шишкоягоды) включены в ГФ XI издания в качестве диуретического средства. Использование плодов других видов можжевельников не предусмотрено документацией [2].

Биологическая активность шишкоягод *J. communis* L. в значительной мере обусловлена эфирным маслом, которое в основном и определяет диуретический, желчегонный, антимикробный и отхаркивающий эффекты растения. Выделяясь через почки, эфирное масло умеренно раздражает их, оказывая диуретическое действие, и одновременно дезинфицирует мочевыводящие пути. Кроме того, оно усиливает секрецию бронхиальных желёз, тем самым, способствуя разжижению секрета, а также облегчает эвакуацию желчи из желчного пузыря [5, 13].

В опытах на животных было установлено, что мочегонный эффект после приёма плодов в виде отвара наступает примерно через 4 часа и длится также около 4 часов, причём процесс выделения мочи сопровождается повышенной секрецией ионов натрия и хлора. Мочегонное действие эфирного масла обусловлено наличием в его составе терпинеола, который усиливает фильтрацию в почечных клубочках и тормозит обратную резорбцию ионов натрия и хлора в извитых канальцах почек. По последним научным данным, мочегонное действие плодов объясняется не только воздействием эфирного масла, но и комплексом полифенолов [5, 13].

Плоды используются самостоятельно в виде водного настоя, в сочетании с калия ацетатом, а также входят в состав некоторых мочегонных сборов и прописи М.Н. Здренко, применяемой при папилломатозе мочевого пузыря и анацидном гастрите. Шишкоягоды *J. communis* L. назначают в качестве мочегонного средства при отеках сердечного происхождения, асцитах, нарушениях солевого обмена, хроническом пиелонефрите, циститах, мочекаменной болезни без признаков почечной недостаточности; при заболеваниях легких, сопровождающихся отделением гнойной мокроты (бронхоэктатическая болезнь, абсцесс легких, хроническая пневмония), выпотном плеврите, а также при воспалительных заболеваниях ротоглотки в виде полосканий. Мочегонные свойства можжевельника позволяют его использовать также при черепно-мозговых травмах, ишемических инсультах, то есть при необходимости дегидратации тканей мозга, снижения повышенного давления в желудочках мозга. Особое внимание уделяется применению можжевельника при рассеянном склерозе с сопутствующей ему гипотензией, нарушениях менструального цикла, иммунодепрессиях, полинейропатиях с ортостатическими коллапсами [8].

На Кавказе произрастает очень близкий в систематическом отношении вид – можжевельник длиннохвойный – *Juniperus oblonga* Vieb. Здесь это растение широко распространено и образует обширные заросли.

J. oblonga Vieb. в официальной медицине в настоящее время не применяется по причине недостаточной химической и фармакологической изученности, но использу-



ется в народной медицине на Кавказе, аналогично можжевельнику обыкновенному. Плоды проявляют сильное мочегонное действие, а также используются как противогрибковое средство [1, 3, 4, 6, 7, 10].

Целью настоящего исследования явилось фармакологическое изучение плодов можжевельника длиннохвойного для доказательства возможности использования их наряду с официальным видом.

Для реализации поставленной цели поставлены задачи исследования:

1. Определить острую токсичность экстракта и настоя шишкоягод можжевельника длиннохвойного.
2. Определить диуретическую активность вышеперечисленных лекарственных форм.

Для фармакологических испытаний взяты экстракт плодов можжевельника жидкий и водный настой плодов можжевельника длиннохвойного (1:10). В качестве препарата сравнения использован настой плодов можжевельника обыкновенного.

Изучение острой токсичности проводили в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, утвержденным Министерством здравоохранения РФ [12].

При введении настоя выявили, что гибели животных не наблюдалось в течение первых 24 часов. Заметных отклонений при применении настоя плодов можжевельника по сравнению с контрольными группами животных не выявлено. У животных после введения исследуемого настоя из плодов можжевельника и 0,9% раствора натрия хлорида наблюдалось угнетение двигательной активности, которое восстанавливалось через 30-60 мин (табл. 1).

На вторые сутки наблюдения у животных экспериментальных групп не было заметных отклонений по всем показателям в сравнении с контрольной группой.

Таблица 1

Определение острой токсичности настоя плодов можжевельника длиннохвойного

| Препарат | Доза (мл/кг) | Общее число животных, шт. | Число павших животных, шт. | Z, шт. | D, мл | dZ |
|-----------------------------|--------------|---------------------------|----------------------------|--------|-------|----|
| Настой плодов можжевельника | 25 | 6 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| | 20 | 6 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| | 15 | 6 | 0 | 0 | 5 | 0 |

$$\Sigma (dZ) = 0$$

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\Sigma(dZ)}{m_1},$$

где Z – показатель разницы между количеством погибших животных при использовании двух соседних доз, шт.;

D – показатель разницы между количеством двух соседних доз, мл.

$$LD_{50} > 25 \text{ мг/кг}$$

После введения экстракта в течение первых 24 часов были выявлены достоверные отклонения по отношению к контрольной группе животных: двигательная активность животных угнетена, отсутствовала реакция на раздражение, скелетная мускулатура расслаблена, дыхание угнетено, координация движений нарушена, потребление корма и воды снижено, консистенция фекальных масс жидкая, частота мочеиспусканий значительно повышена, окраска мочи без изменений. На вторые сутки наблюдения у животных экспериментальных групп не было заметных отклонений по всем показателям в сравнении с контрольной группой (табл. 2).



Таблица 2

Определение острой токсичности экстракта плодов можжевельника жидкого (1:1)

| Препарат | Доза (мл/кг) | Общее число животных, шт. | Число павших животных, шт. | Z, шт. | D, мл | Zd |
|--|--------------|---------------------------|----------------------------|--------|-------|----|
| Экстракт плодов можжевельника жидкий (1:1) | 25 | 6 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| | 20 | 6 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| | 15 | 6 | 0 | 0 | 5 | 0 |

$$\Sigma (dZ) = 0$$

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\Sigma (dZ)}{m_1},$$

где Z – показатель разницы между количеством погибших животных при использовании двух соседних доз, шт.;

D – показатель разницы между количеством двух соседних доз, мл.

$$LD_{50} > 25 \text{ мг/кг}$$

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что согласно табуляции классов токсичности [12] настоек и экстракт плодов можжевельника относится к 4 классу токсичности – вещества малоопасные.

Диуретическая активность экстракта плодов можжевельника и настоя плодов можжевельника длиннохвойного изучалась при однократном внутрижелудочном введении животным, в качестве препарата сравнения использован настой плодов можжевельника обыкновенного [11]. Настой вводили в объеме 4 мл на 1 кг массы тела животного. Изучаемая доза была выбрана не случайно и зависела от среднесуточной дозы, предлагаемой для применения у человека. Расчет показал, что среднесуточная доза настоя плодов можжевельника для человека может составлять 15 мл 3 раза в день. Исходя из предлагаемой (рекомендуемой для расчетов) средней массы тела человека 70 кг, получаем следующее – на 1 кг массы тела приходится 0,6 мл. При переносе данных по дозам лекарственных средств с организма человека на организм лабораторных животных увеличили дозу в 5,9 раз. Таким образом, изучаемый объем настоя плодов можжевельника составил 4 мл на 1 кг массы тела животного. Экстракт жидкий вводили животным в объеме 8 капель на 1 кг массы тела животного. Вводимая доза зависела от среднесуточной дозы, предлагаемой для применения у человека. В результате расчета установили, что среднесуточная доза экстракта плодов можжевельника для человека может составлять 30 капель 3 раза в день, следовательно, на 1 кг массы тела приходится 1-2 капли, исходя из предлагаемой (рекомендуемой для расчетов) средней массы тела человека. Вводимую дозу препарата также увеличивали в 5,9 раз. Таким образом, вводимый объем экстракта жидкого составил 8 капель на 1 кг массы тела животного. Полученные в результате экспериментов данные обрабатывали статистически (табл. 3) [9].

Таблица 3

Оценка диуретической активности экстракта плодов можжевельника жидкого, настоя плодов можжевельника обыкновенного и плодов можжевельника длиннохвойного, (M+m)

| Вариант опыта | Количество мочи, мл |
|--|---------------------|
| Контроль (физ. раствор) | 2,57±0,23 |
| Настой плодов м. обыкновенного | 4,11±0,7* |
| Настой плодов м. длиннохвойного | 4,28±0,3** |
| Экстракт плодов можжевельника жидкий (1:1) | 7,53±0,25* |

Примечание: * – p<0.05 по сравнению с контролем;

** – достоверно относительно настоя можжевельника.

Применение настоя и экстракта плодов можжевельника увеличивало диурез относительно физиологического раствора.

Таким образом, диуретическое действие настоев плодов можжевельника длиннохвойного и можжевельника обыкновенного оказалось сопоставимым, а активность экстракта плодов значительно превышала активность настоев (рисунок).

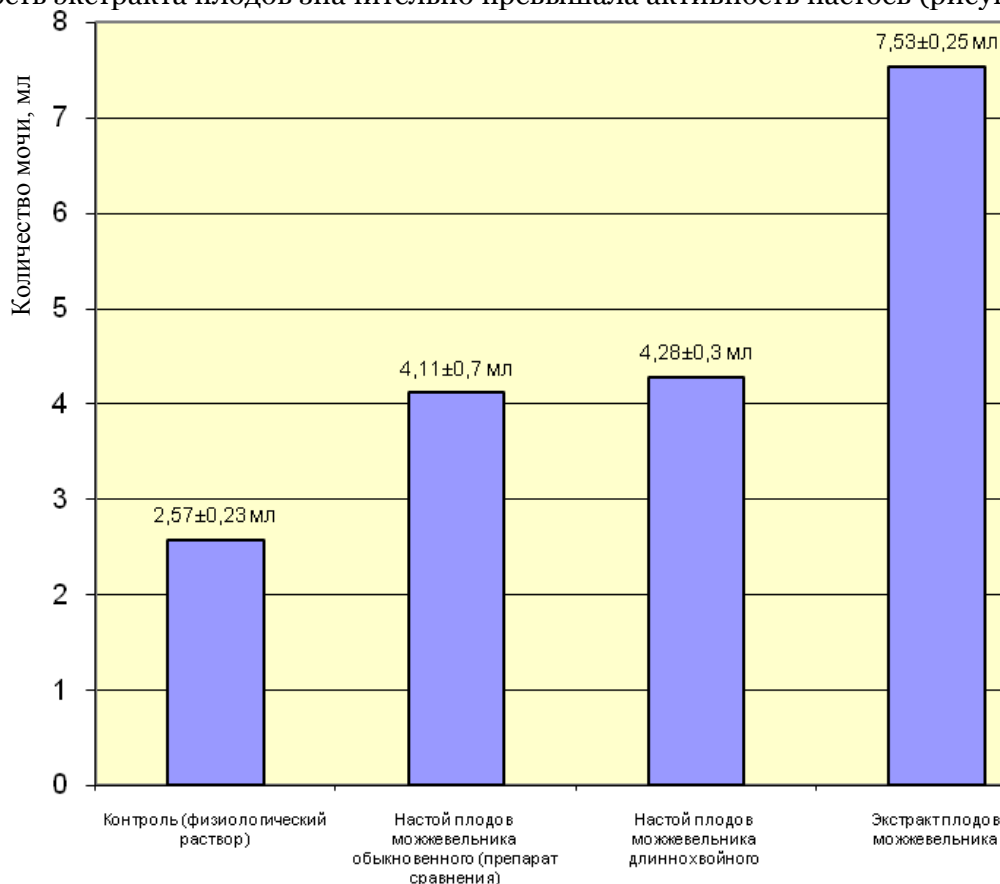


Рис. Оценка диуретической активности экстракта плодов можжевельника жидкого и настоя плодов можжевельника длиннохвойного

Выводы. Таким образом, в результате исследований установлено, что экстракт и настой плодов можжевельника длиннохвойного относятся к препаратам 4 группы токсичности, то есть малоопасным. Изучение диуретического действия настоя плодов можжевельника длиннохвойного показало сопоставимость с настоем плодов можжевельника обыкновенного. Активность экстракта оказалась значительно выше таковой у настоев, что позволяет рекомендовать его для дальнейших клинических испытаний в качестве диуретического средства.

Литература

1. Алексеев, Б. Д. Заготовка и применение лекарственных растений Кабарды / Б.Д. Алексеев. – Нальчик: Кабард. гос. изд-во, 1952. – 103 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё. / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1991. – 397 с.
3. Гроссгейм, А. А. Растительные богатства Кавказа / А.А. Гроссгейм. – М.: Советская наука, 1952. – 632 с.
4. Дикорастущие полезные растения России / Отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.
5. Корсун, В. Ф. Можжевельник исцеляющий и омолаживающий / В.Ф. Корсун, В.К. Викторов. – СПб.: ДИЛЯ, 2001. – 192 с.
6. Лекарственная флора Кавказа / Шретер А.И. [и др.]. – М.: Медицина, 1979. – 368 с.
7. Лекарственные растения Северной Осетии / Б.Д. Алексеев [и др.] – Орджоникидзе: Кн. изд-во, 1953. – 84 с.



8. Лекарственные свойства пряностей / О.Д. Барнаулов [и др.]. – СПб.: Изд-во фонда русской поэзии. 2001. – 240 с.
9. Румшиский, Л. З. Математическая обработка результатов эксперимента / Л.З. Румшиский. – М.: Наука, 1971. – 192 с.
10. Середин, Р. М. Лекарственные растения (распознавание, распространение, заготовка, химический состав и медицинское применение) / Р.М. Середин, С.Д. Соколов. – Ставрополь: Кн. изд-во, 1965. – 176 с.
11. Сернов, Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.
12. Сидоров, К. К. Методы определения острой токсичности и опасности химических веществ. Токсикология / К.К. Сидоров – М.: Медицина, 1970. – 171 с.
13. Соколов, С. Я. Фитотерапия и фитофармакология: рук. для врачей / С.Я. Соколов – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 976 с.

STUDY OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF FRUITS OF *JUNIPERUS OBLONGA BIEB*

O.S. Voronkova

D.I. Pisarev

O.O. Novikov

V.A. Ruzhenkov

Belgorod National Research University

e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

Acute toxicity and diuretic activity of fruits of *Juniperus oblonga Bieb.* were studied. It was found, that extract of *Juniperus oblonga Bieb.* belongs to the toxicity class 4. Diuretic activity of *Juniperus oblonga Bieb* fruits' extract is comparable to activity of the fruits of *Juniperus communis L.*

Key words: *Juniperus oblonga Bieb.*, *Juniperus communis L.*, acute toxicity, diuretic activity



УДК 615.22-008.331.1

ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА ЭТОКСИДОЛ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА

Н.В. Стабровская¹**В.А. Рагулина¹, М.В. Корокин¹****М.В. Покровский², Т.Г. Покровская²****О.С. Гудырев¹, И.М. Колесник¹**¹ Курский государственный
медицинский университет² Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: wanda.kahovsky@gmail.com

Проведено исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов препарата «Этоксидол» (ВНЦ БАВ Московская обл., Старая Купавна, Россия) при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота. Обнаружено, что «Этоксидол» в дозе 25 мг/кг в равной степени предотвращает развитие L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции, повышение адренореактивности и снижение миокардиального резерва в эксперименте.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, этоксидол, L-NAME, антиоксиданты.

Клетки эндотелия представляют собой самый первый барьер между циркулирующей кровью и тканями, регулирующий проникновение жидкости и растворенных в ней веществ, макромолекул, клеточных элементов и лекарств из крови в прилежащую ткань. В настоящее время известно, что эндотелий контролирует сосудистый тонус, рост гладкомышечных клеток, тромбообразование, фибринолиз и многие другие процессы. Установлено, что эндотелий регулирует сосудистый тонус через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов и модулирует сократительную активность гладкомышечных клеток. К эндотелиальным факторам дилатации относятся: фактор гиперполяризации эндотелия, простаглицлин I₂ (PGI₂), монооксид азота (NO), натрий-уретический пептид С типа, адреномедулин. К факторам констрикции – эндотелин, тромбосан А₂, простагландин F_{2a}, эндопероксиды и другие. Выстилая сосудистое русло изнутри, эндотелиальные клетки представляют мишень для воздействия гемодинамических, биохимических и иммунных факторов циркулирующей крови. В условиях физиологической нормы эндотелиальные клетки обеспечивают адаптацию сосудов к перечисленным факторам. Однако в условиях патологии функция эндотелиальных клеток нарушается, приводя к прогрессированию сосудистой патологии [3, 15, 17].

В последние годы публикуется много экспериментальных и клинических работ, посвященных роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и другие).

В основе эндотелиальной дисфункции лежит ряд механизмов, одним из которых является дисбаланс выработки NO на фоне повышенной продукции реактивных форм кислорода. Один из механизмов состоит в том, что оксидативный стресс инактивирует NO. На развитие ЭД влияет уменьшение биодоступности NO (в результате снижения выработки или повышенной инактивации). В основе модуляции эндотелиальной дисфункции лежит баланс между NO и активными формами кислорода (АФК) [3, 4, 16].

Все описанные нарушения могут серьезно или полностью дезорганизовать функционирование клеток и организма в целом, утяжелить или даже вызвать серьезные болезни и привести к смерти или наследственной патологии.

Экспериментальные работы по моделированию артериальной гипертензии у животных показали, что увеличение активных форм кислорода приводит к эндотелиальной дисфункции, которая подтверждается улучшением эндотелийзависимой релаксации при применении антиоксидантов. Развитие эндотелиальной дисфункции при избыточном образовании активных форм кислорода подтверждено на экспериментальных моделях сахарного диабета 2-го типа и хронической почечной недостаточности у животных [10].

Целью настоящего исследования является изучение влияния нового производного 3-гидроксипиридонов на коррекцию экспериментальной эндотелиальной дисфункции. Ярким представителем данной группы лекарственных средств является 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат, выпускаемый под коммерческими названиями «мексидол» и «мексикор» [6, 7, 8]. В то же время среди различных солей 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина имеются вещества, не уступающие, а иногда превосходящие янтарнокислую соль по своей фармакологической активности. Одним из таких соединений является яблочнокислая соль 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина, запатентованная под названием «этоксидол» (ВНЦ БАВ, Московская обл., Старая Купавна). Исследованию коррекции эндотелиальной дисфункции и посвящена настоящая работа.

Материалы и методы исследования. Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 180-200г. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривенно ежедневно в дозе 25 мг/кг/сут. в течение 7 суток. «Этоксидол» (ВНЦ БАВ Московская обл., Старая Купавна, Россия) вводили внутривенно в дозе 25 мг/кг в течение 7 суток в утренние часы. На 7 день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фар-макологических агентов осуществляли в правую бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) – измеряют непрерывно посредством датчика и компьютерной программы «Віорас». Функциональные пробы: эндотелий зависимая вазодилатация (ЭЗВД) [15], внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г массы тела животного, а также изменения параметров гемодинамики в ответ на внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г массы тела животного (ЭНВД) [2].

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных, находящихся на управляемом дыхании, катетеризировали полость левого желудочка и проводили нагрузочные пробы в представленной последовательности:

1. Проба на адренореактивность (внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, (из расчета 0,1 мл на 100 г). При проведении данной пробы проводилась оценка максимального подъема левожелудочкового давления (ЛЖД) в ответ на введение адреналина.

2. Нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 с. После проведения данной пробы рассчитывался показатель истощения миокардиального резерва (выраженный в процентах), равный отношению прироста ЛЖД на 5 секунде пережатия аорты к приросту ЛЖД на 25 секунде пережатия аорты.

3. 3-минутная гипоксия посредством выключения аппарата искусственной вентиляции легких с последующей реоксигенацией.

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), представляющему собой отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП (ЭНВД) к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ (ЭЗВД) [5].

Результаты подвергали статистической обработке путем расчета средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической ($\pm m$).

Достоверность различий между средними определяли по непарному t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследования эндотелиопротективного действия препарата в опытах на крысах. Согласно дизайну исследования в контрольной группе животных эндотелиальную дисфункцию моделировали ежедневным в течение 7 суток внутривенным введением L-NAME в дозе 25 мг/кг. «Этоксидол» (ВНЦ БАВ Московская обл., Старая Купавна, Россия) вводили внутривенно в дозе 25 мг/кг в течение 7 суток в утренние часы.

По протоколу на восьмые сутки наркотизированное животное брали в эксперимент.



Одновременное введение L-NAME и этоксилола привело к оптимальному снижению показателей исходных значений АД, так как исходные цифры АД были ниже: САД – 156,5±8,6, ДАД – 114,7±12,2 мм рт. ст. Также отмечалось потенцирование снижения показателей артериального давления в ответ на введение АХ (табл. 1).

Таблица 1

Влияние препарата «Этоксидол» на показатели гемодинамики при моделировании L-NAME (25 мг/кг внутривенно однократно в течение 7 дней)-индуцированного дефицита оксида азота (M±m в абсолютных значениях, n=10)

| Группы животных | Функциональные пробы | САД, мм рт. ст. | ДАД, мм рт. ст. | ЧСС, уд. в мин. |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Интактные | Исходные | 137,7 ± 3,7 | 101,9 ± 4,3 | 420,0 ± 9,0 |
| | ЭЗВ с АХ | 84,3 ± 4,5 | 38,7 ± 2,8 | 416,0 ± 14,0 |
| | ЭНЗВ с НП | 83,0 ± 3,7 | 42,1 ± 4,4 | 415,0 ± 10,0 |
| Получавшие L-NAME (25 мг/кг) | Исходные | 190,3 ± 6,7* | 145,0 ± 3,9* | 428,0 ± 11 |
| | ЭЗВ с АХ | 110,6 ± 5,2* | 82,8 ± 6,6* | 426,0 ± 14,0 |
| | ЭНЗВ с НП | 88,7 ± 4,7 | 50,8 ± 4,2 | 426,0 ± 13,0 |
| L-NAME(25 мг/кг)+этоксидол (25 мг/кг) | Исходные | 156,5 ± 8,6** | 114,7 ± 12,2** | 350,0 ± 16,2 |
| | ЭЗВ с А,Х | 94,0 ± 6,4* * | 55,0 ± 4,9** | 322,0 ± 12,8 |
| | ЭНЗВ с НП | 103,8 ± 6,7 | 51,8 ± 4,8 | 355,9 ± 14,9 |

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с группой интактных;

** – p<0,05 в сравнении с группой животных, получавших L-NAME.

Коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД). В табл. 2 представлены результаты функциональных проб на эндотелийзависимое (внутривенное введение ацетилхолина в дозе 40 мкг/кг) и эндотелийнезависимое (внутривенное введение раствора нитропруссид натрия в дозе 30 мкг/кг) расслабление сосудов у животных с L-NAME-индуцированной патологией на лечения исследуемым препаратом с последующим расчетом КЭД. Обнаружено, что препарат «Этоксидол» в дозе 25 мг/кг снижал КЭД до 2,3±0,2, тогда как в группе животных, получавших L-NAME коэффициент составил 5,4±0,6 (табл.2).

Таблица 2

Влияние препарата «Этоксидол» на коэффициент эндотелиальной дисфункции при моделировании L-NAME (25 мг/кг внутривенно, однократно в течение 7 дней)-индуцированного дефицита оксида азота (M±m в абсолютных значениях, n=10)

| Группы животных | Функциональные пробы | Прирост падения сосудистой реакции по СрАД (мм рт. ст.) | Время сосудистой реакции (с) | Площадь сосудистой реакции (усл. ед) | Отношение площадей сосудистой реакции АХ к НП |
|----------------------------|----------------------|---|------------------------------|--------------------------------------|---|
| Интактные | АХ | 59,9±2,9 | 42,2±0,8 | 1268,0±74,8 | 1,1±0,1 |
| | НП | 61,0±3,0 | 45,1±1,0 | 1375,3±93,7 | |
| L-NAME | АХ | 68,0±4,1 | 20,0±1,4 | 695,3±87,6* | 5,4±0,6* |
| | НП | 98,0±2,0 | 67,4±1,4 | 3322,7±116,7* | |
| L-NAME +этоксидол 25 мг/кг | АХ | 68,0±4,9 | 49,2±4,3** | 1560,8±330,1** | 2,3±0,2** |
| | НП | 69,2±4,1 | 93,5±8,1** | 3363,9±454,1** | |

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с группой интактных;

** – p<0,05 в сравнении с группой животных, получавших L-NAME.



Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективном снижении КЭД под влиянием исследуемого препарата у животных с моделированием L-NAME-индуцированной артериальной гипертензией.

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных с L-NAME-индуцированным дефицитом оксида азота проводились нагрузочные пробы (табл. 3).

Максимальное ЛЖД при проведении пробы на адренореактивность в группе интактных животных составило $199,2 \pm 8,3$ мм рт.ст. Исследуемый препарат в дозе 25 мг/кг предотвращал повышение адренореактивности, вызванное L-NAME-индуцированной патологией, и снижал максимальное ЛЖД в ответ на в/в введение адреналина до $210,3 \pm 4,2$ мм рт. ст.

При проведении пробы на нагрузку сопротивлением этоксидол предотвращал истощение миокардиального резерва. Так, на 25 секунде проведения пробы данный показатель у интактных животных составил 83,6%. В контрольной группе L-NAME – индуцированный дефицит оксида азота – 66,0%. Тогда как результаты у животных, получавших этоксидол в дозе 25 мг/кг, составили 71,4% (табл. 3).

Таблица 3

Влияние препарата «Этоксидол» на функциональные возможности миокарда при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования дефицита оксида азота введением L-NAME в дозе 25 мг/кг внутрибрюшинно (M±m в абсолютных значениях, n=10)

| Группа животных | Адренореактивность (ЛЖД, мм.рт.ст.) | Истощение миокардиального резерва (%) |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Интактные животные | $199,2 \pm 8,3$ | $83,6 \pm 2,1$ |
| L-NAME | $247,3 \pm 4,8^x$ | $66,0 \pm 2,3^x$ |
| L-NAME + «Этоксидол» (25 мг/кг) | $210,3 \pm 4,2^y$ | $71,4 \pm 2,4^y$ |

Примечание: у – в сравнении с группой L-NAME, x – в сравнении с интактными животными.

Кардиопротективные эффекты также наблюдались, но уже на уровне метаболического ацидоза и, следовательно, коррекции редокс-потенциала окислительно-фосфорилированных процессов метаболизма миокарда обнаружены на примере результатов гипоксической пробы. У интактных животных прирост сократимости, выражающийся в увеличении ЛЖД, в ответ на 3-минутную гипоксию по сравнению с исходным ЛЖД, составил $104 \pm 7,4$ мм рт. ст. Вместе с тем, у животных с моделированием блокады NO-синтазы прирост ЛЖД составил лишь $54,7 \pm 4,9$ мм рт. ст. При этом наблюдались полиморфные нарушения ритма и экстрасистолы, в 3 случаях из 13, приведшие к фатальным нарушениям ритма или невыходом животных из гипоксической брадикардии и гипотензии. В группе животных, получавших этоксидол в дозе 25 мг/кг, прирост ЛЖД составил 97,4 мм рт. ст. Этоксидол в дозе 25 мг/кг не только увеличивал амплитуду ЛЖД при реоксигенации, но и полностью предотвращал гибель животных в ответ на 3-минутную гипоксическую пробу.

Заключение. Новое производное 3-гидроксипиридина «Этоксидол» (ВНЦ БАВ Московская обл., Старая Купавна, Россия) проявляет выраженное эндотелиопротективное действие на модели L-NAME индуцированного оксида азота, что выражалось в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов и снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД). Одновременно выявлено кардиопротективное действие нового препарата «Этоксидол», выражающееся в снижении адренореактивности, предотвращении истощения миокардиального резерва и увеличении прироста ЛЖД при реоксигенации.

Таким образом, полученные результаты позволяют констатировать, что исследуемый новый препарат «Этоксидол» является перспективным эндотелио- и кардиопротективным средством и рекомендуется для дальнейших широких клинических исследований.

Литература

1. Артюшкова, Е. Б. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.В. Артюшкова и др. Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 3-4. – С. 73-78; 2009. – № 4. – С. 104-108.



2. Гацура, В. В. Противоишемический и кардиопротективный эффект мексидола / В. В. Гацура, В. В. Пичугин, Л. Н. Сернов и др. // Кардиология. – 1996. – № 1. – С. 59–62.
3. Голиков, А. П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин и др. // Леч. врач. – 2003. – № 4. – С. 70–74.
4. Граник, В. Г. Оксид азота (NO) / В.Г. Граник, Н.Б. Григорьев // Новый путь к поиску лекарств: Монография. – М.: Вузовская книга, 2004. – 360 с.: ил.
5. Корокин, М.В. Изучение эндотелиопротективного и коронарного действия производных 3-оксипиридина/ Корокин М.В., Пашин Е.Н., Бобраков К.Е. и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – Краснодар. – 2009. – № (90). – С. 137-140.
6. Марков, Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система // Успехи физиол. наук. – 2001. – Т. 32, № 3. – С. 49–65.
7. Марков, Х. М. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксид азота: клеточные и молекулярные механизмы // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 3. – С. 2–7.
8. Покровский, М. В. Исследование кардиопротективного действия каптоприла в эксперименте с регистрацией трансмуральной компрессии в очаге ишемии / М. В. Покровский, Д. Е. Скопин, Е. Б. Артюшкова и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. IV Рос. нац. конгр. (8–12 апр. 1997 г.). – М., 1997. – С.102.
9. Покровский, М. В. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции / М. В. Покровский, В. И. Кочкаров, Т. Г. Покровская и др. // Российский журнал иммунологии. – 2006. – Т. 9. – С. 60–61.
10. Репин, А. Н. Оценка кардиопротективного действия эмоксипина при тромболитической реперфузии миокарда // Кардиология. – 1994. – Т. 3, № 34. – С. 4–7.
11. Boger, R. H. Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits – comparison with lovastatin / R. H. Boger, S. M. Bode-Boger, R. P. Brandes et al. // Circulation. – 1997. – № 96. – P. 1282–1290.
12. Suzuki, T. Eicosapentaenoic acid protects endothelial cells against anoikis through restoration of cFLIP / T. Suzuki, K. Fukuo, T. Suhara et al. // Hypertension. – 2003. – № 42. – P. 342–348.
13. Heitzer, T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn, T. Meinertz, T. Munzel // Circulation. – 2001. – № 104. – P. 2673–2678.
14. Stanner, S.A. A review of the epidemiological evidence for the antioxidant hypothesis / Stanner, S.A. et. al. // Public. Health. Nutr. – Vol.7 – P.407–422.
15. Heilzer, T. / Heilzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – № 22. – P. 2638–2646.
16. Herbst, U. / Herbst U., Toborek M., Kaiser S. et al. // J. Cell. Physiol. – 1999. – Vol. 181. – P. 295–303.
18. Somers, M. J. / Somers M. J., Harrison D. J. // Curr. Hypertens. Rep. – 1999. – Vol. 1. – P. 102–108.
19. Taniyama, Y./ Taniyama Y., Griendling K. K. // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – № 6. – P. 1075–1081.
20. Touys, R. M. // Curr. Hypertens. Rep. – 2000. – Vol. 2. – P. 98–105.

ENDOTHELIUM- AND CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF ETOXIDOL AT MODELING L-NAME-INDUCED SHORTAGE OF NITRIC OXIDE

N.V. Stabrovskaya¹
V.A. Ragulina¹, M.V. Korokin¹
M.V. Pokrovskiy², T.G. Pokrovskaya²
O.S. Gudyrev¹, I.M. Kolesnik¹

¹*Kursk State Medical University*

²*Belgorod National Research University*
e-mail: wanda.kahovsky@gmail.com

Endothelial and cardioprotective effects of the drug Etoxidol (VNC BAV Staraya Kupavna, Moscow region) at modeling L-NAME-induced deficiency of nitric oxide were studied.

It was found that "Etoxidol" at dose of 25 mg/kg equally prevents development of L-NAME-induced endothelial dysfunction, increase adrenoreactivity and reduce myocardial reserve in the experiment.

Key words: endothelial dysfunction, Etoxidol, L-NAME, antioxidants.

УДК 615.256.4: 611-018.74

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АВАСТИН НА ВЫРАБОТКУ ЭНДОТЕЛИЕМ ОКСИДА АЗОТА

А.А. Арустамова²**А.С. Белоус¹****М.В. Покровский¹****Т.Г. Покровская¹****В.И. Якушев¹**¹ Курский государственный
медицинский университет² Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: annu_87_@mail.ru

Внутрибрюшинное введение противоопухолевого препарата авастин (бевацизумаб) в дозе 1 мг/кг не вызывало развития эндотелиальной дисфункции у крыс. В эксперименте были выявлены высокоселективные свойства препарата авастин к патологическому ангиогенезу опухоли.

Ключевые слова: авастин, бевацизумаб, эндотелий, оксид азота.

Ангиогенез – образование новых сосудов – крайне важен для роста опухоли. Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) является ключевым медиатором ангиогенеза. Освобождаемый из эндотелия оксид азота (NO) является регулятором функции эндотелия и также медиатором ангиогенеза. Освобождение NO из эндотелия увеличивается после введения VEGF. Роль VEGF в физиологическом ангиогенезе ограничена, что делает его идеальной мишенью для препаратов, созданных для подавления ангиогенеза в опухоли [4, 5].

В клинических исследованиях было показано, что авастин обладает цитостатическим и цитотоксическим эффектом при многих солидных опухолях, что выражалось в регрессии опухоли, замедлении опухолевого роста. Однако наиболее важно то, что использование авастина позволило добиться увеличения общей выживаемости при ряде солидных злокачественных новообразований, при которых еще совсем недавно использовали симптоматическое лечение [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение эндотелиотропных свойств препарата авастин, его влияния на выработку оксида азота (NO) эндотелием нормальных сосудов.

Методика исследования. Для изучения эндотелиотропных свойств препарата авастин (производства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) осуществляли его внутрибрюшинное введение в дозе 1 мг/кг белым крысам-самцам линии Wistar массой 250-300 г в течение 7 дней (в 1, 4 и 7-й день эксперимента). В качестве сравнения в исследовании использовалась также группа интактных животных и группа с моделью дефицита оксида азота (внутрибрюшинное введение N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг в течение 7 дней).

На 8-й день эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводят катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляют в правую бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) измеряют непрерывно посредством датчика TSD104A и аппаратно-программного комплекса MP100 производства Biopac System, Inc., США. Функциональные пробы: эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВ)-внутрибрюшинное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг [6], эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНЗВ) – внутрибрюшинное введение нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг [1].

Далее рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) по формуле: $KЭД = SAД_{НП} / SAД_{АХ}$, где SAД НП – площадь треугольника над кривой восстановления АД, причём точками меньшего катета являются точка максимального паде-



ния АД и точка выхода уровня АД на плато при проведении функциональной пробы с введением нитропруссиды, САД АХ – площадь треугольника над кривой восстановления АД при проведении пробы с ацетилхолином, причём за меньший из катетов принимают разность между точкой окончания брадикардического кардиального компонента и точкой восстановления АД. Этот показатель отражает изменение реактивности сосудистого русла при моделировании дефицита оксида азота и позволяет оценить степень коррекции эндотелиальной дисфункции [2, 3].

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$. Статистические расчёты проводились с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

Результаты исследования. Блокада NO-синтазы при введении L-NAME вызывала развитие выраженной эндотелиальной дисфункции. В контрольной группе (крысы-самцы) на фоне введения L-NAME происходило увеличение соотношения эндотелийнезависимой к эндотелийзависимой вазодилатации, при этом КЭД составлял $5,4 \pm 0,6$, в то время как у интактных крыс он составил $1,1 \pm 0,1$. В группе животных, получавших авастин, КЭД составил $1,2 \pm 0,1$ (таблица).

Таблица

Показатели артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции при введении авастина в сравнительном аспекте с моделью L-NAME индуцированного дефицита оксида азота

| Группы животных | САД, мм рт. ст. | ДАД, мм рт. ст. | КЭД, у. е. |
|---|----------------------|----------------------|--------------------|
| Интактные (крысы-самцы) | $137,7 \pm 3,7^{**}$ | $101,9 \pm 4,3^{**}$ | $1,1 \pm 0,1^{**}$ |
| Получавшие L-NAME (25 мг/кг) 7 дней (крысы-самцы) | $190,3 \pm 6,7^*$ | $145,0 \pm 3,9^*$ | $5,4 \pm 0,6^{*y}$ |
| Получавшие авастин (крысы-самцы) | $165,1 \pm 7,4^{**}$ | $115,1 \pm 6,2^{**}$ | $1,2 \pm 0,1^{**}$ |

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, * – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); ** – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$), ^y – достоверное различие с группой введения авастина ($p < 0,05$).

Проведенные исследования обнаружили, что препарат авастин не блокирует выработку эндотелием оксида азота (NO), следовательно не вызывает развития эндотелиальной дисфункции вне сосудистой системы опухоли.

Результаты исследования открывают перспективы для создания нового препарата, содержащего потенцированные разведения антител к эндотелиальному фактору роста сосудов VEGF.

Литература

1. Галаган, М. Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо-и эндогенных источников/ М.Е.Галаган, А.В.Широколова, А.Ф. Ванин // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 67-70.
2. Патент С 2 2301015 RU А 61 В5/02. Способ оценки эндотелиальной дисфункции / Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. – № 2005113243/14; Заявл. 04.05.2005/17 Изобретения (Заявки и патенты).- 2007.- №17.
3. Покровский, М. В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В.Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г.Покровская и др. // Кубанский научно-медицинский вестник. – 2006. – №10. – С.72-77.
4. Ferrara, N. Role of VEGF in the regulation of angiogenesis / N.Ferrara // Kidney Int. – 1999. – Vol. 56. – P. 794-814.



5. Jain, R. K. Tumor angiogenesis and accessibility: role of vascular endothelial growth factor / R.K. Jain // *Semin Oncol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 3-9.
6. Laursen, J. B. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension / J.B.Laursen, S.Rajagopalan, Z.Galis // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 588-593.
7. Yang, J. C. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer / J.C.Yang, L. Hawort, R.M. Sherry et al. // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – P.427-434.

AN INFLUENCE OF MEDICINE AVASTIN ON ENDOTHELIUM NITROGEN OXIDE PRODUCTION

A.A. Arustamova²

A.S. Belous¹

M.V. Pokrovsky¹

T.G. Pokrovskaya¹

V.I. Yakushev¹

¹ *Kursk State Medical University*

² *Belgorod National Research University*

e-mail: anny_87_@mail.ru

Intra-abdominal introduction of an antineoplastic medicine avastin (bevacizumab) in a dose of 1 mg/kg didn't cause development of endothelial dysfunction on rats. In experiment have been revealed high-selective properties of an avastin to pathological tumor angiogenesis.

Key words: avastin, bevacizumab, endothelium, nitrogen oxide II.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МЕНЕДЖМЕНТ

УДК 615.454.2:615.276

РАЗРАБОТКА СУППОЗИТОРИЕВ С БУТАДИОНОМ И КИСЛОТОЙ МЕФЕНАМОВОЙ

Т.В. Орлова¹
Т.А. Панкрушева¹
А.В. Нестерова¹
Е.Т. Жиликова²
О.Е. Лебедева²
М.Ю. Новикова²

*¹Курский государственный
медицинский университет*

*²Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: tam-orlova@yandex.ru

Статья содержит результаты выбора оптимальных основ для производства суппозиториях бутадииона и кислоты мефенамовой на основе изучения физико-химических показателей качества (температуры плавления, времени полной деформации суппозитория, значения рН водной вытяжки, дисперсности активных субстанций) и динамики высвобождения лекарственных веществ. В работе описана УФ-спектрофотометрическая методика идентификации и количественного определения бутадииона и кислоты мефенамовой в суппозиториях, характеризующаяся достаточной точностью, надежностью и воспроизводимостью.

Ключевые слова: суппозитории, бутадиион, кислота мефенамвая, биофармацевтическое исследование, поверхностно-активные вещества.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают одно из первых мест по частоте клинического использования. Это объясняется их комплексным действием против боли, воспаления и повышенной температуры тела, то есть симптомов, сопровождающих многие заболевания. За последние годы арсенал нестероидных противовоспалительных средств пополнился значительным числом новых. Однако чувствительность больных к НПВС даже одной химической группы может варьировать в широких пределах, в связи с чем сохраняют свою значимость резервные лекарственные вещества, такие как кислота мефенамвая и бутадиион [1].

По химической структуре бутадиион является СН-кислотой и относится к производным пиразолона. Кислота мефенамвая принадлежит к ряду производных кислоты антраиловой. Выраженные кислотные свойства данных НПВС, а также ингибирование ЦОГ-1 обуславливают такой побочный эффект, как раздражение желудочно-кишечного тракта. Частично корректировать гастротоксичность НПВС можно переходом на их ректальное введение, в связи с чем актуальной является разработка суппозитория как альтернативной лекарственной формы.

Биологическая доступность лекарственных веществ существенным образом зависит от вида и количества вспомогательных веществ, используемых для получения лекарственного препарата. В технологии суппозитория и обеспечении их биодоступности большую роль играют суппозиторная основа, а также поверхностно-активные вещества (ПАВ), улучшающие структурно-механические свойства системы и увеличивающие всасывание лекарственных компонентов [2].

Целью работы явилось получение, анализ качества и биофармацевтическое исследование суппозитория, содержащих бутадиион или кислоту мефенамвую (МФК).



Нестероидные противовоспалительные средства вводили в основу по типу суспензии после предварительного измельчения. В качестве основ использовали масло какао, Витепсол Н-15, твердый кондитерский жир (КЖ) и его сочетания с рядом ПАВ: эмульгаторами Т-2 и №1 (в количестве 5%), натрия лаурилсульфатом (1%), фосфатидным концентратом (0,5%). При выкатывании суппозиторийев бутадииона и МФК масса нуждалась в существенной пластификации. С этой целью к маслу какао добавляли достаточное количество ланолина безводного. Суппозитории бутадииона и МФК на других основах получали методом выливания. Выбор оптимальных вспомогательных веществ осуществляли, основываясь на результатах определения способности вышеперечисленных суппозиторных основ к высвобождению бутадииона и кислоты мефенамовой, а также физико-химических показателей качества суппозиторийев.

Для изучения процесса высвобождения лекарственных веществ из суппозиторийев использовали тест «Растворение» (ГФХI) в приборе «вращающаяся корзинка». Скорость вращения корзинки составляла 100 об/мин. Так как бутадиион и кислота мефенамовая практически нерастворимы в воде, в качестве среды растворения был выбран 0,01 моль/л раствор натрия гидроксида в объеме 500 мл. Забор проб из среды растворения производили каждые 5-15 мин в течение 75 мин. В пробах определяли количественное содержание лекарственного вещества методом УФ-спектрофотометрии и рассчитывали процент его высвобождения из суппозиторийев. Результаты исследований по тесту «Растворение» статистически обработаны и представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Динамика высвобождения бутадииона и кислоты мефенамовой из суппозиторийев на жировых основах

| Время отбора проб от начала эксперимента, мин | Содержание субстанции, перешедшей в среду растворения из суппозиторных основ, % | | | | | |
|---|---|------------|------------------|------------|---------------|------------|
| | Масло какао | | Кондитерский жир | | Витепсол Н-15 | |
| | бутадиион | МФК | бутадиион | МФК | бутадиион | МФК |
| 5 | 65,58±9,27 | 15,04±3,48 | 28,78±8,94 | 3,26±3,03 | 23,30±5,30 | 32,33±5,46 |
| 10 | 81,63±8,60 | 27,68±2,51 | 46,27±9,78 | 6,48±4,08 | 41,63±5,30 | 45,50±2,15 |
| 15 | 81,68±3,17 | 32,00±7,09 | 57,46±7,70 | 8,56±2,44 | 52,76±6,40 | 63,76±8,80 |
| 30 | 82,73±7,02 | 38,22±7,84 | 71,36±5,66 | 17,07±8,49 | 70,39±7,96 | 80,93±6,22 |
| 45 | 84,74±8,36 | 45,10±6,11 | 78,18±6,52 | 21,21±7,93 | 76,40±5,36 | 92,81±8,86 |
| 60 | 84,56±8,94 | 48,60±6,55 | 78,84±5,09 | 25,45±8,23 | 81,96±7,27 | 98,10±7,37 |
| 75 | 84,32±8,60 | 56,61±9,77 | 81,03±2,60 | 33,95±8,63 | 84,86±3,79 | 98,72±6,72 |

Таблица 2

Динамика высвобождения бутадииона и кислоты мефенамовой из суппозиторийев на основе композиций кондитерского жира (КЖ) с различными ПАВ

| Время отбора проб от начала эксперимента, мин | Содержание субстанции, перешедшей в среду растворения, % | | | | | | | |
|---|--|------------|---------------|------------|----------------------------------|------------|-----------------------------|------------|
| | КЖ+5% эм. №1 | | КЖ+5% эм. Т-2 | | КЖ+0,5% фосфатидного концентрата | | КЖ+1% натрий-лаурилсульфата | |
| | бутадиион | МФК | бутадиион | МФК | бутдион | МФК | бутадиион | МФК |
| 5 | 25,10±5,15 | 38,21±9,98 | 34,92±7,39 | 33,32±9,29 | 21,44±1,42 | 42,65±9,75 | 30,72±3,85 | 30,83±9,82 |
| 10 | 37,04±5,26 | 50,17±9,25 | 69,10±9,50 | 66,50±6,91 | 61,95±2,47 | 63,79±9,56 | 48,45±9,44 | 49,15±8,78 |
| 15 | 53,77±5,42 | 73,47±8,31 | 80,18±6,78 | 78,66±6,78 | 79,37±0,13 | 79,32±4,58 | 62,79±9,65 | 58,26±9,89 |
| 30 | 72,73±5,79 | 78,24±8,34 | 84,48±4,86 | 87,42±7,03 | 93,86±1,52 | 89,09±6,22 | 76,82±8,61 | 65,89±8,82 |
| 45 | 83,75±2,88 | 80,32±7,92 | 89,24±4,62 | 90,05±6,63 | 97,06±2,55 | 92,27±5,22 | 84,89±2,31 | 69,50±8,73 |
| 60 | 90,46±0,57 | 81,95±9,88 | 89,14±5,09 | 91,31±6,89 | 99,62±1,76 | 96,76±5,10 | 89,97±0,37 | 70,15±4,26 |
| 75 | 90,57±0,13 | 84,95±9,83 | 89,02±4,86 | 92,91±6,21 | 99,53±1,42 | 99,83±4,46 | 89,35±0,57 | 72,36±8,86 |



Анализ табличных данных свидетельствует, что бутадиион активно и полно высвобождался практически из всех изученных основ в количестве 80-90%. Добавление к кондитерскому жиру фосфатидного концентрата наиболее заметно увеличивало выход бутадииона – до 99,53 %.

Полнота высвобождения кислоты мефенамовой из суппозиторий в большей степени зависела от вида основы. Наименьшую способность к высвобождению МФК демонстрировал кондитерский жир (около 34% к концу эксперимента), а наилучшие результаты – Витепсол Н-15 (около 99%). Установлено влияние ПАВ на высвобождение кислоты мефенамовой из кондитерского жира, с помощью которых удалось улучшить выход активной субстанции до 72-100 %. Наиболее высокие показатели по тесту «Растворение» обеспечивали комбинации кондитерского жира с эмульгатором Т-2 (более 90% к 75 мин) и с фосфатидным концентратом (около 100%).

Исследование времени полной деформации суппозиторий и температуры плавления проводили в соответствии с методиками ГФ XI издания. Дисперсность лекарственных веществ определяли методом микроскопии с помощью оптического микроскопа, снабженного окуляр-микрометром, при общем увеличении 120 (15×8). Значение рН водных вытяжек из суппозиторий исследовали потенциметрически. Полученные данные статистически обработаны и приведены в табл. 3.

Таблица 3

Физико-химические показатели качества суппозиторий, содержащих бутадиион и кислоту мефенамовую

| Основа | Время полной деформации, с | | Средняя температура плавления, °С | | Значение рН водной вытяжки, ед. | | Средний размер частиц, мкм | |
|--|----------------------------|------------------|-----------------------------------|-------|---------------------------------|---------------|----------------------------|-------|
| | бутадиион | МФК | бутадиион | МФК | бутадиион | МФК | бутадиион | МФК |
| Масло какао | 272,0 ±43,50 | 193,33± 36,60 | 34,2 | 33,84 | 5,77 ±0,04 | 7,04 ±0,15 | 54,35 | 17,12 |
| Витепсол Н-15 | 813,33± 11,50 | 775,67± 23,07 | 36,1 | 32,58 | 6,84 ±0,14 | 7,17 ±0,00 | 55,43 | 17,66 |
| КЖ | 568,67± 12,93 | 718,00± 19,86 | 34,4 | 34,32 | 7,07 ± 0,06 | 7,46 ±0,05 | 60,46 | 17,00 |
| КЖ+5% эм.№1 | 427,67± 34,46 | 471,67± 10,34 | 36,0 | 34,14 | 6,94 ±0,03 | 7,14 ±0,04 | Агрегаты частиц | 17,54 |
| КЖ+5% эм.Т-2 | 366,33± 3,67 | 706,33± 45,53 | 35,7 | 33,55 | 5,93 ± 0,04 | 7,24 ±0,09 | 60,76 | 16,17 |
| КЖ+0,5% фосфатидного концентрата | 489,30 ± 6,25 | 594,33± 20,22 | 35,0 | 31,72 | 6,55 ±0,12 | 6,87 ±0,06 | 52,54 | 17,78 |
| КЖ+1% натрий- лаурилсульфата | 440,0 ±11,38 | 647,67± 36,35 | 35,3 | 34,00 | 7,95 ± 0,02 | 7,21 ±0,10 | 48,96 | 17,54 |

Изготовленные суппозитории соответствовали требованиям ГФ XI издания по внешнему виду, отклонениям от средней массы (±5%), времени полной деформации (не более 15 мин), температуре плавления (не выше 37°С). Исключение составили суппозитории бутадииона и МФК, полученные на основе кондитерского жира в сочетании с эмульгатором №1, которые обладали повышенной ломкостью. То же явление наблюдалось для суппозиторий бутадииона при использовании в качестве компонента основы эмульгатора Т-2. Выявленная хрупкость суппозиторий не позволила рекомендовать для их производства указанные вспомогательные вещества.

Дисперсологический анализ суппозиторий свидетельствовал об удовлетворительной степени дисперсности лекарственных веществ. Их смешивание с расплавленной основой, охлаждение системы не приводило к агрегации суспендированных частиц, за исключением суппозиторий бутадииона, изготовленных на основе кондитерского жира в сочетании с эмульгатором №1.

Значение рН водной вытяжки из суппозиторий бутадииона в зависимости от вида основы находилось в пределах 5,77- 7,95, а для суппозиторий МФК составляло 6,87- 7,46 ед.



Испытания на подлинность, количественное содержание бутадииона и МФК в суппозиториях и суппозиториях проводили спектрофотометрическим методом [3].

Действующие вещества из суппозитория извлекали 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида путем нагревания на водяной бане до расплавления основы. Во избежание реабсорбции бутадииона и кислоты мефенамовой в основы полученные извлечения фильтровали без охлаждения.

Взятые порции фильтратов последовательно разводили водой, а затем 0,01 моль/л раствором натрия гидроксида. Спектры поглощения полученных растворов исследовали в области длин волн 200-400 нм на спектрофотометре СФ-2000 в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см. В качестве раствора сравнения использовали 0,01 моль/л раствор натрия гидроксида, так как предварительные исследования показали, что компоненты суппозиторных основ практически не поглощают в максимуме абсорбции кислоты мефенамовой, бутадииона и не мешают определению. Зарегистрированные максимумы поглощения и рассчитанные значения удельных показателей поглощения (табл. 4) позволили объективно идентифицировать лекарственные средства в суппозиториях.

Таблица 4

Идентификация бутадииона и кислоты мефенамовой по спектрофотометрическим характеристикам

| Лекарственное средство | Растворитель | λ макс., нм | Удельный показатель поглощения (Е 1%, 1 см) |
|------------------------|---------------------------------------|---------------------|---|
| Бутадиион | 0,01 моль/л раствор натрия гидроксида | 264 ± 2 | 675 |
| Кислота мефенамовая | 0,01 моль/л раствор натрия гидроксида | 285 ± 2 | 395 |

Количественное определение бутадииона и кислоты мефенамовой в суппозиториях проводили спектрофотометрическим методом. Оптическую плотность испытуемых растворов измеряли в максимумах поглощения при длине волны 264 нм и 285 нм соответственно. Содержание лекарственных веществ рассчитывали с использованием удельных показателей поглощения. Для каждого вида суппозитория проводили пять независимых опытов, результаты которых представлены в табл. 5.

Таблица 5

Результаты количественного определения бутадииона и кислоты мефенамовой в суппозиториях в зависимости от вида основы

| Суппозиторная основа | Статистические результаты (\bar{X} ср. ± $\Delta\bar{X}$ ср.), % | |
|----------------------------------|---|---------------------|
| | Бутадиион | Кислота мефенамовая |
| Масло какао | 98,61 ± 3,20 | 99,85 ± 4,85 |
| Кондитерский жир | 99,40 ± 2,15 | 97,11 ± 4,12 |
| Витепсол Н-15 | 99,47 ± 1,85 | 97,93 ± 3,88 |
| КЖ+5% эм.№1 | 100,05 ± 2,54 | 98,72 ± 2,26 |
| КЖ+5% эм.Т-2 | 98,33 ± 2,73 | 98,48 ± 3,01 |
| КЖ+0,5% фосфатидного концентрата | 99,65 ± 3,76 | 98,35 ± 3,15 |
| КЖ+1% натрий-лаурилсульфата | 99,43 ± 2,26 | 99,99 ± 1,35 |

Как следует из данных табл. 5, предложенная методика характеризуется достаточной точностью, надежностью и воспроизводимостью. Относительная ошибка определения бутадииона в суппозиториях не превышает ± 3,77%, МФК ± 4,83%. Разработанные спектрофотометрические методики позволили четко идентифицировать и дать количественную оценку содержания бутадииона и кислоты мефенамовой в составе ректальных суппозиториях, приготовленных на различных основах.



Таким образом, разработана технология и методики анализа суппозиторий бутадиона и кислоты мекфенамовой. На основе биофармацевтических исследований и результатов стандартизации лекарственной формы предложены оптимальные основы для изготовления суппозиторий данных НПВС. При производстве суппозиторий бутадиона рационально использование основ: масла какао, кондитерского жира, Витепсоло Н-15, а также сочетаний кондитерского жира с такими ПАВ, как фосфатидный концентрат (0,5%) и натрий лаурилсульфат (1%). Для суппозиторий кислоты мекфенамовой подходящим базисом является Витепсол Н-15, комбинации КЖ с эмульгатором Т-2 (5%) или фосфатидным концентратом (0,5%).

Литература

1. Гук, И. Н. Противовоспалительные средства в клинике внутренних болезней / И.Н.Гук // ФАРМиндекс-Практик. – 2001. – Вып. 2. – С. 41-71.
2. Цагарейшвили, Г. В. Биофармацевтические, фармацевтические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм: ректальные препараты / Г.В. Цагарейшвили, В.А.Головкин, Т.А.Грошовый. – Тбилиси, 1987. – 263 с.
3. Орлова, Т. В. / Разработка состава и технологии глазных суспензий нестероидных противовоспалительных средств: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Т.В. Орлова. – М., 1990. – 24 с.

DEVELOPMENT OF PHENYLBUTAZONE AND MEFENAMIC ACID SUPPOSITORIES

T.V. ORLOVA¹
T.A. PANKRUSHEVA¹
A.V. NESTEROVA¹
E.T. ZHILYAKOVA²
O.E. LEBEDEVA²
O.O. NOVIKOV²

Kursk State Medical University

Belgorod National Research University

e-mail: : tam-orlova@yandex.ru

Biopharmaceutical investigation of phenylbutazone and mefenamic acid suppositories, prepared on varied bases by different methods has been carried out. Efficacy of release of active substances has been studied depending on the type of lipophilic bases and included surface-active agents such as Sodium laurilsulfate (1 %), emulsifying cetostearyl alcohol type B (5 %), emulgent T-2 (5 %), phospholipid product (0,5%). The melting point of lipophilic suppositories, the softening time, pH value of aqueous extract and dispersity has been investigated. Rational bases for production of phenylbutazone or mefenamic acid suppositories have been established.

Key words: suppositories, phenylbutazone, mefenamic acid, biopharmaceutical investigation, surface-active agents.



УДК 615.454.811.014.015

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФИТОГЕЛЕЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

М.А. Огай¹
З.Ф. Степанова²
Е.Т. Жилиякова³
О.Е. Лебедева³
О.О. Новиков³

¹ Воронежский
государственный университет

² Пятигорская
государственная
фармацевтическая академия

³ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: marinfarm@yandex.ru

Метаболический синдром (МС) является актуальной проблемой современной медицины и фармации. Одним из опасных проявлений МС является синдром диабетической стопы (СДС). Комплексное лечение СДС включает наружные мягкие лекарственные формы – мази, гели, содержащие фитопрепараты разной степени очищенности. Фитопрепараты в данном случае выполняют роль как биодобавок, так и основных действующих компонентов. Разработанные фитогели включали спирто-водные извлечения из зверобоя продырявленного, донника лекарственного, лавра благородного, эхинацеи пурпурной, а также облепиховое масло, настойку прополиса, густой экстракт солодки голой, сок алоэ и таурин. Экспериментально доказана ранозаживляющая активность предложенных составов на крысах, после создания модели аллоксанового сахарного диабета и линейной кожной раны.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, таурин.

Введение. Метаболический синдром (МС) относится к наиболее актуальным проблемам современной медицины. МС – комплекс патологий, которые увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и его последствий. Характерный для МС «смертельный квартет» проявляется как сочетание сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (Д. Kaplan, 1989).

Первичным является нарушение нейроэндокринной функции гипоталамуса вследствие длительных стрессов. В ответ на воздействие стресса повышается секреция и выделение гипофизом адренокортикотропного гормона, который в свою очередь повышает образование гормонов коры надпочечников, что приводит к развитию специфического ожирения с преимущественным отложением жировой ткани в области плечевого пояса, живота, около внутренних органов [7].

Насыщение печени жирами нарушает метаболизм инсулина, а это способствует развитию нарушения толерантности к глюкозе, переходящего в сахарный диабет 2-го типа [4].

Одним из опасных проявлений последствий сахарного диабета является синдром диабетической стопы (СДС). Комплексное лечение СДС включает применение наружных мягких лекарственных форм – мазей, гелей, содержащих фитопрепараты разной степени очищенности. Фитопрепараты в данном случае выполняют роль как биодобавок, так и основных действующих компонентов.

Нами предложены гели на основе лекарственного растительного сырья [1, 2]. За счет многообразия биологически активных веществ (БАВ), содержащихся в растительном сырье, терапевтический эффект суммарных фитопрепаратов складывается из суммы множественных воздействий на организм и функциональные системы.

Методологический подход к комплексному использованию БАВ следующий: включали спирто-водные извлечения из лекарственных растений [3].

Методика эксперимента. Для получения фитогеля 1 к комплексному извлечению из травы зверобоя добавляли облепиховое масло и настойку прополиса в соотношении 5:3:2 и далее вводили в основу, состоящую из сплава полимеров – полиэтиленгликоля 400 (ПЭГ-400) и полиэтиленоксида 1500 (ПЭО-1500).

Для получения фитогеля 2 к комплексному извлечению из травы донника лекарственного, листьев лавра благородного, травы эхинацеи пурпурной добавляли густой экстракт солодки голой, сок алоэ и таурин в соотношении (2:3:1):1:1:2 и далее вво-



дили в основу, состоящую из сплава полимеров – полиэтиленгликоля 400 (ПЭГ-400) и полиэтиленоксида 1500 (ПЭО-1500).

В качестве экстрагента использовали спирто-водную смесь с содержанием этилового спирта 40%. Выбор данного экстрагента основывался на том, что флавоноиды традиционно экстрагируют спиртом этиловым, а сапонины – водой. Поэтому в нашем исследовании мы остановили свой выбор на спиртоводной смеси.

Растительное сырье измельчали до размера частиц 3-5 мм, просеивали через сито и проводили экстракцию 40 % раствором спирта этилового, добавляя последний в соотношении 1:8 (дробная мацерация) в несколько приемов, при этом первая порция составляла 2/3 экстрагента. Получение комплексных извлечений проводили следующим образом. Измельченное сырье загружали в мацерационный бак с механической мешалкой, заливали пятикратным объемом экстрагента (40 % спирт этиловый), с учётом коэффициента поглощения сырья, полученного экспериментальным путём. Экстракция проводилась в течение двух суток при периодическом перемешивании и комнатной температуре, после чего сырье отжимали, фильтровали (Извлечение 1). После этого шрот повторно заливали трехкратным количеством экстрагента, также с учётом коэффициента поглощения сырья. Экстракция проводилась в течение суток при периодическом перемешивании и комнатной температуре, после чего шрот повторно отжимали и фильтровали (Извлечение 2). Периодическая смена экстрагента позволила, при меньшей затрате времени на извлечение, полнее истощить сырье, уменьшить потери при диффузии.

С позиции биофармацевтической концепции создания лекарственных средств одной из важных характеристик любой лекарственной формы является высвобождение, в нашем случае, флавоноидов и сапонинов.

С учетом более близкого к условиям *in vivo* был выбран метод диффузии в агар. В результате было установлено, что наибольшую степень высвобождения обеспечивает мазевая композиция, состоящая из сплава полимеров – ПЭО-1500 и ПЭГ-400.

В реакторе с паровой рубашкой расплавляли тугоплавкий компонент ПЭО-1500, далее вводили ПЭГ-400 и перемешивали.

В реактор-смеситель, при вращающейся со скоростью 30 об/мин. мешалке, подавали необходимое количество расплавленной основы, в которую частями добавляли извлечения. Гомогенизацию гелей проводили с помощью мешалки до получения однородной по всему объему массы в течение 30-40 минут.

Готовые фитогели подвергали анализу на однородность, внешний вид, органолептические свойства, микробиологическую чистоту, качественное и количественное содержание биологически активных веществ.

Изучение ранозаживляющего действия разработанных фитогелей 1 и 2 проводилось на модели линейной кожной раны животных – белых крыс с экспериментальным аллоксановым сахарным диабетом [5, 6]. В эксперименте были использованы белые беспородные крысы обоего пола массой 150-175,0 г. Животные были получены из питомника, прошли двухнедельный карантин и содержались в стандартных условиях вивария. В каждой экспериментальной группе было по шесть животных (n=6). Модель сахарного диабета была создана путем внутрибрюшинного введения аллоксана гидрата экспериментальным животным в дозе 170 мг/кг. Диабет развивался на 4-е сутки после введения препарата [6].

На 4-е сутки после внутрибрюшинного введения аллоксана гидрата забирали 1 каплю крови из хвостовой вены и измеряли уровень глюкозы в крови ($20,72 \pm 0,5$ ммоль/л), общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Измерение всех перечисленных показателей проводили с помощью портативного биохимического анализатора крови модели CardioChek, используя соответствующие тест-полоски. Затем рассчитывали содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ммоль/л по формуле:

$$\text{ЛПНП} = \text{Общий холестерин} - \text{ЛПВП} - \text{Триглицериды} / 5.$$

Регистрировали изменение перечисленных выше показателей в сторону увеличения (кроме ЛПВП, уровень которого снижался).

Линейные кожные раны наносили под наркозом – хлоралгидратом (300 мг/кг, внутривенно). Кожу спины разрезали до собственной фасции. Длина разреза составила 25 мм. Затем на равном расстоянии от краев раны накладывали 1 шов, сближающий края раны. Для удобства последующего измерения размеров ран швы накладывались с таким расчетом, чтобы эпителий боковых краев раны не соприкасался, и в этом случае эпителизация происходила от конечных краев раны.

Оценку ранозаживляющего действия проводили по характеру клинического течения (наличия нагноения, времени полного отторжения струпа, времени и динамике полного срастания краев раны) на 5, 10, 15, 20 и 25-е дни наблюдения. Степень уменьшения линейного размера раны определяли с помощью миллиметровой бумаги.

Исследуемый объект наносили на раны животным – первую группу животных не лечили (контроль), второй группе животных ежедневно на раневую поверхность наносили левомеколь (препарат сравнения), третьей группе животных – фитогель 1, четвертой группе животных – фитогель 2. Все препараты наносили на протяжении всего периода эксперимента до полного заживления ран.

Тензиометрическое исследование прочности образовавшегося рубца характеризует способность клеток к регенерации после патологического линейного кожного разреза. Животных наркотизировали хлоралгидратом (300 мг/кг) и вырезали кусочки кожи с зажившими ранами шириной 1 см и длиной 3 см, фиксировали одним концом в верхней точке с помощью специального зажима, а к нижнему концу кусочка подвешивали другой зажим с площадкой для установки гирь, массу которых постепенно увеличивали до получения разрыва рубца. Большая масса, необходимая для разрыва рубца, свидетельствовала о большей его прочности.

Изучали срезы линейных кожных ран гистологически. Образцы кожи брали таким образом, чтобы в поле зрения попадал как участок поврежденной кожи, так и соседний неповрежденный участок. Эти участки рассматривались как интактные для сравнения с поврежденными.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась на ПЭВМ типа VM PC/AT Pe с использованием пакета прикладных программ. Проверка гипотезы о нормальности распределения вариационных рядов полученных данных осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона на уровне значимости $\alpha=0,05$. Статистическая достоверность изменений оценивалась с использованием теста Стьюдента для непарных выборок.

Результаты исследования и обсуждение.

Фитогель 1 представлял собой однородную массу желто-оранжевого цвета, с характерным запахом облепихового масла и прополиса.

Фитогель 2 представлял собой массу светло-желтого цвета, мягкой консистенции, с характерным запахом лавра благородного и алоэ древовидного.

Влияние разработанных фитогелей 1 и 2 на время заживления линейной кожной раны у крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом представлено в табл. 1.

К пятому дню эксперимента левомеколь наиболее активен.

Эта тенденция сохранялась к десятому дню эксперимента. Размер линейной кожной раны у животных с экспериментальным аллоксановым диабетом леченных левомеколем в среднем составило 6,50 мм (меньше, чем в контроле, на 15,25%).

Однако к пятнадцатому дню эксперимента исследуемые фитогели 1 и 2 заметно превосходят препарат сравнения на 53,08 и 48,68% соответственно.

Полное заживление линейных кожных ран наблюдали во всех трех экспериментальных группах к двадцать пятому дню эксперимента, за исключением контрольной группы, где М составило в среднем 1,30 мм (см. табл. 1).



Таблица 1

Влияние разработанных фитогелей 1 и 2 на время заживления линейной кожной раны у крыс с экспериментальным аллоксановым сахарным диабетом, мм

| Исследуемый объект | Средний линейный размер раны, мм. М± m | | | | | |
|--------------------|--|---|---|--|--|------------|
| | исходный | на 5 день | на 10 день | на 15 день | на 20 день | на 25 день |
| Контроль, n=6 | 26,17±1,47 | 19,0±1,41 | 7,67±0,82 | 3,67±0,41 | 3,00±0,32 | 1,30±0,23 |
| Левомеколь, n=6 | 24,50±1,05 | 17,83±0,75 p=0,104784 (p≥0,05) | 6,50±0,84 p=0,0345813 (p≤0,05*) | 3,41±0,38 p=0,295937 (p≥0,05) | 2,08±0,49 p=0,00325781 (p≤0,05*) | 0 |
| Фитогель 1, n=6 | 25,50±0,45 | 18,50±0,45 p=0,428221 (p≥0,05) p1=0,0917572 (p1≥0,05) | 7,50±0,45 p=0,670325 (p≥0,05) p1=0,0273229 (p1≤0,05*) | 1,60±0,09 p=2,67542E-7 (p≤0,05*) p1=4,3463E-7 (p1≤0,05*) | 1,25±0,22 p=6,22511E-7 (p≤0,05*) p1=3,60406E-3 (p1≥0,05) | 0 |
| Фитогель 2, n=6 | 24,50±0,45 | 19,50±0,45 p=0,428221 (p≥0,05) p1=8,90884E-4 (p1≤0,05*) | 8,50±0,45 p=0,530978 (p≥0,05) p1=4,22E-4 (p1≤0,05*) | 1,75 ±0,22 p=1,46926E-6 (p≤0,05*) p1=3,00449E-6 (p1≤0,05*) | 1,55±0,05 p=5,9542E-7 (p≤0,05*) p1=2,44584E-3 (p1≤0,05*) | 0 |

Примечание: p – достоверность различий по отношению к контролю;

p1 – достоверность различий по отношению к препарату сравнения – левомеколю;

* – различия достоверные.

Таблица 2

Тензинометрическое изучение прочности сформировавшегося рубца после линейной кожной раны у крыс с экспериментальным аллоксановым сахарным диабетом

| Исследуемый объект | Прочность сформировавшегося рубца, г. М± m |
|--------------------|--|
| Контроль, n=6 | 233,00±3,16 |
| Левомеколь, n=6 | 291,50±3,86 p=6,10643E-11 (p≤0,05*) |
| Фитогель 1, n=6 | 260,27±5,70 p=0,00000127086 (p≤0,05*) p1=5,98976E-7 (p1≤0,05*) |
| Фитогель 2, n=6 | 290,32±1,58 p=2,43805E-12 (p≤0,05*) p1=0,502786 (p1≥0,05) |

Примечание: p – достоверность различий по отношению к контролю;

p1 – достоверность различий по отношению к препарату сравнения – левомеколю;

* – различия достоверные.

Тензинометрическое изучение прочности сформировавшегося рубца показало, что в группах животных с экспериментальным аллоксановым диабетом разрыв рубца в контрольной группе возникал при нагрузке 233,00 г. В группе, получавшей левомеколь, рубец выдерживал нагрузку 291,50 г.

Фитогель 1 несколько уступает препарату сравнения – левомеколю. Разрыв рубца, сформировавшийся под воздействием фитогеля 1, возникал при нагрузке 260,27 г. Фитогель 2 обладает соизмеримым эффектом с левомеколем, и разрыв рубца возникал при нагрузке 290,32 г.

Гистологические исследования срезов линейных кожных ран. Образцы с участком поврежденным и соседним неповрежденным участком подвергали гистологическим исследованиям.

Группа 1. Контроль.

При гистологическом исследовании в данной группе заживление раны происходило вторичным натяжением. Дефект раны заполнен грануляционной тканью, в ко-

торой преобладают клеточные элементы соединительной ткани. Просматриваются образовавшиеся сосуды, изнутри покрытые эндотелием. С краев раны наблюдается незавершенная эпителизация. Под срастающимся эпителием видна незавершенная грануляционной полость, частично заполненная остатками некротизированной ткани (указано стрелкой). Слои горизонтально расположенных фибробластов и коллагеновых волокон не сформированы, что говорит о вяло текущем процессе заживления раны (рис. 1).

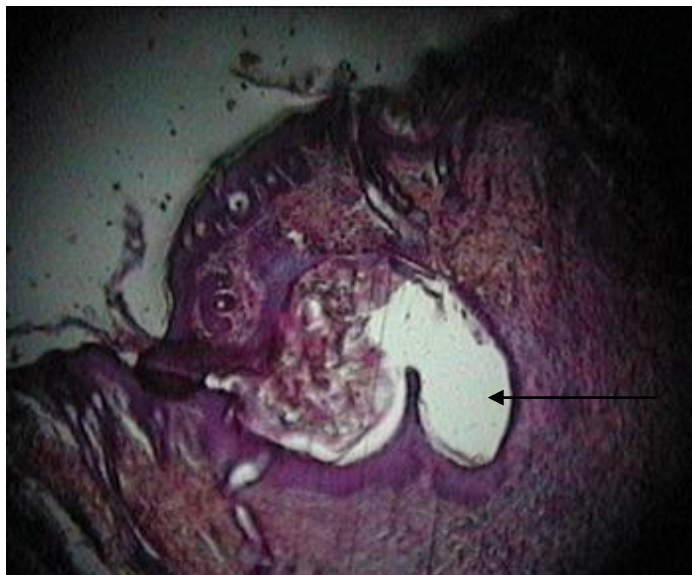


Рис. 1. Фотография гистологического среза линейной кожной раны контрольной группы животных. Стрелкой указаны остатки некротизированной ткани

Группа 2. Левомеколь

При гистологическом исследовании в данной группе эпителизация раневой поверхности полностью завершена. Струп на поверхности рубца отсутствует. Поверхностного лейкоцитарно-некротического слоя нет. Сформировавшийся рубец широкий, в нем преобладают клеточные элементы соединительной ткани. Просматривается небольшое количество сосудистого компонента грануляционной ткани, находящегося в стадии инволюции. Прорастание снизу коллагеновых волокон выражено слабо (рис. 2).

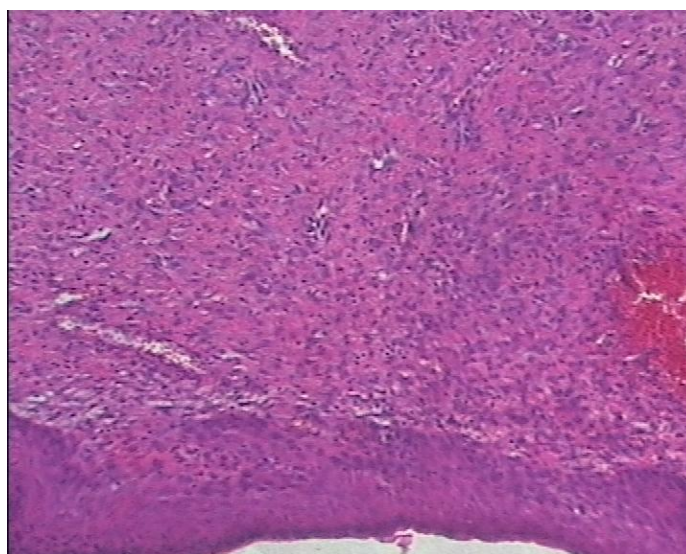


Рис. 2. Фотография гистологического среза линейной кожной раны группы животных, леченных препаратом сравнения – Левомеколем

Группа 3. Фитогель 1

На гистологических срезах кожи спины данной группы крыс срастание эпителия произошло, однако над поверхностью рубца располагается незарубцевавшаяся полость (указано стрелкой), наличие которой говорит о неполном завершении регенерации раневого дефекта. Собственно грануляционная ткань состоит преимущественно из клеточных элементов соединительной ткани. Выражен сосудистый компонент грануляции, свидетельствующий о незрелости регенерата (рис. 3).

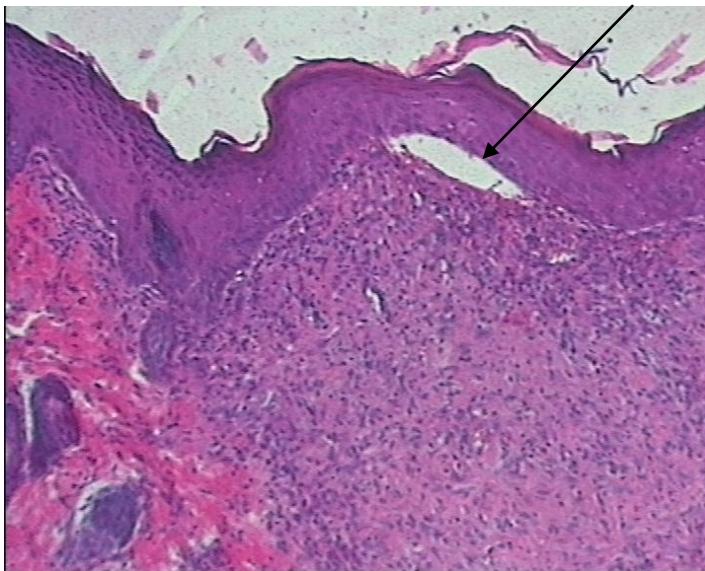


Рис. 3. Фотография гистологического среза линейной кожной раны группы животных, леченных Фитогелем 1. Стрелкой указаны остатки незарубцевавшей полости

Группа 4. Фитогель 2

В данной группе животных поверхность рубца полностью покрыта эпидермисом. Под эпидермисом сформировались продольные пласты, выполненные тяжами фибробластов. Глубокий слой рубца состоит преимущественно из волокнистых элементов – коллагеновых и эластических волокон, постепенно вытесняющих клеточный компонент. Определяется небольшое количество сосудов в стадии инволюции (рис. 4).

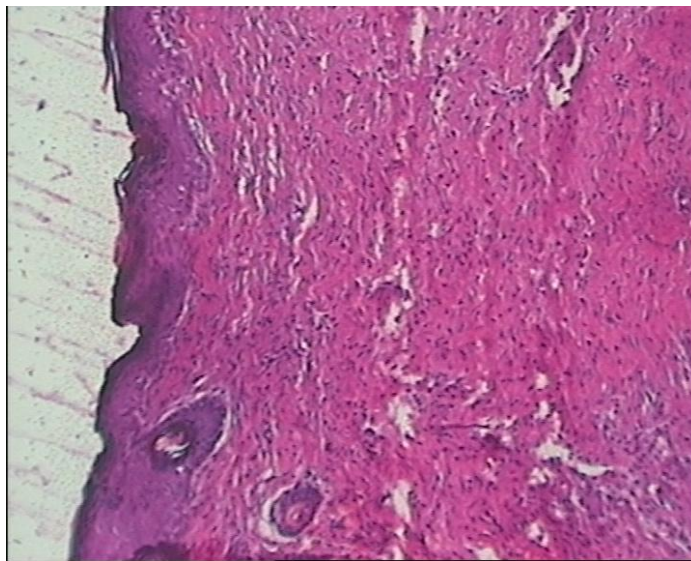


Рис. 4. Фотография гистологического среза линейной кожной раны группы животных, леченных Фитогелем 2



Выводы. Разработаны фитогели ранозаживляющего действия, что доказано на модели линейной кожной раны у животных с экспериментальным аллоксановым сахарным диабетом. Тензинометрические и гистологические исследования подтверждают прочность и зрелость образовавшегося рубца. Вышеизложенное позволяет в перспективе рассматривать фитогели для профилактики и лечения некоторых последствий метаболического синдрома.

Литература

1. Асеева, Т. А. Сахароснижающие средства растительного происхождения / Т.А. Асеева, С.М. Николаев и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения : материалы 3-го междунар. съезда. 29 июня – 1 июля. – СПб, 1999. – С. 13-16.
2. Ашаева, Л. А. Изучение сахароснижающего действия листьев лавра благородного / Л.А. Ашаева, А.И. Анчикова, Н.А. Алханова и др. // Фармация. – 1984. – Т. 12, № 2. – С. 49-51.
3. Каухова, И. Е. Теоретические и экспериментальные основы разработки эффективных ресурсосберегающих технологий лекарственных средств растительного происхождения: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / И.Е. Каухова. – СПб., 2007. – 59 с.
4. Мычка, В. Б. Акарбоза – средство профилактики множественных сердечно-сосудистых факторов риска метаболического синдрома / В.Б. Мычка, Р.М. Богиева, И.Е. Чазова // Клинич. фармакология и терапия. – 2003. – № 12(2). – С. 80-83.
5. Сернов, Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., – 2000. – 351 с.
6. Экспериментальный сахарный диабет / Под ред. В.Г. Баранова. – Л. : Наука, 1983. – 37 с.
7. Чазова, И. Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 3. – С. 32-38.

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF RECEPTION AND PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF PHYTOGELS FOR CORRECTION OF CONSEQUENCES OF THE METABOLIC SYNDROME

M.A. Ogaj¹
E.F. Stepanova²
E.T. Zhiljakova³
O.E. Lebedeva³
O.O. Novikov³

¹*Voronezh state university*

²*Pyatigorsk state pharmaceutical academy*

³*Belgorod National Research University*

e-mail: marinfarm@yandex.ru

The metabolic syndrome (MS) is actual problem of modern medicine and pharmacy. One of dangerous signes of MS is the syndrome of diabetic foot (SDS). Complex treatment of SDS includes external soft medicinal forms – ointments and gels, containing phytopreparations of different degree of purification. Phytopreparations in this case carry out a role of bioadditives, and the basic active components. The developed phytogels included spiritus and water extraction from hypericum perforatum, melilotus officinalis, laurus nobilis, echinacea purpurea, and also Hippophaë rhamnoides oil, tincture of propolis, a dense extract glycyrrhiza glabra, juice of an aloe vera and taurine. It is experimentally proved the wound healing of the above mentioned complexes at rats on the model of alloxane diabetes mellitus and linear wound of skin.

Keywords: a metabolic syndrome, diabetes mellitus, taurine.



УДК 661.12

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КРАХМАЛА КАРТОФЕЛЬНОГО И КРАХМАЛА КУКУРУЗНОГО С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ЖИДКОЙ ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДОЙ

Е.Т. Жиликова
Н.Н. Попов
М.Ю. Новикова
О.О. Новиков
М.А. Халикова
О.Е. Лебедева

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: EZilyakova@bsu.edu.ru

Изучены физико-химические и технологические характеристики крахмала картофельного и кукурузного. Исследованы форма и размер частиц. Установлено, что в ходе супрамикроструктурирования крахмала размер частиц уменьшается, кинематическая вязкость водных растворов возрастает.

Ключевые слова: натрий карбоксиметилцеллюлоза, супрамикроструктурирование, сыпучесть, вязкость.

Введение. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество вспомогательных веществ нового поколения. Однако в силу растущих требований к качеству готовых лекарственных средств продолжается постоянный поиск новых соединений для разработки и совершенствования лекарственных форм или методик модификации уже известных фармакологических субстанций и вспомогательных веществ [3,4].

Широкое применение как вспомогательное вещество в фармацевтической технологии находит крахмал. Его используют как связывающий, разрыхляющий и антифрикционный агент. Его разрыхляющее действие обусловлено увеличением пористости таблеток и созданием условий для проникновения в них жидкости [1].

С целью улучшения текучести, повышения точности дозирования порошкообразного материала, обеспечения необходимых технологических свойств гранулята и таблеток как увлажнитель используют 5-10% раствор крахмального клейстера [3]. В экстемпоральной рецептуре для внутреннего применения и клизм изготавливают 2% раствор крахмала в воде. В подобных прописях раствор крахмала используется как обволакивающее средство.

В качестве стабилизатора эмульсий используют 10% раствор крахмала, стабилизации суспензий – 5% раствор. В качестве вспомогательного средства при изготовлении гидрофильных гель-мазей и склеивающего средства при изготовлении пилюль применяют 7% раствор крахмала в глицерине. Крахмал входит и в состав многих косметических средств [2].

В настоящее время в мире доказана значимость прикладной механохимии – науки, изучающей химические и физико-химические превращения вещества при механических воздействиях. Также обосновано использование механохимических подходов в фармацевтической промышленности. Следствием этого явилось их довольно широкое распространение [6].

Механохимические явления, имеющие место в процессах приготовления лекарственных средств, являются определяющими [8]. По результатам некоторых исследований установлено, что механическое измельчение не загрязняет измельчаемые вещества и в результате механической активации повышается биодоступность субстанций [5].

В результате механохимической обработки происходит увеличения площади поверхности твердого вещества, формирования частиц оптимального размера. Измельчение твердых веществ в мельницах различного типа приводит также к уменьшению степени кристалличности и аморфизации веществ. Приведенные эффекты спо-

способствуют оптимизации растворимости веществ, повышению биологической доступности лекарственного средства [7].

В свою очередь, молекулы полимеров способны распрямляться и кристаллизоваться под действием механической нагрузки, происходит уменьшение размеров частиц веществ. Механическая обработка некоторых полимеров способствует увеличению вязкости их растворов и дисперсий в 2-4 раза, причем стабильность дисперсий остается прежней. Таким путем достигается снижение количества вспомогательных веществ в лекарственных формах [7].

Из вышесказанного следует, что в результате механохимической обработки лекарственных и вспомогательных веществ происходит их модификация, следствием которой является повышение растворимости, увеличение вязкости их растворов, повышение биологической доступности. Это, несомненно, позволит создавать новые лекарственные препараты с минимальным содержанием действующих и вспомогательных веществ и более высокой терапевтической эффективностью, а также усовершенствовать технологические процессы.

В этой связи рабочая гипотеза исследования состоит в том, что при проведении механохимической обработки полимеров в измельчителях различного типа образуются новые молекулярные фрагменты, позволяющие изучить их физико-химические свойства (вязкость, растворимость), что в свою очередь может привести к возможности снижения их концентраций.

Цель данной работы – разработка технологии супрамикроструктурирования крахмала картофельного и крахмала кукурузного и изучение физико-химических и технологических свойств полученных субстанций для использования в создании пролонгированных лекарственных форм.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являлись крахмал картофельный (ГОСТ 7699-78), крахмал кукурузный (ГОСТ Р 51985-2002).

Получение супрамикроструктурированной субстанции производилось путем измельчения порошка крахмала в различных временных режимах. Порошок полимера массой 20 г помещали в барабан шаровой вибрационной мельницы МЛ-1 (мельницы дисковой Retsch RS-200) и измельчали в различных временных режимах: 15, 30, 45 мин. Затем проводилось изучение физико-химических и технологических характеристик полученных супрамикроструктурированных субстанций.

Изучение формы частиц полученных супрамикроструктурированных форм полимеров проводилось на растровом ионно-электронном микроскопе Quanta 200 3D; распределение частиц по размерам и коэффициент элонгации частиц определялись на лазерном дифракционном анализаторе размера частиц Analysette 22 Nanotech в Центре коллективного пользования научным оборудованием БелГУ «Диагностика структуры и свойств наноматериалов».

Определение вязкости супрамикроструктурированных субстанций проводилось в соответствии с ОФС (42-0038-07) «Вязкость» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания с использованием вискозиметра капиллярного ВПЖ-2.

Приготовление раствора крахмала. Навеску порошка массой 0,500 г суспендировали в 2 мл воды очищенной, затем полученную суспензию вливали в 48 мл кипящей воды очищенной, доводили до кипения при быстром размешивании и охлаждали полученный раствор до комнатной температуры.

Результаты исследования. В рамках исследования были проведены изучение формы и размеров частиц супрамикроструктурированных крахмалов картофельного и кукурузного.

Изучение формы и размеров частиц супрамикроструктурированных крахмалов картофельного и кукурузного

На рис. 1-8 представлены микрофотографии крахмалов картофельного и кукурузного неизмельченных и после обработки в различных временных режимах в мельнице МЛ-1 (мельницы дисковой Retsch RS-200).

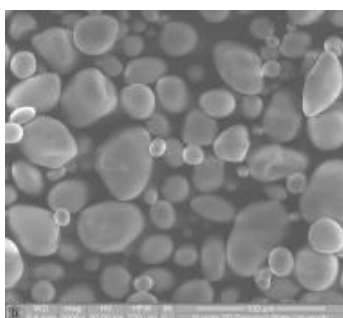


Рис. 1. Микрофотография неизмельченного крахмала картофельного

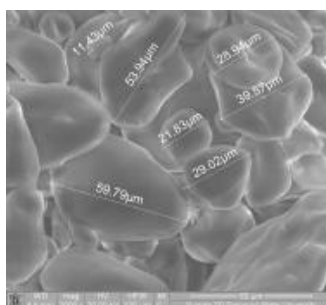


Рис. 2. Микрофотография крахмала картофельного после 15 минут измельчения

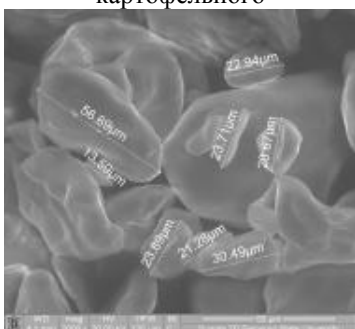


Рис. 3. Микрофотография крахмала картофельного после 30 минут измельчения

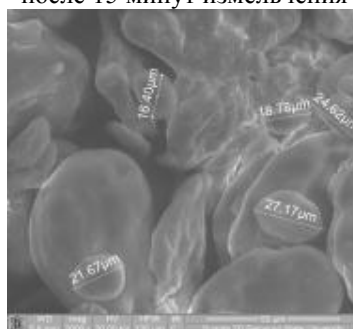


Рис. 4. Микрофотография крахмала картофельного после 45 минут измельчения

Как видно из рис. 1, частицы крахмала картофельного неизмельченного округлые, правильной формы, размером 10-50 мкм. По данным рисунков 2-4 видно, что после измельчения частицы несколько видоизменяются, теряют правильные очертания, агломерируются, возникают микрочастицы с отколотыми краями, шероховатой и неровной поверхностью.

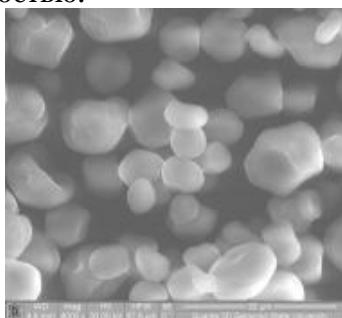


Рис. 5. Микрофотография неизмельченного крахмала кукурузного

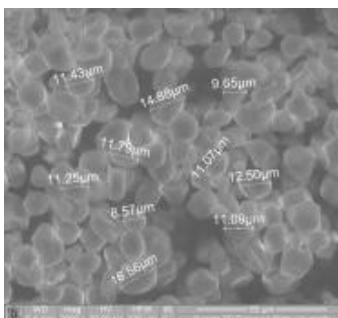


Рис. 6. Микрофотография крахмала кукурузного после 15 минут измельчения

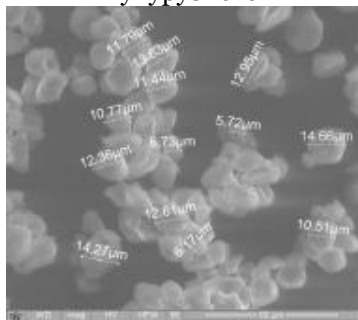


Рис. 7. Микрофотография крахмала кукурузного после 30 минут измельчения

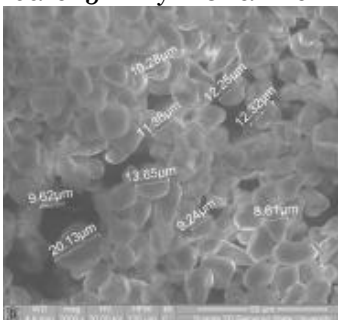


Рис. 8. Микрофотография крахмала кукурузного после 45 минут измельчения

Как видно из рис. 5, частицы крахмала кукурузного неизмельченного представляют собой элементы правильной формы с неровными краями размером 5-20 мкм. Из рис. 5-8 следует, что измельчение в режимах 15-30 мин приводит к изменению формы микрочастиц, которая несколько вытягивается, увеличивается количество частиц с раздробленными краями. Измельчение способствует агломерации и агрегации микрочастиц крахмала кукурузного. Уже после 15 мин обработки обнаруживаются отдельные агломераты, после 30 мин кроме агломератов появляются агрегаты, а после 45 минут практически все цепи в различной степени агрегируются.

Таким образом установлено, что измельчение крахмалов способствует в основном агрегации и агломерации частиц, с увеличением времени измельчения происходит агрегация более мелких частиц, размер частиц в среднем 10-50 мкм.

Изучение распределения по размерам частиц супрамикроструктурированных крахмалов картофельного и кукурузного

На рис. 9, 11, 13 представлены гистограммы распределения по размерам частиц, на рис. 10, 12, 14 – параметры формы микрочастиц супрамикроструктурированного крахмала картофельного в режимах 15, 30 и 45 мин.

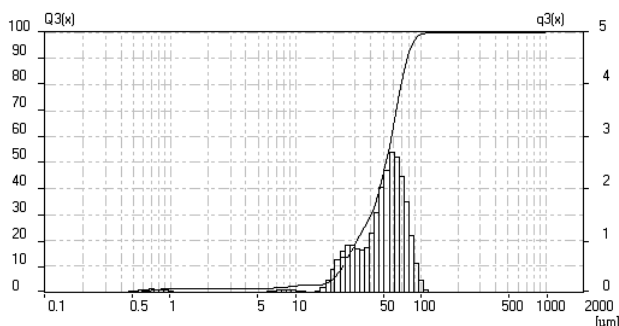


Рис. 9. Распределение по размерам микрочастиц порошка крахмала картофельного после 15 минут измельчения

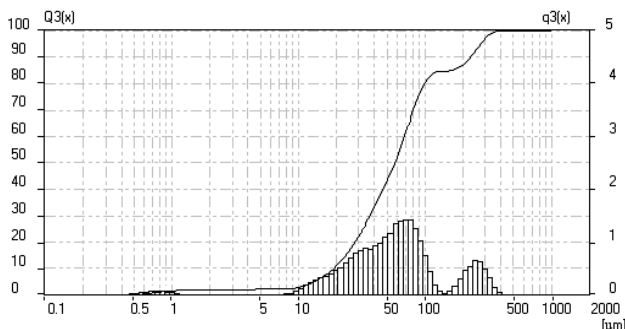


Рис. 11. Распределение по размерам микрочастиц порошка крахмала картофельного после 30 минут измельчения

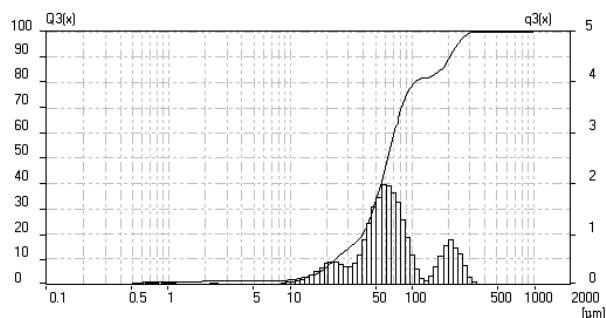


Рис.13. Распределение по размерам микрочастиц порошка крахмала картофельного после 45 минут измельчения

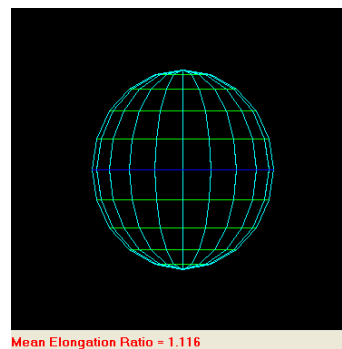


Рис. 10. Параметры формы микрочастиц порошка крахмала картофельного после 15 минут измельчения

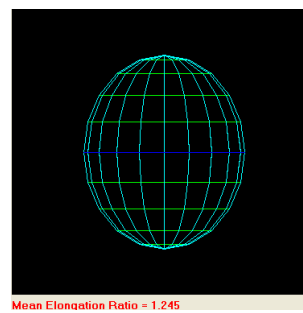


Рис. 12. Параметры формы микрочастиц порошка крахмала картофельного после 30 минут измельчения

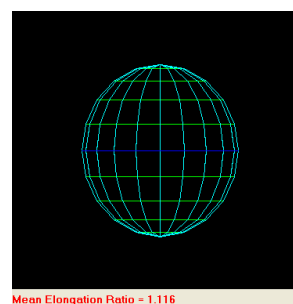


Рис. 14. Параметры формы микрочастиц порошка крахмала картофельного после 45 минут измельчения

Интегральная кривая и гистограмма: интегральная кривая в координатах $Q_3(x)=f(\mu\text{m})$ (левая шкала) – каждая точка на кривой показывает, сколько процентов образца имеет размер частиц меньше либо равный данному. Гистограмма в координатах $q_3(x)=f(\mu\text{m})$ (правая шкала) – количество образца с данным размером частиц.

По данным гистограммы на рис. 9 после измельчения крахмала картофельного в режиме 15 мин размер более 55% частиц составляет 51,51 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 51,51 мкм, коэффициент элонгации частиц размером 52,728 мкм составляет 1,12 (рис. 10).

Как видно из гистограммы на рис. 11, после измельчения крахмала картофельного в режиме 30 мин более 30% микрочастиц порошка распределяется в интервале 10-100 мкм, более 10% частиц агломерировано. Установлено, что средний размер частиц составляет 82,51 мкм, коэффициент элонгации частиц размером 57,608 мкм составляет 1,25 (рис. 12).

Из гистограммы на рис. 13 видно, что по сравнению с режимом 30 мин частиц в интервале 10-30 мкм становится меньше – до 10%, увеличивается содержание частиц в интервалах 40-100 мкм и 110-350 мкм, что обусловлено увеличением количества агломератов в порошке крахмала после измельчения. Установлено, что средний размер частиц составляет 84,17 мкм, коэффициент элонгации частиц размером 62,756 мкм составляет 1,12 (рис. 14).

На рис. 15, 17, 19 представлены гистограммы распределения по размерам частиц, на рис. 16, 18, 20 – параметры формы микрочастиц супрамикроструктурированного крахмала кукурузного в режимах 15, 30 и 45 мин в мельнице МЛ-1.

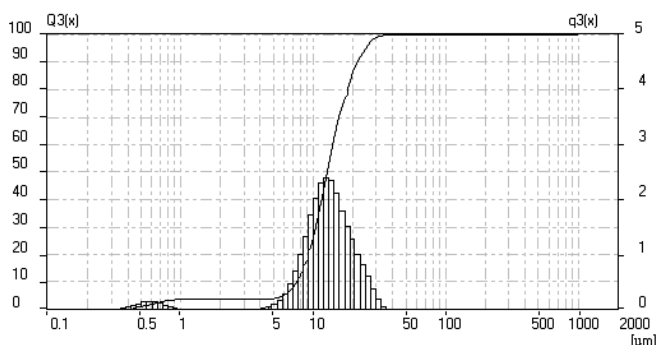


Рис. 15. Распределение по размерам микрочастиц порошка крахмала кукурузного после 15 минут измельчения

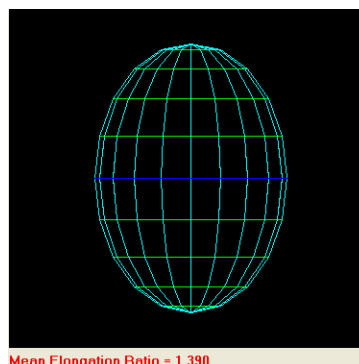


Рис. 16. Параметры формы микрочастиц порошка крахмала кукурузного после 15 минут измельчения

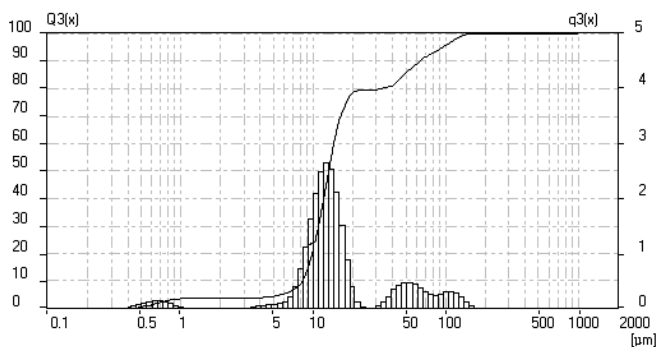


Рис. 17. Распределение по размерам микрочастиц порошка крахмала кукурузного после 30 минут измельчения

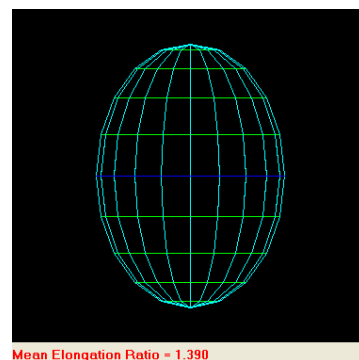


Рис. 18. Параметры формы микрочастиц порошка крахмала кукурузного после 30 минут измельчения

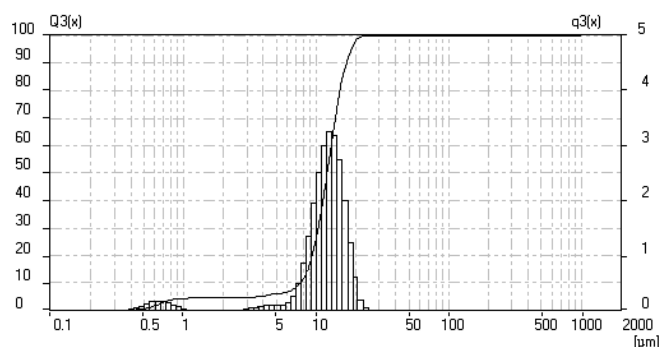
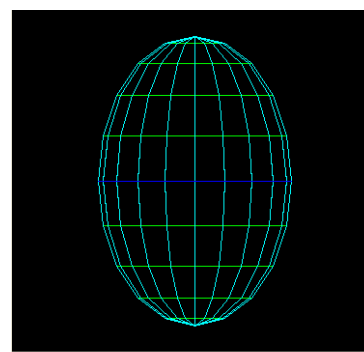


Рис. 19. Распределение по размерам микрочастиц порошка крахмала кукурузного после 45 минут измельчения



Mean Elongation Ratio = 1.495

Рис. 20. Параметры формы микрочастиц порошка крахмала кукурузного после 45 минут измельчения

По данным рис. 15, размер после измельчения в течение 15 мин порошка крахмала кукурузного около 5% частиц имеет размер 0,35-1,00 мкм и основная доля частиц – в интервале 3,8-37,0 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 13,64 мкм, коэффициент элонгации частиц крахмала кукурузного размером 12,846 мкм составляет 1,39 (рис. 16).

Как видно из гистограммы на рис. 17, после измельчения порошка крахмала кукурузного в течение 30 мин около 5% частиц имеет размер 0,37-1,20 мкм; 55% – имеют размер 2,7-20,3 мкм; до 10% частиц – 26,0-190,0 мкм (преимущественно агломерированные частицы). Установлено, что средний размер частиц составляет 24,24 мкм, коэффициент элонгации частиц размером 13,188 мкм составляет 1,39 (рис. 18).

По данным гистограммы на рис.19 до 5% частиц крахмала кукурузного после измельчения в течение 45 мин имеет размер 0,37-1,20 мкм; более 66% частиц – 2,5-26,0 мкм. Из этого следует, что размер микрочастиц порошка крахмала кукурузного после измельчения в режиме 45 минут несколько усредняется и размер агломератов уменьшается. Установлено, что средний размер частиц составляет 12,02 мкм, коэффициент элонгации частиц размером 12,204 мкм составляет 1,5 (рис. 20).

Таким образом установлено, что в процессе супрамикроструктурирования крахмалов картофельного и кукурузного с увеличением времени измельчения происходит уменьшение размеров частиц и образование агломератов. Средний размер частиц крахмала картофельного составляет 51,51 мкм, 82,51 мкм и 84,57 мкм; крахмала кукурузного – 13,64 мкм, 24,24 мкм, 12,02 мкм в режимах 15, 30 и 45 минут соответственно.

Изучение изменения физико-химических характеристик крахмалов картофельного и кукурузного в процессе супрамикроструктурирования

Результаты определения кинематической вязкости водных растворов крахмалов картофельного и кукурузного представлены в таблице.

Таблица

Кинематическая вязкость 1% водных растворов крахмалов картофельного и кукурузного в процессе супрамикроструктурирования, сСт

| Вспомогательное вещество | Время измельчения, мин | | | |
|--------------------------|------------------------|------|------|------|
| | 0 | 15 | 30 | 45 |
| Крахмал картофельный | 4,09 | 4,92 | 5,27 | 5,81 |
| Крахмал кукурузный | 1,46 | 1,48 | 1,51 | 1,69 |

Графики зависимости кинематической вязкости вспомогательных веществ от времени супрамикроструктурирования представлены на рис. 21 22.

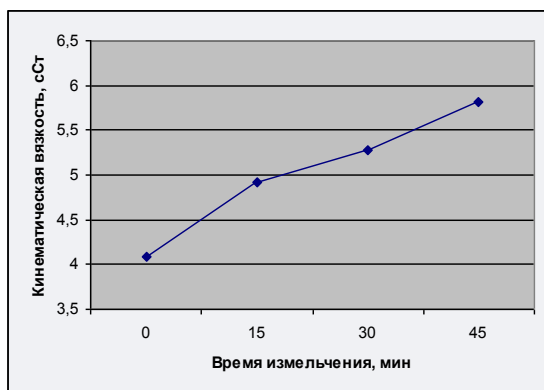


Рис. 21. Зависимость кинематической вязкости 1% водного раствора крахмала картофельного от времени измельчения

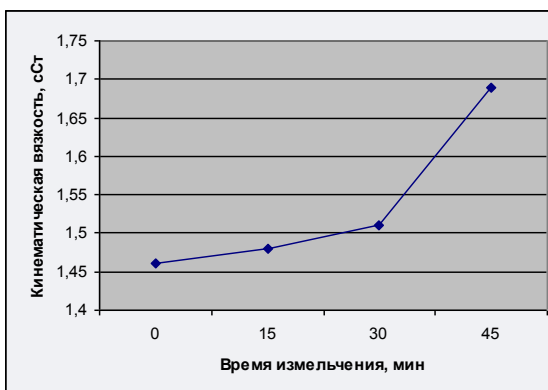


Рис. 22. Зависимость кинематической вязкости 1% водного раствора крахмала кукурузного от времени измельчения

По данным таблицы и графиков на рис. 21, 22 видно, что с увеличением времени измельчения кинематическая вязкость 1% водного раствора супрамикроструктурированного порошка крахмала кукурузного возрастает на 16% с 1,46 до 1,69 сСт при режиме измельчения 45 минут по сравнению с первоначальной, а кинематическая вязкость крахмала картофельного возрастает на 42% с 4,09 до 5,81 сСт в том же режиме измельчения.

Резюме. В процессе выполнения поставленных задач были получены супрамикроструктурированные формы крахмалов картофельного и кукурузного.

По результатам исследования изменения физико-химических характеристик полученных супрамикроструктурированных форм крахмалов установлено уменьшение размеров частиц, их агрегация и агломерация; отмечается повышение кинематической вязкости водных растворов: крахмала кукурузного – на 16%, крахмала картофельного – на 42%.

Выявленные эффекты позволяют расширить спектр применения крахмалов в фармацевтической технологии, увеличить пролонгированность лекарственных форм и снизить в них концентрацию вспомогательных веществ, что будет также способствовать повышению биодоступности и терапевтической эффективности создаваемых лекарственных средств.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № П865 от 25 мая 2010 «Разработка технологии производства супрамикроструктурированных полимеров, используемых для создания пролонгированных лекарственных средств».

Литература

1. Андреев, П. В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности (обзор) / П.В. Андреев // Химико-фармацевтический журнал – 2004. – №8. – С.37-41.
2. Бивен, Р. Натуральные полимеры на основе крахмала для средств личной гигиены / Р. Бивен, Д. Кравчик // Косметика & медицина. – 2000. – № 5. – С.29-36.
3. Воскобойникова, И. В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – № 1. – С.22-28.
4. Емшанова, С. В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования / С.В. Емшанова // Химико-фармацевтический журнал – 2008. – № 2. – С.38-43.
5. Коныгин, Г. Н. Механоактивированный препарат кальция глюконат: рентгеноструктурные, микроскопические и рентгеноэлектронные исследования / Г.Н. Коныгин, Ф.З. Гильмутдинов, С.Г. Быстров // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – №13. – С.249-252.
6. Краткая химическая энциклопедия / Гл. ред. И. Л. Кнунянц. – М., 1961. – Т. 1-5. – С. 67.



7. Ломовский, О. И. Прикладная механохимия: фармацевтика и медицинская промышленность / О.И. Ломовский // Обработка дисперсных материалов и сред. Межд. периодический сб. научн. трудов. – Вып.11. – Одесса. – 2001. – С.81-100.

8. Халиков, С. С. Аспекты механохимической технологии модификации биологически активных веществ / С.С. Халиков // Химия и медицина: тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием. – Уфа: АН РБ, Гилем. – 2010. – С. 78.

STUDY OF PHYSICAL-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF POTATO AND CORN STARCH TO CREATE PROLONGED DOSAGE FORMS WITH LIQUID DISPERSION MEDIUM

E.T. Zhilyakova

N.N. Popov

M.Yu. Novikova

O.O. Novikov

M.A. Khalikova

O.E. Lebedeva

Belgorod National Research University

e-mail: EZilyakova@bsu.edu.ru

Potato and corn starch was submicrostructured and its physical-chemical and technological properties were studied. Forms and size of particles was studied. It is estimated, that during supramicrostructuring kinematic viscosity of aqueous solutions increases.

Key words: potato and corn starch, supramicrostructuring, viscosity.



УДК 615.322.012.1

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ПЕРОРАЛЬНОЙ КОРРИГИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ИЗ ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ

Р.В. Якусевич

*Пятигорская государственная
фармацевтическая академия*

e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

Приводятся результаты обоснования оптимального состава сиропа пижмы. Экспериментально на основании органолептических характеристик выбрана основа сиропа – раствор сахарозы и корригенты вкуса, цвета и запаха (композиция «Апельсин»). Приведены отдельные физико-химические параметры (плотность, показатель преломления, качественный состав).

Ключевые слова: скорригированные формы, сироп, пижма.

Одним из стратегических приоритетов развития отечественной фармацевтической науки и промышленности является поиск подходов для более полного использования собственных ресурсов растительного сырья и создание на его основе фитопрепаратов. В качестве фитообъекта нами были выбраны цветки пижмы (*flores Tanacetum vulgare*), обладающие достаточной сырьевой базой и имеющие нормативную документацию. Цветки пижмы используются как противоглистное и желчегонное средство. Кроме того, сырье входит в состав сборов и комплексных сиропов общеукрепляющего, тонизирующего, противовоспалительного действия.

В результате анализа рынка желчегонных средств выявлено, что большая часть из них – флакумин, фламин, аллохол, олиметин, сибектан, цинарик, танацехол – выпускается в форме таблеток и капсул, что не всегда комфортно для применения [1]. При этом следует отметить, что горький вкус – достаточно распространенная проблема пероральных лекарственных форм желчегонного действия на основе лекарственного растительного сырья (эфирные масла, флавоноиды, иридоиды).

Целью наших исследований является разработка жидкой скорригированной лекарственной формы на основе цветков пижмы в виде сиропа для создания наиболее комфортных условий приема.

Для получения сиропа нами был использован спиртовой экстракт цветков пижмы. Извлечение готовили на 70% спирте методом бисмацерации, с последующим упариванием. В табл. 1 приведены отдельные характеристики полученного экстракта.

Таблица 1

Показатели экстракта пижмы

| Показатель | Значение |
|---------------|--|
| Описание | Густая жидкость зеленовато-коричневого цвета, с характерным резким запахом, горько-пряного вкуса |
| Сухой остаток | 10% |
| Подлинность | Положительные качественные реакции на - полифенольные соединения с хлоридом железа III (сине-фиолетовое окрашивание), - флавоноиды (цианидиновая проба), красное окрашивание |

Таким образом, полученный экстракт имеет характерный неприятный горький вкус и специфический резкий запах, что свидетельствует о необходимости разработки его скорригированной формы.

В качестве системы подсластителей были использованы простой сахарный сироп, растворы сорбита и фруктозы. Технология приготовления сиропа была традиционна: готовили концентрированные растворы подсластителей при нагревании до 100 °С. В остывший сироп добавляли экстракт пижмы. Состав вспомогательных веществ приведен в табл. 2.



Таблица 2

Состав сиропа пижмы

| Компоненты, г | Номер образца сиропа с экстрактом пижмы | | |
|---------------|---|----|----|
| | 1 | 2 | 3 |
| Сахароза | 64 | | |
| Фруктоза | | 70 | |
| Сорбит | | | 70 |
| Вода | 36 | 30 | 30 |

Далее добавляли вкусо-аромато-цветообразующие композиции «Вишня», «Апельсин», «Какао». Оценку вкусовых качеств полученного сиропа с пижмой проводили по методике И.Н. Андреевой [2]. В основу системы оценки были положены 3 критерия: внешний вид, цветовая гамма, вкус и запах в полной гармонии. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Оценка органолептических свойств сиропа пижмы

| Наименование вкусовой композиции | Общая оценка, баллы | | | |
|---|---------------------------------|------------------------|--|---------------|
| | Внешний вид | Цвет | Вкус и запах | Оценка |
| Сироп на сахарозе со вкусо-аромато-цветообразующей композицией «Вишня» | 7 прозрачный вязкий раствор | 4 желто-коричневый | 10 сладкий с горчинкой, с ароматом вишни | 21 хорошо |
| Сироп на сахарозе со вкусо-аромато-цветообразующей композицией «Апельсин» | 7 прозрачный вязкий раствор | 7 оранжевый | 12 сладкий с легкой горчинкой, с ароматом апельсина | 26 отлично |
| Сироп на сахарозе со вкусо-аромато-цветообразующей композицией «Какао» | 7 прозрачный вязкий раствор | 7 коричневый | 10 сладкий с горчинкой, с ароматом какао | 24 отлично |
| Сироп на фруктозе со вкусо-аромато-цветообразующей композицией «Вишня» | 7 прозрачный вязкий раствор | 4 желто-коричневый | 10 сладкий с горчинкой, с ароматом вишни | 21 хорошо |
| Сироп на фруктозе со вкусо-аромато-цветообразующей композицией «Апельсин» | 7 прозрачный вязкий раствор | 7 оранжевый | 11 сладкий, но горчит, с ароматом апельсина | 25 отлично |
| Сироп на фруктозе со вкусо-аромато-цветообразующей композицией «Какао» | 5 вязкий, мутноватый раствор | 7 коричневый | 10 сладкий с горчинкой, с ароматом какао | 22 хорошо |
| Сироп на сорбите со вкусо-аромато-цветообразующей композицией «Вишня» | 7 прозрачный вязкий раствор | 4 желто-коричневый | 10 сладкий с горчинкой, с ароматом вишни | 21 хорошо |
| Сироп на сорбите со вкусо-аромато-цветообразующей композицией «Апельсин» | 7 прозрачный вязкий раствор | 5 оранжево-красный | 12 сладкий с легкой горчинкой, с ароматом апельсина | 24 отлично |
| Сироп на сорбите со вкусо-аромато-цветообразующей композицией «Какао» | 7 прозрачный вязкий раствор | 6 светло-коричневый | 10 сладкий с горчинкой, с ароматом какао | 23 отлично |

Как следует из данных табл. 3, самую высокую оценку органолептических свойств получил сироп на сахарозе со вкусо-аромато-цветообразующей композицией «Апельсин», которую мы и приняли за оптимальную для сиропа с экстрактом пижмы.

Далее была проведена оценка полученного сиропа по органолептическим и физико-химическим характеристикам. Результаты представлены в табл. 4.



Таблица 4

Характеристики сиропа пижмы

| Показатель | Значение |
|------------------------|--|
| Описание | Прозрачный, вязкий раствор, оранжевого цвета, вкус сладкий с легкой горчинкой, с ароматом апельсина |
| Плотность | 1,2978 г/мл |
| Показатель преломления | 1,4500 (63.4% сах) |
| Подлинность | Положительные качественные реакции на: - полифенольные соединения с хлорида железа III (сине-фиолетовое окрашивание), - флавоноиды (цианидиновая проба), красное окрашивание |

Таким образом, в результате исследований выбрана оптимальная основа для скорректированной лекарственной формы на основе цветков пижмы (сироп сахарозы), коррективы вкуса, цвета и запаха (композиция «Апельсин»), а также определены органолептические признаки и отдельные физико-химические параметры (плотность, показатель преломления, качественный состав).

Литература

1. Internet-версия Государственного Реестра ЛС [Электронный ресурс]. Электрон. дан. – М., 2010. – Режим доступа: <http://www.drugreg.ru>. – Загл. с экрана.
2. Андреева, И. Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания скорректированных и трансдермальных лекарственных и парафармацевтических систем для коррекции процессов адаптации в организме: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / И.Н. Андреева. – М., 2000. – 42 с.

THE CORRECTED MEDICINAL FORM OF COMMON TANSY FLOWERS SUBSTANTIATION**R.V. Yakusevich,***Pyatigorsk State
Pharmaceutical Academy**e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru*

The results of investigation of the corrected medicinal form on the base of common tansy flowers in this article are represented. The optimal base – syrup of sugar and corrective (composition “orange”) was chosen. Some physical and chemical data (capacity, chemical compound and refraction data) are shown.

Key words: corrected medicinal form, syrup, common tansy flowers.



УДК 661.12

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ЖИДКОЙ ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДОЙ

**Е.Т. Жилякова, Н.Н. Попов
М.Ю. Новикова, О.О. Новиков
М.А. Халикова, В.И. Дейнека**

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*
e-mail: EZilyakova@bsu.edu.ru

Изучены физико-химические и технологические характеристики спирта поливинилового, супрамикроструктурированного в различных условиях.

Ключевые слова: поливиниловый спирт, супрамикроструктурирование, сыпучесть, вязкость.

Введение. На сегодняшний день фармацевтический рынок России представлен на 80% импортной продукцией, что, по мнению некоторых экспертов, является угрозой для национальной безопасности страны. С целью повышения внутренней и внешней конкурентоспособности отечественной промышленности Приказом Минпромторга России от 23.10.2009 г. № 965 утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года. Одним из путей решения этой проблемы является разработка и производство инновационных лекарственных и вспомогательных субстанций [6].

Одним из наиболее распространенных в фармацевтической технологии вспомогательных веществ является поливиниловый спирт (ПВС).

В технологии лекарственных форм 1,4-2,5% растворы ПВС применяют в качестве эмульгатора, загустителя и стабилизатора суспензий, 10% растворы – мазевых основ и глазных пленок [9].

Также ПВС широко используют в составе глазных капель в качестве пролонгатора, повышая вязкость дисперсионной среды [7, 8]. 2,5-10% растворы ПВС пролонгируют действие антибиотиков, применяемых в глазной практике, благодаря образованию легкоподвижных комплексов за счет водородных связей [1].

ПВС применяют как пленкообразователь при покрытии таблеток [3]. Также распространены пленки на основе поливинилового спирта, обладающие антимикробным, протеолитическим и комбинированным действием. ПВС используется при пересадке тканей и как носитель для точечной доставки лекарственных средств.

В последнее десятилетие отмечается широкое распространение механохимии – науки, изучающей химические и физико-химические превращения вещества при механических воздействиях. Значимость этого направления доказана, кроме того, обосновано использование механохимии в фармацевтической промышленности [4].

Измельчение твердых веществ в мельницах различного типа приводит к уменьшению степени кристалличности и аморфизации веществ, позволяет добиться увеличения площади поверхности твердого вещества, формирования частиц оптимального размера. Особо следует отметить, что использование механохимических подходов позволяет оптимизировать растворимость веществ, повышая биологическую доступность лекарственного средства [5].

В большинстве случаев после механохимической обработки происходит уменьшение размеров частиц веществ. Также, по некоторым данным, последствием механической обработки некоторых полимеров является увеличение вязкости их растворов и дисперсий в 2-4 раза, причем стабильность дисперсий остается прежней. Это является одним из путей снижения количества вспомогательных веществ в лекарственных формах [5].

Кроме того, использование механохимических подходов в фармацевтической промышленности способствует созданию низкодозных лекарственных препаратов с более высокой фармакологической активностью, химической стабильностью и по-



вышенной растворимостью действующего вещества [10]. Использование механохимических твердофазных процессов позволяет создавать новые технологические процессы, которые являются более экологически чистыми и экономически более выгодными по сравнению с существующими [11].

Исходя из вышесказанного, можно отметить, что механохимическая обработка лекарственных и вспомогательных веществ способствует их модификации, повышению растворимости, увеличению вязкости их растворов, повышению биологической доступности веществ. С учетом этих эффектов возможно создание новых лекарственных препаратов с минимальным содержанием действующих и вспомогательных веществ и более высокой терапевтической эффективностью, а также оптимизация некоторых технологических процессов.

В этой связи рабочая гипотеза исследования состоит в том, что при проведении механохимической обработки полимеров в измельчителях различного типа образуются новые молекулярные фрагменты, позволяющие изучить их физико-химические свойства (вязкость, растворимость), что в свою очередь может привести к возможности снижения их концентраций.

Цель настоящей работы состояла в разработке технологии супрамикроструктурирования ПВС и изучении физико-химических и технологических свойств полученной субстанции для использования в создании пролонгированных лекарственных форм.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования использовался поливиниловый спирт 16/1 (ГОСТ 10779-78).

Получение супрамикроструктурированной субстанции производилось путем измельчения порошка ПВС в различных временных режимах. Порошок полимера массой 20 г помещали в барабан шаровой вибрационной мельницы МЛ-1 (мельницы дисковой Retsch RS-200) и измельчали в различных временных режимах: 15, 30, 45 мин. Затем проводилось изучение физико-химических и технологических характеристик полученных супрамикроструктурированных субстанций.

Изучение формы частиц полученных супрамикроструктурированных форм полимеров проводилось на растровом ионно-электронном микроскопе Quanta 200 3D; распределение частиц по размерам и коэффициенту элонгации частиц определялось на лазерном дифракционном анализаторе размера частиц Analysette 22 Nanotech в Центре коллективного пользования научным оборудованием БелГУ «Диагностика структуры и свойств наноматериалов».

Определение вязкости и рН супрамикроструктурированных субстанций проводилось в соответствии с ОФС (42-0038-07) «Вязкость» и ОФС (42-0048-07) «Ионометрия» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания с использованием вискозиметра капиллярного ВПЖ-2 и ионометра ИЛ-160.

Приготовление раствора ПВС. Навеску порошка заливали холодной водой очищенной, оставляли раствор для набухания на сутки, затем раствор нагревали на водяной бане при температуре 80-90° С при медленном помешивании до полного растворения.

Определение технологических характеристик супрамикроструктурированных субстанций проводилось по общепринятым методикам [2].

Определение сыпучести производилось на приборе ВП-12А. Навеску порошка массой 20 г засыпали в сухую воронку прибора при закрытой заслонке, включали прибор и секундомер. После 20 с утряски, необходимой для стабильных показаний, открывали заслонку и фиксировали время полного истечения порошка из воронки. Сыпучесть определяли по формуле

$$V_c = \frac{m}{t - 20}, \quad (1)$$

где V_c – сыпучесть, г/с; m – масса навески, г; t – полное время опыта, с; 20 – время утряски, с.

Определение угла естественного откоса также производилось на приборе ВП-12А. Измеряли угол между образующей конуса сыпучего материала и горизонтальной плоскостью.

Для определения насыпной массы навеску исследуемого порошка насыпали в мерный цилиндр малыми порциями при легком постукивании по стенке цилиндра до постоянного объема, затем порошок взвешивали и рассчитывали насыпную массу по формуле:

$$\rho_n = \frac{m}{V}, \tag{2}$$

где ρ_n – насыпная масса, кг/м³; m – масса сыпучего материала, кг; V – объем порошка в измерительном цилиндре после утряски, м³.

Относительная плотность (τ) – отношение насыпной массы к истинной плотности:

$$\tau_\pi = \frac{\rho_n}{\rho} \cdot 100, \tag{3}$$

где ρ_n – насыпная масса, кг/м³; ρ – удельная масса, кг/м³.

Пористость (Π) – объем свободного пространства между частицами порошка:

$$\Pi = 100 - \tau, \tag{4}$$

где τ – относительная плотность.

Для определения коэффициента прессуемости навеску исследуемого порошка массой 0,5 г прессовали в матрице диаметром 11 мм на таблеточном прессе 600S, затем измеряли высоту и массу таблетки. Коэффициент прессуемости определяли по формуле:

$$K_{пр} = \frac{m}{h}, \tag{5}$$

где $K_{пр}$ – коэффициент прессуемости, г/мм; m – масса таблетки, г; h – высота таблетки, мм.

Результаты исследования. В рамках исследования были проведены изучение формы и размеров частиц супрамикроструктурированного ПВС.

Изучение формы и размеров частиц супрамикроструктурированного ПВС

На рис. 1-7 представлены микрофотографии неизмельченного ПВС и после его обработки в различных временных режимах в мельнице МЛ-1 (мельницы дисковой Retsch RS-200).

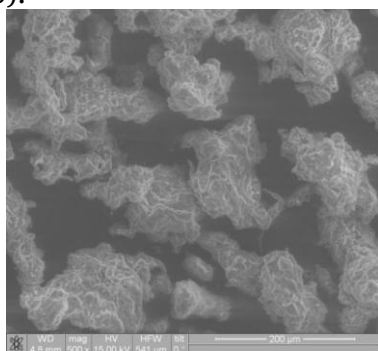


Рис. 1. Микрофотография неизмельченного ПВС

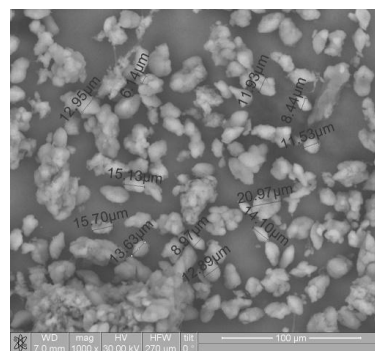


Рис. 2. Микрофотография ПВС после 15 минут измельчения в МЛ-1

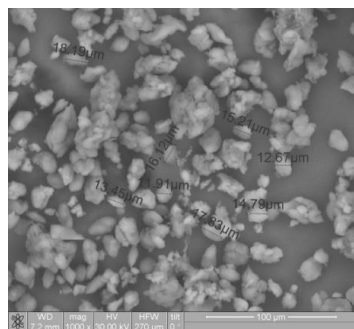


Рис. 3. Микрофотография ПВС после 30 минут измельчения в МЛ-1

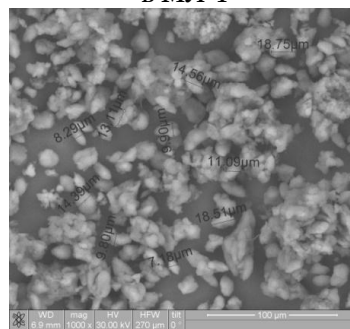


Рис. 4. Микрофотография ПВС после 45 минут измельчения в МЛ-1

По данным рис. 1, частицы неизмельченного ПВС неправильной формы, с неровными краями, размером около 100 мкм. Как показано на рис. 2, после 15 минут обработки в мельнице МЛ-1 появляются раздробленные частицы, которые частично агломерируются, размер частиц в среднем 8-22 мкм. Из рис. 3 видно, что размер частиц ПВС после 30 минут обработки находится в пределах 10-20 мкм, частицы также агломерируются. По данным рис. 4, частицы ПВС после 45 минут обработки уменьшаются, количество агломератов возрастает, размер частиц 8-20 мкм, количество более мелких частиц увеличивается.

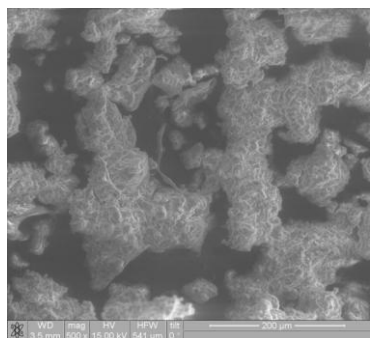


Рис. 5. Микрофотография ПВС после 15 минут измельчения в Retsch RS 200

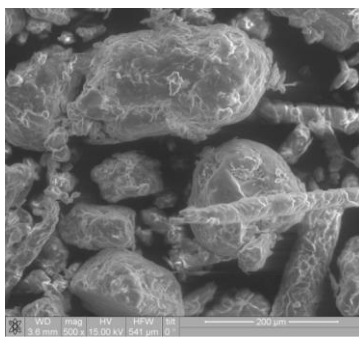


Рис. 6. Микрофотография ПВС после 30 минут измельчения в Retsch RS 200

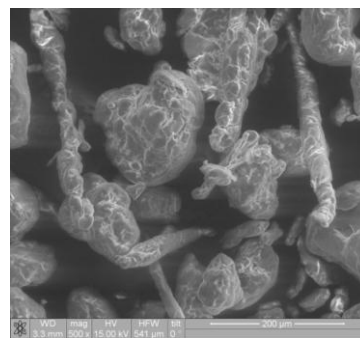


Рис. 7. Микрофотография ПВС после 45 минут измельчения в Retsch RS 200

Из рис. 5 видно, что после измельчения в течение 15 минут в мельнице Retsch RS 200 происходит разрушение частиц ПВС, размер частиц несколько уменьшается по сравнению с неизмельченным полимером и находится в пределах 30-100 мкм. По данным рис. 6 происходит разрушение значительной части полимера, частицы агломерируются, размер их находится в диапазоне 30-100 мкм. Появляются вытянутые агломераты в виде веретенообразных палочек, которые появляются в процессе трения дисков измельчительного аппарата. Как показано на рис. 7, после 45 минут обработки частицы в виде палочек утончаются, размер частиц уменьшается и составляет 20-100 мкм.

Таким образом, установлено, что обработка ПВС в мельницах различного типа способствует незначительному уменьшению размеров частиц со 100 мкм до 8-20 мкм в МЛ-1 и 20-100 мкм в Retsch RS 200. Кроме того, измельчение в мельнице Retsch RS 200 способствует возникновению веретенообразных агломератов полимера.

Изучение распределения по размерам частиц супрамикроструктурированного ПВС

На рис. 8, 10, 12 представлены гистограммы распределения по размерам частиц, на рис. 9, 11, 13 – параметры формы микрочастиц супрамикроструктурированного ПВС в режимах 15, 30 и 45 минут.

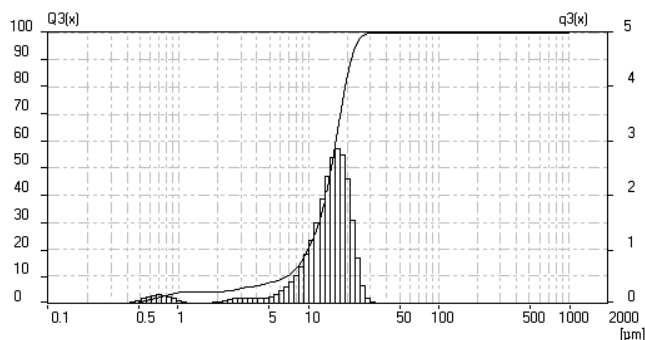


Рис. 8. Распределение по размерам микрочастиц порошка ПВС после 15 минут измельчения

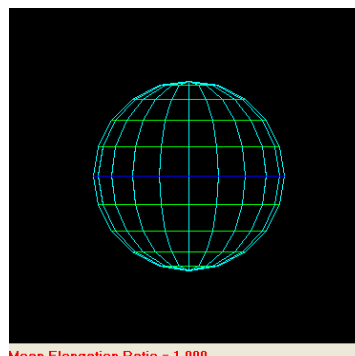


Рис. 9. Параметры формы микрочастиц порошка ПВС после 15 минут измельчения

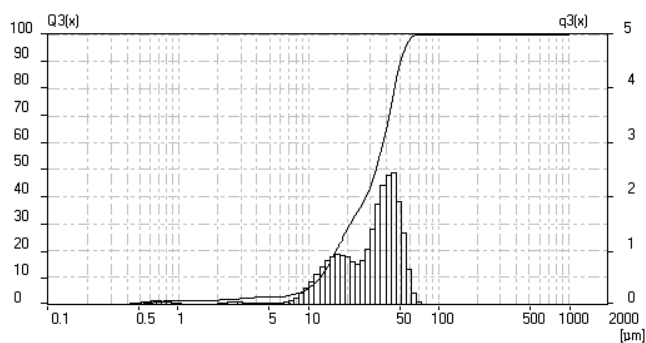
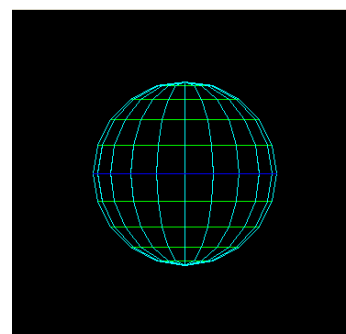


Рис. 10. Распределение по размерам микро-частиц порошка ПВС после 30 минут измельчения



Mean Elongation Ratio = 1.037

Рис. 11. Параметры формы микро-частиц порошка ПВС после 30 минут измельчения

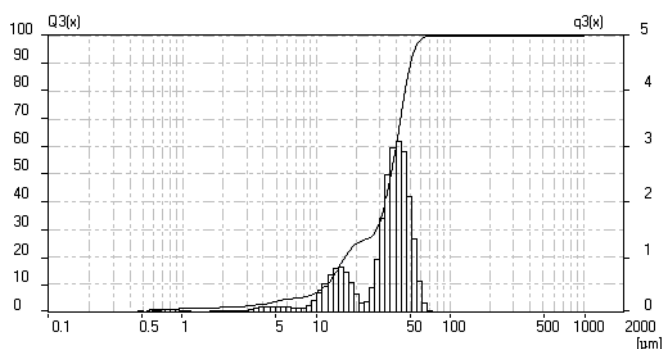
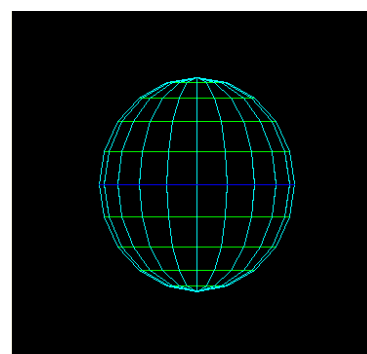


Рис. 12. Распределение по размерам микро-частиц порошка ПВС после 45 минут измельчения



Mean Elongation Ratio = 1.076

Рис. 13. Параметры формы микро-частиц порошка ПВС после 45 минут измельчения

Интегральная кривая и гистограмма: интегральная кривая в координатах $Q_3(x)=f(\mu\text{м})$ (левая шкала) – каждая точка на кривой показывает, сколько % образца имеет размер частиц меньше либо равный данному. Гистограмма в координатах $q_3(x)=f(\mu\text{м})$ (правая шкала) – количество образца с данным размером частиц.

Как видно из рис. 8, после 15 минут обработки порошка ПВС в мельнице МЛ-1 около 5% составляют частицы размером 500 нм-1 мкм, более 60% составляют частицы размером от 10 до 40 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 14,36 мкм, коэффициент элонгации (удлинения) частиц ПВС размером 14,842 мкм составляет 1,00 (рис. 9).

По данным рис. 10 после 30 минут обработки порошка ПВС в мельнице МЛ-1 около 20% составляют частицы размером 10-20 мкм, около 50% – частицы размером 30-50 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 31,8 мкм, коэффициент элонгации частиц ПВС размером 33,369 мкм составляет 1,04 (рис. 11).

Из рис. 12 видно, что после 45 минут обработки порошка ПВС в мельнице МЛ-1 около 20% частиц имеют размер в диапазоне 10-30 мкм, более 60% частиц – с размером 30-50 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 33,48 мкм, коэффициент элонгации частиц размером 36,345 мкм составляет 1,08 (рис. 13).

Таким образом, установлено, что в процессе супрамикроструктурирования ПВС с увеличением времени измельчения происходит уменьшение размеров частиц полимера и образование агломератов. Средний размер частиц ПВС составляет 14,36 мкм в режиме 15 минут, 31,8 мкм в режиме 30 минут, 33,48 мкм в режиме 45 минут.

Изучение изменения физико-химических характеристик ПВС в процессе супрамикроструктурирования

Результаты определения кинематической вязкости водных растворов ПВС представлены в табл. 1, результаты определения рН – в табл. 2.

Таблица 1

**Кинематическая вязкость водных растворов ПВС
в процессе супрамикроструктурирования, сСт**

| Концентрация водного раствора ПВС, % | Время измельчения, мин | | | |
|---|------------------------|-------|-------|-------|
| | 0 | 15 | 30 | 45 |
| 3% | 5,04 | 6,59 | 7,11 | 6,91 |
| 5% | - | 10,3) | 12,00 | 13,00 |
| 6% | 21,63 | 21,37 | 23,00 | 25,59 |
| 7% | 37,18 | 36,53 | 38,16 | 37,85 |

Графики зависимости кинематической вязкости и рН водных растворов ПВС от времени супрамикроструктурирования представлены на рис. 14 и 15.

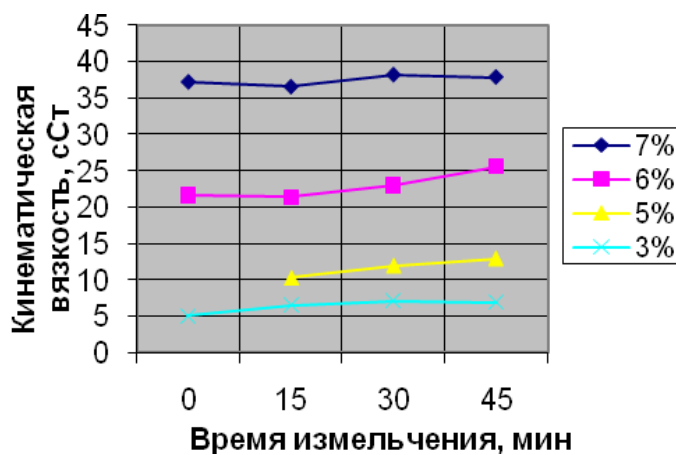


Рис. 14. Зависимость кинематической вязкости водных растворов ПВС от времени измельчения

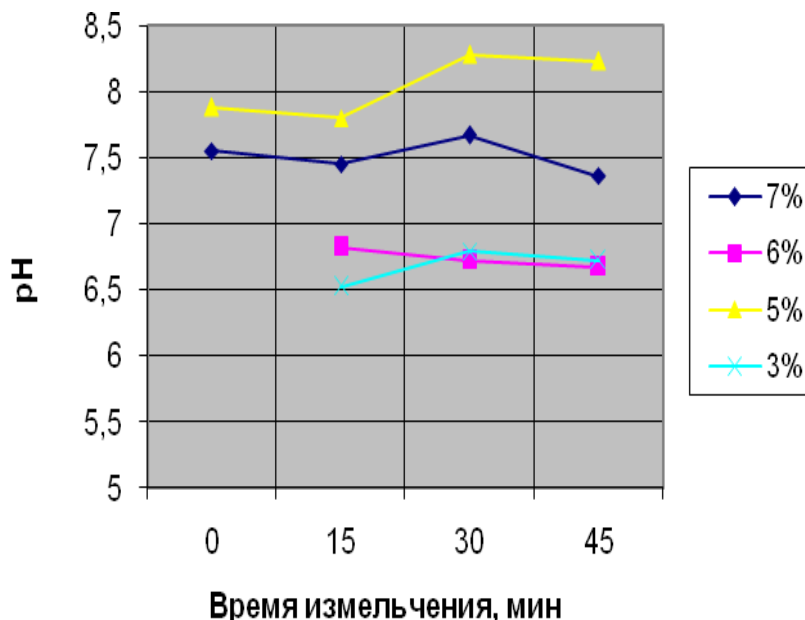


Рис. 15. Зависимость рН водных растворов ПВС от времени измельчения

По данным табл. 1 и графиков на рис. 14, с увеличением времени измельчения ПВС происходит повышение вязкости водных растворов супрамикроструктурированного полимера, максимальное значение вязкости наблюдается в среднем в режиме 45 минут. Для 3% раствора ПВС кинематическая вязкость повышается с 5,04 сСт неиз-



мельченного полимера до 7,11 сСт в режиме 45 минут; для 5% раствора – до 13 сСт в режиме 45 минут; для 6% раствора с 21,63 неизмельченного до 25,59 сСт в режиме 45 минут; для 7% раствора с 37,18 сСт неизмельченного до 38,16 сСт в режиме 30 минут. В целом вязкость водных растворов ПВС незначительно возрастает с увеличением времени супрамикроструктурирования.

Таблица 2

рН водных растворов ПВС в процессе супрамикроструктурирования

| Концентрация раствора ПВС, % | Время измельчения, мин | | | |
|------------------------------|------------------------|------|------|------|
| | 0 | 15 | 30 | 45 |
| 3% | 7,55 | 7,45 | 7,67 | 7,36 |
| 5% | - | 6,82 | 6,72 | 6,67 |
| 6% | 7,88 | 7,80 | 8,28 | 8,23 |
| 7% | - | 6,52 | 6,79 | 6,72 |

Из табл. 2 и графиков на рис. 15 видно, что рН водных растворов ПВС в процессе супрамикроструктурирования практически не изменяется и находится в интервале 6,5-8,28.

Таким образом, супрамикроструктурирование ПВС способствует повышению вязкости его водных растворов, однако рН растворов не зависит от времени супрамикроструктурирования.

Изучение изменения технологических характеристик ПВС в процессе супрамикроструктурирования

В табл. 3 представлены технологические характеристики супрамикроструктурированного ПВС.

Таблица 3

Изменение технологических характеристик ПВС в процессе супрамикроструктурирования

| Тип измельчителя | Время измельчения, мин | Сыпучесть, г/с | Угол естественного откоса, ° | Насыпная масса, кг/м ³ | Относительная плотность, % | Пористость, % | Коэффициент прессуемости, г/мм |
|------------------|------------------------|----------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------|--------------------------------|
| МЛ-1 | 0 | 2,34 | 37 | 480 | 38,40 | 61,60 | 0,100 |
| | 15 | 1,35 | 40 | 610 | 48,80 | 51,20 | 0,125 |
| | 30 | 1,17 | 38 | 640 | 51,20 | 48,80 | 0,125 |
| | 45 | 1,43 | 41 | 620 | 49,60 | 50,40 | 0,125 |
| RS-200 | 0 | 2,34 | 37 | 480 | 38,40 | 61,60 | 0,100 |
| | 15 | 4,34 | 37 | 630 | 50,40 | 49,60 | 0,125 |
| | 30 | 2,57 | 40 | 670 | 56,16 | 46,40 | 0,100 |
| | 45 | 2,57 | 43 | 680 | 54,40 | 45,60 | 0,125 |

На рис. 16-19 представлены графики зависимости технологических характеристик ПВС от времени супрамикроструктурирования.

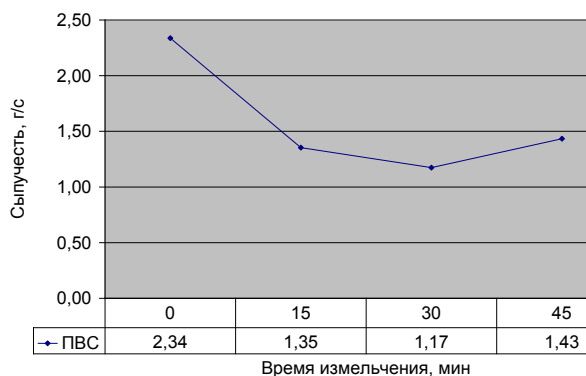


Рис. 16. Зависимость сыпучести ПВС от времени измельчения в МЛ-1

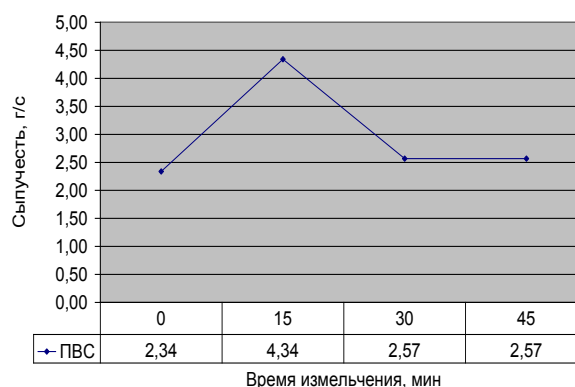


Рис. 17. Зависимость сыпучести ПВС от времени измельчения в Retsch RS200

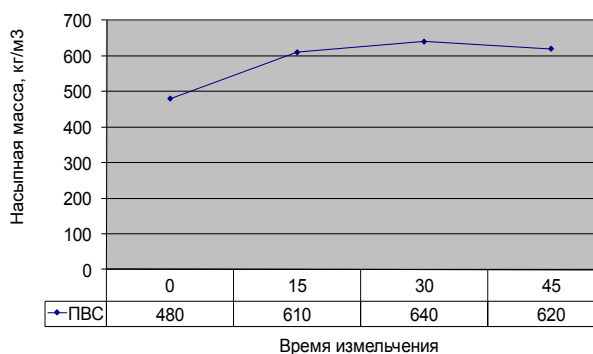


Рис. 18. Зависимость насыпной массы ПВХ от времени измельчения в МЛ-1

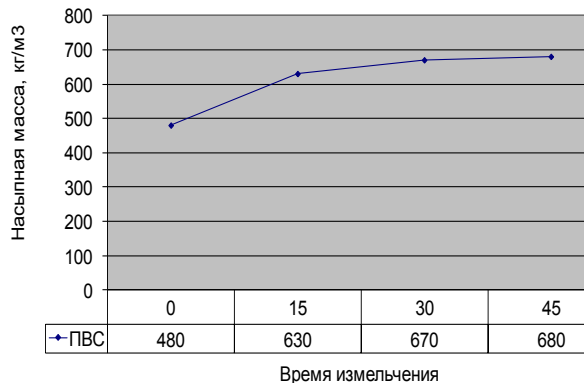


Рис. 19. Зависимость насыпной массы ПВХ от времени измельчения в Retsch RS200

Из рис. 16 следует, что для порошка ПВХ характерна допустимая сыпучесть 2,34 г/с, однако после обработки в мельнице МЛ-1 сыпучесть порошка ПВХ ухудшается по сравнению с неизмельченным и падает до 1,17-1,43 г/с. Угол естественного откоса порошка ПВХ, обработанного в МЛ-1 практически не отличается от угла естественного откоса неизмельченного порошка ПВХ и находится в пределах 37-41°. Насыпная масса порошка ПВХ – 480 кг/м³ – легкий порошок. Из рис. 18 видно, что после его измельчения в мельнице МЛ-1 насыпная масса увеличивается и находится в пределах 610-640 кг/м³, что соответствует средним порошкам. Наибольшего значения насыпная масса достигает при измельчении в течение 30 минут – 640 кг/м³, что на 33% выше по сравнению с исходной. После измельчения в указанных режимах в мельнице – МЛ-1 значение коэффициента прессуемости порошка ПВХ увеличивается в 1,25 раз с 0,1 до 0,125.

Как видно из рис. 17, после измельчения порошка ПВХ в мельнице Retsch RS200 сыпучесть после 5 минут измельчения возрастает на 54% – с 2,34 г/с исходной до 4,34 г/с. Угол естественного откоса порошка ПВХ, обработанного в Retsch RS200, незначительно возрастает с увеличением времени измельчения с 37° до 43°. По данным рис. 19 после обработки порошка ПВХ в мельнице Retsch RS200 насыпная масса также увеличивается и достигает 680 кг/м³, что характерно для средних порошков и на 42% выше неизмельченного ПВХ.

В свою очередь после обработки порошка ПВХ в мельнице Retsch RS200 коэффициент прессуемости увеличивается в 1,25 раза только в режиме 15 минут. В остальных режимах значение коэффициента остается равным неизмельченному ПВХ.

По приведенным выше данным можно сделать вывод о том, что существенного влияния на технологические характеристики ПВХ тип измельчительного аппарата не оказывает, однако более рациональным является измельчение в мельнице Retsch RS200, так как данный тип мельницы не способствует ухудшению сыпучести полимера в процессе супрамикроструктурирования, а также значительно повышает насыпную плотность пролонгатора.

Резюме. В процессе исследований были получены супрамикроструктурированные формы поливинилового спирта.

Изучение изменения физико-химических и технологических характеристик полученных супрамикроструктурированных форм ПВХ показало, что супрамикроструктурирование ПВХ в мельнице МЛ-1 способствует агломерированию частиц полимера (в мельнице Retsch RS200 – веретенообразные агломераты полимера). С увеличением времени измельчения происходит незначительное уменьшение размеров частиц. Кинематическая вязкость водных растворов ПВХ возрастает на 40%. Также установлено, что более рациональным является измельчение в мельнице Retsch RS200, так как данный тип мельницы способствует улучшению сыпучести ПВХ на 50% и повышению насыпной массы на 40%.



Таким образом, полученные в ходе супрамикроструктурирования положительные, с точки зрения фармацевтического производства, изменения физико-химических и технологических характеристик ПВС способны в значительной степени увеличить область использования этого вспомогательного вещества, а именно – за счет способности увеличения пролонгированности лекарственных форм и снижения концентрации ПВС в различных лекарственных формах. Полученные эффекты также будут способствовать повышению биодоступности и терапевтической эффективности создаваемых лекарственных средств.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № П865 от 25 мая 2010 «Разработка технологии производства супрамикроструктурированных полимеров, используемых для создания пролонгированных лекарственных средств».

Литература

1. Бадыкова, Л. А. Интерполимерная пленка как пролонгированная глазная лекарственная форма / Л.А. Бадыкова, Г.А. Азаматова, Р.Х. Мударисова // Химия и медицина: тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием. – Уфа: АН РБ, Гилем. – 2010. – С. 116.
2. Езерский, М. Л. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. II. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу / М.Л. Езерский // Химико-фармацевтический журнал – 1977. – № 8. – С.98-114.
3. Компанцева, Е. В. Разработка новой технологии таблеток дипразина и их анализ/ Е.В. Компанцева, М.В. Гаврилин, А.Н. Богданов и др. // Фармация – 1998. – № 1. – С.19-20.
4. Краткая химическая энциклопедия / Гл. ред. И. Л. Кнунянц. – Т. 1-5. – М., 1961-67.
5. Ломовский, О. И. Прикладная механохимия: фармацевтика и медицинская промышленность / О.И. Ломовский // Обработка дисперсных материалов и сред. Межд. периодический сб. науч. трудов. – Вып. 11. – Одесса, 2001. – С. 81-100.
6. Приказ Минпромторга РФ от 23.10.2009 № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».
7. Рябцева, А. А. Некоторые современные гипотензивные препараты для лечения офтальмогипертензии и глаукомы / А.А. Рябцева, М.Х. Рахман Шейх // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). – 2001. – № 2. – С.70-73.
8. Санитарные правила по применению пищевых добавок, № 1923-78 от 29.09.1979. – М., 1979.
9. Тенцова, А. И. Полимеры в фармации. / А.И. Тенцова, М.Т. Алюшина. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
10. Хвостов, М. В. Клатрирование фармаконов – эффективный путь создания низкодозных лекарственных препаратов / М.В. Хвостов, Т.Г. Толстикова, А.О. Брызгалов // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья : материалы III Всерос. конф. 23-27 апреля 2007 г. : в 3 кн. / под ред. Н.Г. Базарновой, В.И. Маркина. – Барнаул : Изд-во Алт. ун-та, 2007. – Кн. 1. – С.73-77.
11. Boldyrev, V. V. In «Reactivity of Solids. Past, Present and Future»./ V.V. Boldyrev; Oxford, Blackwell Sci. Publ. Ltd., 1996, pages 267-285.

STUDY OF PHYSICAL-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF POLYVINYL ALCOHOL TO CREATE PROLONGED FORMS WITH LIQUID DISPERSION MEDIUM

**E.T. Zhilyakova, N.N. Popov
M.Yu. Novikova, O.O. Novikov
M.A. Khalikova, V.I. Deineka**

*Belgorod National Research University
e-mail: EZilyakova@bsu.edu.ru*

Polyvinyl alcohol was submicrostructured in different conditions and its physical-chemical and technological properties were studied.

Key words: polyvinyl alcohol, supramicrostructuring, looseness, viscosity.



УДК 615.2./3.012.8

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОИСК В ПРОЦЕССЕ РАЗРАБОТКИ РАСТИТЕЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ И АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ

Л.П. Лежнева

*Пятигорская государственная
фармацевтическая академия*

e-mail: tig-zarina@mail.ru

Разработаны технологические схемы производства сока из свежих листьев крапивы двудомной и сухого экстракта из листьев скумпии кожевенной. Изучены гидрофильные и липофильно-гидрофильные основы с целью установления оптимального состава мази с предлагаемыми фитокомплексами противовоспалительного и антимикробного действия для лечения заболеваний кожи.

Ключевые слова: дерматологические заболевания, крапива двудомная, скумпия кожевенная, сок, экстракт, технологическая схема, мазь.

Проблема лечения дерматологических заболеваний остается актуальной в современной практической медицине. Широкий спектр имеющихся препаратов далеко не всегда гарантирует успех лечения заболеваний кожи, сопровождающихся воспалением и инфицированием. В этом плане особый интерес представляют препараты из растительного лекарственного сырья.

Объектами нашего изучения являлись два растения – крапива двудомная и скумпия кожевенная. Опыт народной медицины многих стран свидетельствует о многочисленных преимуществах растительных соков по сравнению с применением высушенного сырья. Хорошо известно, что сок из свежесобранных листьев крапивы двудомной успешно используют для лечения заболеваний кожи, печени, почек, желудка [1]. Для реализации противовоспалительных и антимикробных свойств комплекса водорастворимых веществ листьев крапивы двудомной нами были проведены исследования по разработке технологической схемы получения сока из свежесобранного сырья с целью последующего его введения в состав сложной мази [3].

В процессе получения стабильного сока крапивы изучали: особенности прессования свежесобранного сырья, условия инактивации ферментов, консерванты для микробиологической стабилизации сока, а также способы его очистки. Предложена технологическая схема, которая обеспечивает выход сока не менее 67% (рис. 1).

Установлены показатели качества сока крапивы: сухой остаток не менее 9,5%; содержание дубильных соединений не менее 1,6%; аскорбиновой кислоты не менее 0,04%; суммы органических кислот не менее 0,65% [2].

Листья скумпии кожевенной известны как отечественное сырье для получения медицинского танина, который применяется в качестве вяжущего, гемостатического, противовоспалительного средства. Лечебный эффект листьев скумпии определяется наличием в них ценного комплекса дубильных соединений и флавоноидов, содержание которых на основании проведенных исследований составляет соответственно не менее 18% и не менее 1% (в пересчете на рутин).

Для получения сухого экстракта из листьев скумпии использовали метод прерывистой перколяции и установили оптимальные условия обработки сырья: 3-кратная экстракция измельченных листьев скумпии (0,25-1 мм) водой в соотношении 1:10 с учетом коэффициента поглощения сырья, равного 3,7, при температуре 90-100°C в течение 60 минут на каждой стадии процесса. Указанный режим позволил извлечь не менее 94% дубильных веществ от содержания их в сырье [4].

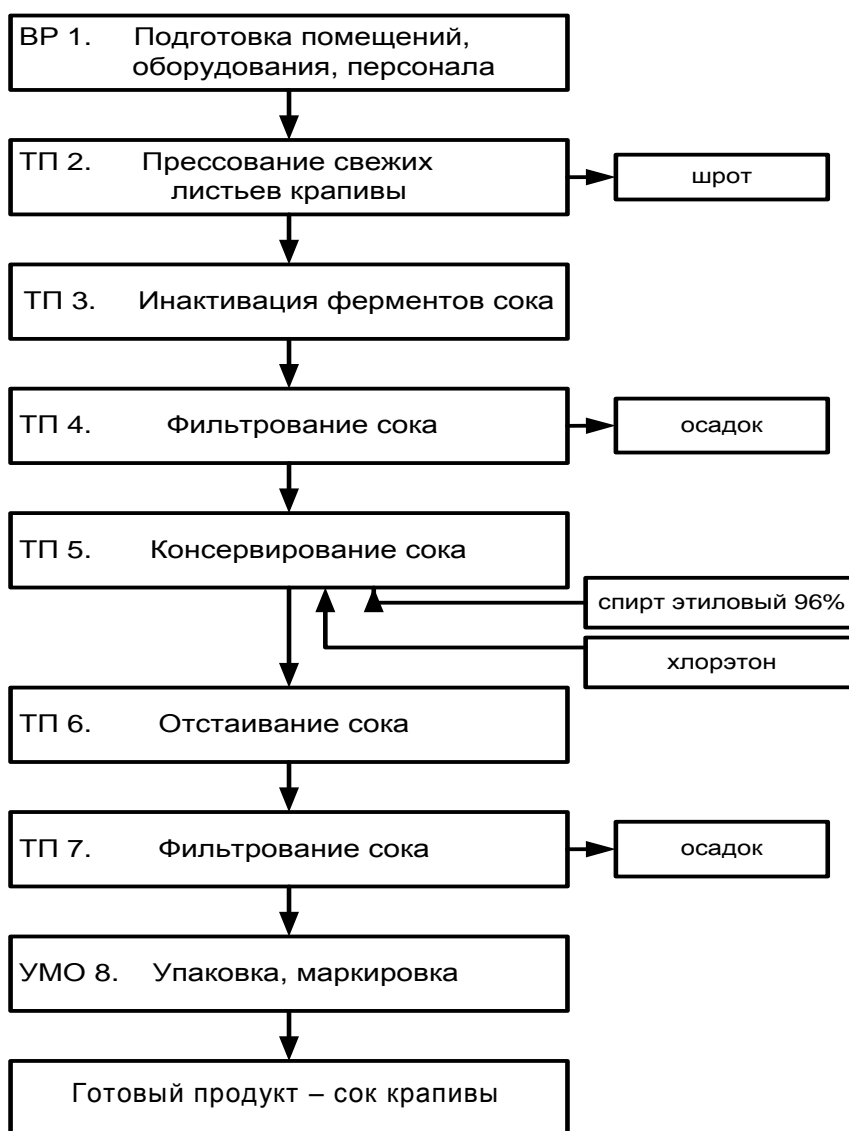


Рис. 1. Технологическая схема получения сока из свежих листьев крапивы двудомной

Разработана технологическая схема производства сухого экстракта скумпии, включающая экстракцию сырья, объединение извлечений и их сушку (рис. 2).

Выход сухого экстракта скумпии не менее 28%. Определены нормы его качества: влажность не более 5%; содержание дубильных веществ не менее 55%; содержание флавоноидов не менее 3%.

Предварительные фармакологические и микробиологические исследования сока из листьев крапивы двудомной и сухого экстракта из листьев скумпии кожевенной подтвердили их выраженную противовоспалительную и антимикробную активность. На основании полученных результатов установлены оптимальные концентрации сока крапивы (10%) и сухого экстракта скумпии (1%) в составе рациональной лекарственной формы – мази. Принимая во внимание водорастворимый характер лекарственных средств – сока и сухого экстракта, в процессе технологических исследований по определению состава мази были изучены гидрофильные и липофильно-гидрофильные основы. Составы мазевых композиций представлены в таблице.

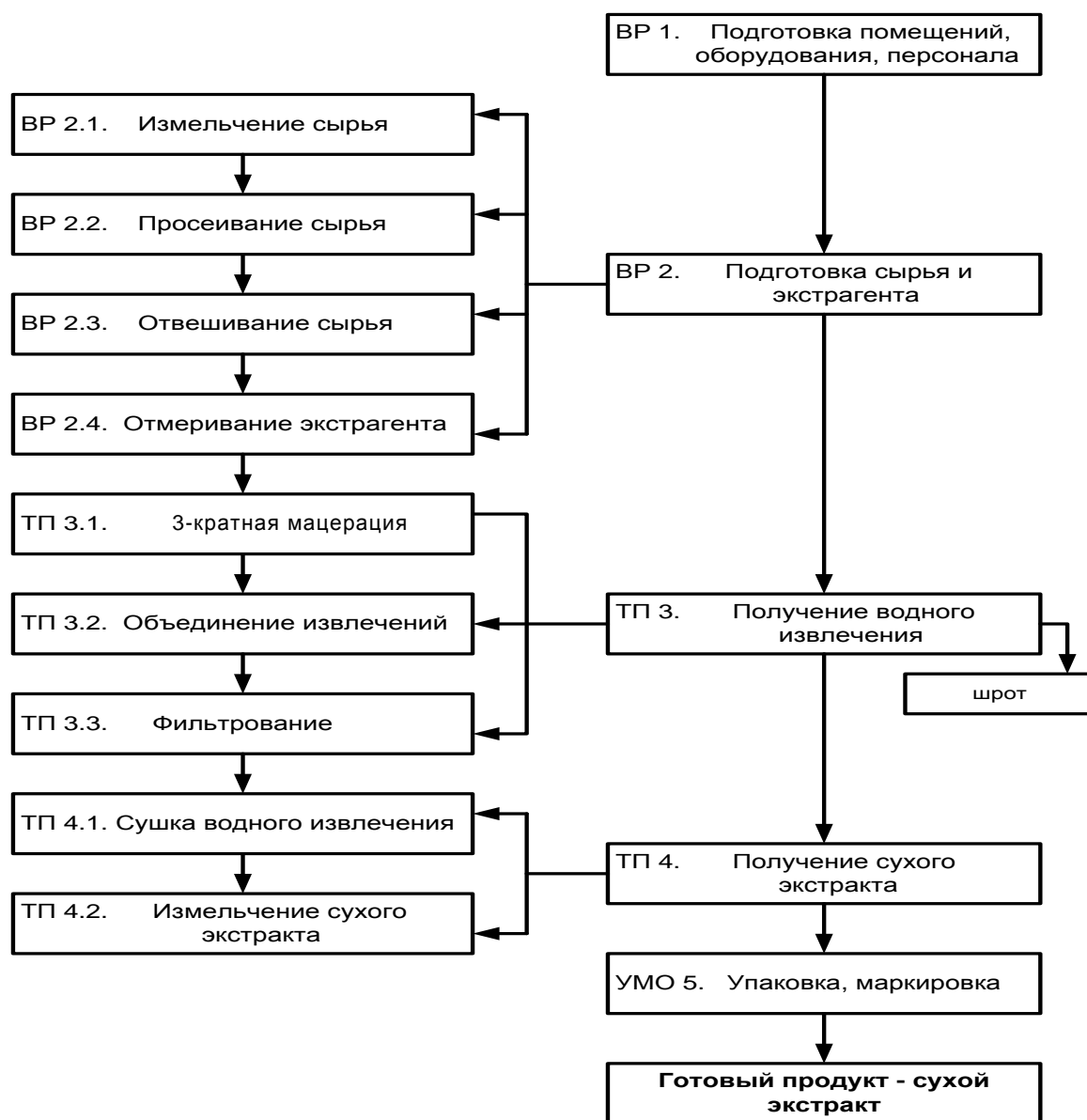


Рис.2. Технологическая схема получения сухого экстракта из листьев скумпии кожевенной

Таблица

Составы мазевых композиций на основе сока крапивы двудомной и сухого экстракта скумпии кожевенной

| Компоненты мазевых композиций | Номер мазевой композиции | | | | | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Сок крапивы | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Сухой экстракт скумпии | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| ПЭО-400 | 15,0 | 30,0 | | | | | | 40,0 | | |
| ПЭО-1500 | | 56,0 | | | | | | | 60,0 | |
| Парафин | 5,0 | | 12,0 | 5,0 | | | | | | |
| Вазелин | 26,0 | | | 25,0 | 84,0 | | 50,0 | | | |
| Спирт цетиловый | 10,0 | | | 10,0 | | | | | | |
| Твин-80 | 5,0 | | | 5,0 | | | | | | |
| Na-КМЦ | | | 5,0 | | | | | | | 6,0 |



Продолжение табл.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Спирты шерстяного воска | | | 3,0 | | | | | | | |
| Масло вазелиновое | | | 30,0 | | | | | | | |
| Глицерина моностеарат | | | | | 5,0 | | | | | |
| Флокар | | | | | | 0,1 | | | | |
| Эмульсионные воски | | | | | | | 10,0 | | | |
| Карбопол | | | | | | | | 4,0 | | |
| Глицерин | | | | | | 10,0 | | | 10,0 | 10,0 |
| Нипагин | | | 0,2 | | | 0,2 | 0,1 | 0,2 | | 0,1 |
| Вода очищенная | до 100,0 | до 100,0 | до 100,0 | до 100,0 | - | до 100,0 | до 100,0 | до 100,0 | до 100,0 | до 100,0 |

Биофармацевтическую оценку образцов мазей проводили с использованием микробиологического метода оценки высвобождения БАВ (метод «колодца»). Полученные результаты явились основанием для рекомендации мази следующего состава: сока листьев крапивы двудомной – 10,0; сухого экстракта листьев скумпии кожевенной – 1,0; карбопола – 4,0; ПЭО-400- 40,0; нипагина – 0,2; воды очищенной – до 100,0.

Предложена технологическая схема изготовления мази, ее нормы качества и срок годности.

Литература

1. Лежнева, Л. П. Производство извлечений и соков из свежих лекарственных растений / Л.П. Лежнева // Хим.-фарм. производство: Обз. информ. – М.: ГНИИЭМП, 1997. – Вып.8. – 24 с.
2. Лежнева, Л. П. Технологические исследования с целью комплексного использования крапивы двудомной в медицине / Л.П. Лежнева // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр.- Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 95.
3. Лежнева, Л. П. Теоретическое и экспериментальное обоснование возможности применения крапивы двудомной в практической медицине. – Пятигорск, 2010. – 100 с.
4. Попова, О. И. Обоснование возможностей использования водных извлечений из листьев скумпии кожевенной для получения средств местной терапии / О.И. Попова, Л.П. Лежнева, А.М. Куянцева, М.В. Мазурина // Новые медицинские технологии в охране здоровых, в диагностике, лечении, реабилитации больных: сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. – Пенза: ПДЗ, 2006. – С. 60-62.

TECHNOLOGICAL SEARCH OF THE PLANT DOSAGE FORM OF ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY FOR TOPICAL THERAPY

L.P. Lezhneva

*Pyatigorsk State
Pharmaceutical Academy*

e-mail: tig-zarina@mail.ru

Technological schemes of the juice production from fresh *Urtica dioica* leaves and dry extract of *Cotinus coggygria* leaves have been elaborated. Hydrophylic and lipophylo-hydrophylic bases have been examined to determine the optimal ointment composition with the above mentioned phytocomplexes of anti-inflammatory and antimicrobial activity to treat skin diseases.

Key words: dermatological diseases, *Urtica dioica*, *Cotinus coggygria*, juice, extract, technological



УДК: 615.451.16'454.074:543.544.32

РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ «ДЕНТОЛИПТ» С СО₂-ЭКСТРАКТАМИ ГВОЗДИКИ И ЭВКАЛИПТА

В статье описано проведение исследований по разработке состава и технологии стоматологического геля с СО₂-экстрактами гвоздики и эвкалипта. Оптимальный носитель для СО₂-экстрактов – 1% гидрогель карбопола-940. Концентрация корригента аспартама для композиции – 0,05%. Минимальная ингибирующая концентрация СО₂-экстракта гвоздики – 500 мкг/мл; СО₂-экстракта эвкалипта – 1000 мкг/мл в отношении кокковой микрофлоры и бацилл. Выявлено отсутствие токсических свойств, наличие противовоспалительного и противоотечного действия. Качественный и количественный анализ проводили методом ГЖХ. Содержание пинеола в экстракте эвкалипта составило 8,06%, а эвгенола в экстракте гвоздики – 55,9%. Срок хранения геля 1,5 года.

Е.А. Кульгав

*Пятигорская государственная
фармацевтическая академия*

e-mail: tig-zarina@mail.ru

Ключевые слова: гель, СО₂-экстракты, стандартизация, стоматология.

С целью расширения ассортимента отечественных средств для лечения и профилактики заболеваний десен и слизистой рта нами были проведены исследования по разработке состава и технологии стоматологического геля. В качестве действующих компонентов исследовали СО₂-экстракты гвоздики и эвкалипта.

На основании проведенных исследований обоснован состав стоматологического геля. Исходя из степени высвобождения СО₂-экстрактов в модельном опыте *in vitro*, осмотической активности, намазывающей и прилипающей способности, реологических исследований выбран оптимальный носитель и его концентрация среди синтетических и полусинтетических полимеров: метилцеллюлозы, Na-карбоксиметилцеллюлозы, ПЭО-1500 и карбопола-940: 1% гидрогель карбопола-940. Проведены исследования по корригированию вкуса геля с помощью синтетических подсластителей (аспартам, аспамикс, сладекс) и установлена оптимальная концентрация аспартама для композиции в количестве 0,05%. Антимикробная активность СО₂-экстрактов гвоздики и эвкалипта в сравнении с аналогичными эфирными маслами изучена методом серийных разведений и методом «дисков» на 8 тест-культурах.

Определена минимальная ингибирующая концентрация СО₂-экстракта гвоздики – 500 мкг/мл; СО₂-экстракта эвкалипта – 1000 мкг/мл в отношении кокковой микрофлоры и бацилл. Исходя из антимикробной активности и рекомендованных разовых терапевтических доз для эфирных масел эвкалипта и гвоздики 2-4 мг установлена концентрация СО₂-экстрактов в геле [3].

Разработана технологическая схема производства стоматологического геля с СО₂-экстрактами гвоздики и эвкалипта.

Предлагаемый нами гель «Дентолипт» планируется применять в стоматологической практике при различных воспалительных процессах путем нанесения на слизистую десен, поэтому изучали антибактериальную активность полученной композиции.

Выявлена выраженная противомикробная активность разработанного стоматологического геля в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, превосходящая препарат сравнения, раствор для гигиенических полосканий полости рта «Стоматофит».

Результаты исследований показали, что гель с СО₂-экстрактами гвоздики и эвкалипта обладает антибактериальной активностью, более выраженной в отношении грамположительных возбудителей. Причем, приготовленный в соотношении 0,36: 0,18 (СО₂-экстракт гвоздики: СО₂-экстракт эвкалипта) оказывает антибактериальное дейст-



вие в большей степени, что подтвердило правильность выбора нами концентрации CO₂-экстрактов и основы геля.

Проведены фармакологические исследования предложенного геля на лабораторных животных, в результате чего методом Кёрбера установлено отсутствие у него токсических свойств, наличие противовоспалительного и противоотёчного действия на модели каолинового отека и антипролиферативного действия на модели развития хронического пролиферативного воспаления [1].

Предложена методика качественного и количественного анализа эвгенола и цинеола в CO₂-экстрактах гвоздики и эвкалипта и геле, содержащем эти экстракты, методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Различие свойств цинеола и эвгенола позволяет разделить их в изотермическом режиме хроматографической колонки. Однако при разработке методики определения этих веществ в CO₂-экстрактах учитывалось присутствие сопутствующих природных соединений. Хроматограф фиксировал пики отклика со временем удерживания: цинеола (2,25 мин) и эвгенола (4,2 мин) [2].

Количественное содержание биологически активных компонентов в исследуемых объектах определяли по высоте их пиков в анализируемых и стандартных образцах. Содержание цинеола в экстракте эвкалипта составило 8,06% (относительная погрешность не превышает ±4,3%), а эвгенола в экстракте гвоздики – 55,9% (относительная погрешность 2,9%). Для расчетов содержания эвгенола и цинеола в геле использовали метод абсолютной калибровки. Хроматограммы исследуемых образцов обрабатывали с помощью компьютерной программы Хроматэк Аналитик, учитывая прямую калибровочную зависимость между площадью пика и концентрацией вещества. Относительная ошибка составила 2,1% (определение эвгенола); 5,04% (определение цинеола).

Срок хранения геля устанавливали в течение 24 месяцев при комнатной температуре. Показатели качества геля «Дентолипт» оставались стабильны в течение 18 месяцев (1,5 года).

Таким образом, на основании проведенных исследований разработан состав стоматологического геля «Дентолипт» с CO₂-экстрактами гвоздики и эвкалипта.

Литература

1. Беловолова, Е. А. Изучение противовоспалительной активности геля с CO₂-экстрактами гвоздики и эвкалипта /Е.А. Беловолова, С.А. Кулешова, Т.Ю. Арчинова // Проблемы и перспективы современной науки: сб. науч. тр. – Томск, 2008. – Вып.2. – С.61-62.
2. Беловолова, Е. А. Анализ цинеола и эвгенола в CO₂-экстрактах и эфирных маслах эвкалипта и гвоздика и геля «Дентолипт», содержащего названные экстракты и эфирные масла методом ГЖХ /Е.А. Беловолова, М.С. Родовниченко //Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 159-161.
3. Кульгав, Е. А. Фармакотехнологическое исследование геля с CO₂-экстрактами гвоздики и эвкалипта для использования в стоматологии: автореф. дис...канд. фармацевт. наук: 15.00.01. / Кульгав Елена Александровна. – Пятигорск, 2009. – 24 с.

RESEARCH DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF DENTAL GEL "DENTOLIPT" WITH THE CO₂-EXTRACTS OF CARNATION AND EUCALYPTUS

This article describes research on the development of composition and technology of dental gel with CO₂-extracts of carnation and eucalyptus. The optimal medium for the CO₂-extracts is 1% carbopol hydrogel-940. The concentration of flavoring to the composition of aspartame – 0,05%. Minimum inhibitory concentration of CO₂-extract carnation- 500 mcg / ml; CO₂ extract of eucalyptus – 1000 mcg / ml against coccal microflora and bacilli. The absences of toxic properties, the presence of anti-inflammatory and anti-edematous action were discovered. Qualitative and quantitative analysis was performed by GLC. The content of cineole in eucalyptus extract was 8.06%, and eugenol in clove extract – 55,9%. Shelf life of gel is 1,5 years.

E.A. Kulgav

*Pyatigorsk State
Pharmaceutical Academy*

e-mail: tig-zarina@mail.ru

Key words: gel, CO₂ extracts, standardization, dentistry.



УДК 615.322'451.16:547.814.51.012:661.12

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОМЫШЛЕННОГО МЕТОДА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА

А.М. Шевченко¹
Е.Г. Ковалевская¹
Н.Т. Карданов²

¹*Пятигорская государственная
фармацевтическая академия*

²*ООО «Биотехнология-07»,
г. Нальчик*

e-mail: nplfarmak-50@yandex.ru

В статье изложены данные об особенностях промышленного метода экстрагирования дигидрокверцетина, материалы исследований образцов сырья по товароведческим и физико-химическим показателям. В связи с большим количеством сопутствующих веществ, процесс выделения дигидрокверцетина (ДГК) представляется весьма сложным. Известные по патентным исследованиям способы получения ДГК зачастую существуют только в лабораторном варианте. Причинами низкой эффективности промышленного метода экстрагирования дигидрокверцетина могут быть отсутствие стадии предварительного замачивания свежего сырья, в котором должны пройти процессы плазмолиза живых клеток, затем десорбция и растворение ДГК, а также недостаточная степень вскрытия фибриллярных полостей и разрушение клеток древесины в процессе экстрагирования.

Ключевые слова: дигидрокверцетин, таксифолин, биофлавоноиды, экстрагирование.

Дигидрокверцетин (таксифолин) – природный флавоноид, получаемый из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) и лиственницы даурской (*Larix dahurica* Turcz.) [1]. Широкий спектр биологической активности препарата (антиоксидантная, ангиопротекторная, регенерирующая, противоопухолевая, дезинтоксикационная, противоотечная и др.) привлекает в последнее время все большее внимание исследователей в научной и практической медицине.

В связи с большим количеством сопутствующих веществ, процесс выделения дигидрокверцетина (ДГК) представляется весьма сложным. Известные по патентным исследованиям способы получения ДГК зачастую существуют только в лабораторном варианте. При масштабировании их возникают сложности с регенерацией растворителей, утилизацией отходов, они сложны в исполнении, требуют использования дорогостоящих растворителей, не всегда обеспечивают чистоту продукта. Кроме того, высокие энергозатраты на регенерацию экстрагентов повышают стоимость субстанции, а токсичность и огнеопасность некоторых экстрагентов не позволяют использовать их в крупном производстве. Поэтому промышленные методы получения субстанции должны быть в первую очередь безопасны и экономически обоснованы.

Производство ДГК налажено некоторыми предприятиями Сибири (г. Ангарск, фирма «Флавир», ИНПФ «Химия древесины» совместно с Байкальским ЦБК), Дальнего Востока (ОАО «Аметис», Амурская обл.), Подмосковья (г. Пущино), а также ООО «Биотехнология – 07» (г. Нальчик). Сырьем служит древесная масса комлевой части ценных пород сибирской и даурской лиственницы от 100- до 200-летнего возраста. При производстве ДГК в Европейской части нашей страны стоимость его повышается из-за транспортировки сырья из районов Дальнего Востока и Сибири. Учитывая большую потребность в субстанции, ценность сырья и ограниченность его запасов, технологии его выделения должны быть в максимальной степени ресурсосберегающими. Существующий метод промышленного получения ДГК [2] основан на экстракции мелкоизмельченной комлевой части лиственницы 90% спиртом этиловым в батарее из двух диффузоров в соотношении сырья и экстрагента 1:6. Для интенсификации процесса к диффузорам подключают роторно-пульсационный аппарат (РПА), экстрагируют в течение 20 минут, затем отделяют извлечение на фильтрующих центрифугах. В последующем извлечение концентрируется, из него осаждается ДГК-сырец, который подвергается дополнительной очистке и перекристаллизации. При



этом сырье, особенно во втором диффузоре, содержащее значительную часть неизвлеченного ДГК, в дальнейшем не используется и идет в отвал.

Целью настоящей работы является выяснение причин недостаточного истощения сырья в промышленном методе экстрагирования.

Объекты и методы. В качестве объектов исследования использовали комлевые части лиственницы даурской зимней заготовки, поставляемые из Зейского района Амурской области. Предприятие «Биотехнология – 07» (г. Нальчик) предоставило 6 образцов сырья различных серий. Измельчение сырья проведено на токарном станке (степень измельчения 1-7 мм). Содержание ДГК определяли методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе «Стайер» фирмы Аквилон согласно методикам, описанным в литературе [3], при следующих параметрах: колонка Luna C 8 размером 250×4,60 мм, длина волны 287 нм, объем вводимой пробы 20 мкл. Образец ГСО дигидрокверцетина (ВФС 42-2399-94) был предоставлен ООО «Биотехнология-07», г. Нальчик.

Обсуждение результатов. Начальным этапом исследований явилось исследование образцов сырья по товароведческим и физико-химическим показателям. Влажность сырья определена по методике ГФ XI издания [4] содержание ДГК – по методике, приведенной выше. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты определения влажности и содержания ДГК в промышленных образцах комлевых частей лиственницы даурской

| № серии образца | Влажность | | Содержание ДГК в пересчете на сухое вещество | |
|-----------------|-----------|---|--|--|
| | W, % | Метрологические характеристики | С _{исх} , % | Метрологические характеристики |
| 010310 | 18,4 | $\bar{X} = 16,4$ $S_x = 0,991$ $\pm \Delta X = 2,54$ $\varepsilon = 15,52\%$ $t = 2,57$ | 2,95 | $\bar{X} = 2,63$ $S_x = 0,127$ $\pm \Delta X = 0,328$ $\varepsilon = 12,46\%$ $t = 2,57$ |
| 020310 | 19,8 | | 2,41 | |
| 030310 | 13,4 | | 2,68 | |
| 040310 | 15,8 | | 2,20 | |
| 050310 | 16,8 | | 3,01 | |
| 060310 | 14,3 | | 2,55 | |

Как следует из табл. 1, влажность измельченных образцов свежей древесины лиственницы даурской находилась в пределах 14,3 -19,8%, а содержание ДГК – 2,20 – 3,01%.

Степень измельчения определена путем ситового анализа образцов сырья промышленного измельчения. Учет результатов ситового анализа проводился по формуле Козени [5]:

$$\frac{100}{d} = \sum_{i=1}^{i=k} \frac{\Delta g_i}{d_i}$$

где: Δg_i – количество частиц сырья размером d_i . Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты ситового анализа образцов сырья различных серий

| № серии образца | Содержание частиц сырья указанного размера (мм), % | | | | | | |
|-----------------|--|---------|---------|---------|---------|------|-----------------|
| | <0,5 | 0,5-1,0 | 1,0-2,0 | 2,0-3,0 | 3,0-5,0 | >5,0 | $\frac{100}{d}$ |
| 010310 | | | | | | | |
| 020310 | 2,2 | 5,8 | 24,2 | 38,2 | 20,4 | 9,2 | 2,5 |
| 030310 | 2,8 | 4,5 | 18,5 | 42,4 | 19,2 | 12,6 | 2,6 |
| 040310 | 1,4 | 6,2 | 20,2 | 36,4 | 22,1 | 14,7 | 2,7 |
| 050310 | 0,6 | 6,8 | 25,6 | 32,5 | 24,3 | 10,2 | 2,6 |
| 060310 | 2,0 | 5,2 | 22,4 | 37,1 | 20,0 | 13,3 | 2,6 |
| \bar{O} | 1,7 | 4,7 | 21,2 | 38,5 | 18,7 | 15,2 | 2,6 |



Как следует из табл. 2, средняя степень измельчения составила 2,6 мм, несмотря на то, что в некоторых партиях сырья содержание частиц размером более 5 мм составляло 15%. Это говорит о необходимости дополнительного измельчения сырья.

В лабораторных условиях воспроизведен промышленный метод экстрагирования при следующих условиях:

- масса сырья в одном диффузоре – 40 г;
- число диффузоров – 2;
- размер частиц – 1-7 мм (промышленная степень измельчения);
- экстрагент – спирт 90%;
- количество экстрагента – 240 мл;
- соотношение твердой и жидкой фаз – 1:6.

Для интенсификации процесса использовали высокоскоростной лабораторный миксер-измельчитель (2 тыс.об/мин). Время экстрагирования на каждой ступени составляло 20 минут, как это и заложено в технологической инструкции. Отжим сырья проводили на лабораторном гидропрессе при давлении 100 кгс/см². При этом коэффициент поглощения составил в среднем 0,8 см³/г. Для экстракции взято 6 образцов сырья различных серий поставки. Фактический выход (η_{ϕ}) рассчитывался по формуле:

$$\eta_{\phi} (\%) = \frac{X_i(z)}{X_{исх.}(z)} \cdot 100,$$

где X_i – содержание ДГК (г) в отделенной от сырья жидкой фазе после 2-й ступени экстракции; $X_{исх.}$ – содержание ДГК в использованной для экстрагирования массе исходного сырья (80 г). Результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3

Фактический выход ДГК в промышленном методе экстрагирования

| № серии образца | $X_{исх.}$, г | X_i , г | C_i , % | Метрологические характеристики |
|-----------------|----------------|-----------|-----------|---|
| 010310 | 2,36 | 0,8200 | 34,75 | $\bar{X} = 39,12$ $S_x = 1,792$ $\pm \Delta X = 4,606$ $\varepsilon = 11,77\%$ $t = 2,57$ |
| 020310 | 1,93 | 0,8012 | 41,51 | |
| 030310 | 2,14 | 0,8199 | 38,31 | |
| 040310 | 1,76 | 0,8050 | 45,74 | |
| 050310 | 2,41 | 0,8210 | 34,07 | |
| 060310 | 2,04 | 0,8235 | 40,37 | |

Таким образом, фактический выход ДГК находился в пределах 34,07 – 45,74% (в среднем 39,12%).

Теоретический расчет [5] возможного выхода ДГК при вышеуказанных условиях показал, что при достижении равновесия в системе экстрагент – сырье он должен быть на уровне 98%:

$$\eta_{\delta} = \frac{\dot{a} + \dot{a}^2 + \dots + \dot{a}^n}{1 + \dot{a} + \dot{a}^2 + \dots + \dot{a}^n} \cdot 100\% = \frac{\frac{208}{32} + \left(\frac{208}{32}\right)^2}{1 + \frac{208}{32} + \left(\frac{208}{32}\right)^2} = 98\%,$$

где a – соотношение сливаемого и удержанного сока; n – число ступеней экстрагирования, равное числу диффузоров в батарее.

Эффективность используемого метода:

$$\frac{\eta_{\delta}}{\eta_{\delta}} \cdot 100\% = \frac{39,12}{98} \cdot 100 = 39,9\%,$$

Представляло интерес установить причины столь низкой эффективности.

Время проведения процесса экстрагирования в промышленных условиях (20 мин на каждой ступени) кажется нам сомнительным, т.к. измельченное сырье предварительно не высушивается в связи с возможностью окисления ДГК, а живые

клеточные оболочки не обладают полупроницаемостью. В связи с этим нами устанавливалось оптимальное время экстрагирования сырья на одной ступени. Процесс извлечения проводили в приведенных выше условиях в течение 5-45 мин (пробы отбирались через каждые 5 мин). Анализ полученных извлечений проводили методом ВЭЖХ, как указано выше. Результаты представлены на рис. 2. Для исследования взят образец сырья серии 020310 с исходным содержанием ДГК 2,41%.

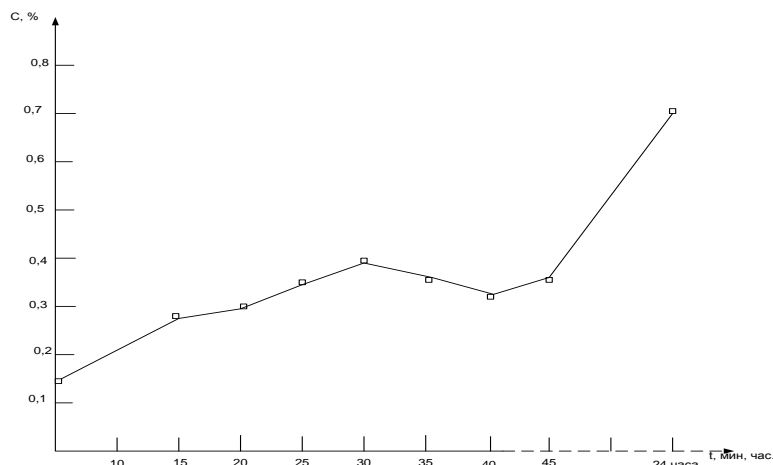


Рис. 1. Динамика извлечения ДГК в зависимости от времени экстрагирования

Результаты эксперимента показали, что максимальный прирост концентрации ДГК наблюдался на 25-й минуте экстрагирования, после чего значимых изменений в приросте не было. Однако после экспозиции системы в течение 24 часов и дополнительной экстракции в течение 5 мин. на лабораторном миксере-измельчителе прирост концентрации составил еще 0,35% (!).

Таким образом, причинами низкой эффективности промышленного метода экстрагирования дигидрокверцетина могут быть отсутствие стадии предварительного замачивания свежего сырья, в котором должны пройти процессы плазмолиза живых клеток, затем десорбция и растворение ДГК, а также недостаточная степень вскрытия фибриллярных полостей и разрушение клеток древесины в процессе экстрагирования. Указанные причины должны быть учтены при разработке оптимизированной схемы получения ДГК.

Литература

1. Уминский, А. А. Биохимия флавоноидов и их значение в медицине // А.А. Уминский, Б.Х. Хавстеен, Б.Ф.Баканева. – Пушино: ООО Фотон-век, 2007. -264 с.
2. Патент 2346941(RU). Способ выделения дигидрокверцетина из древесины лиственницы и установка для его осуществления / Кислицын А.Н., Мальчиков Е.Л. (RU)// Заявка: 2007114401/04, 16.04.2007
3. Р 4.1.1672-03. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. 11.3. Определение флаванолов в БАД из экстрактов лиственницы. Дата введения – 30 июня 2003 года .
4. Государственная фармакопея СССР. – 11-е изд. – Вып. 1. Общие методы анализа. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
5. Пономарев, В. Д. Экстрагирование лекарственного растительного сырья / В.Д. Пономарев. – М.: Медицина, 1976. – 204 с.



ESTIMATION OF EFFICIENCY OF INDUSTRIAL METHOD OF DIHYDROQUERCETIN EXTRACTION

A.M.Shevchenko¹
E.G.Kovalevskaja¹
N.T.Kardanov²

*¹Pyatigorsk State
Pharmaceutical Academ*

*²Public corporation "Biotechnology – 07",
Nalchik*

e-mail: nplfarmak-50@yandex.ru

In the article the data on features of industrial method of extraction of dihydroquercetin, materials of research of samples of raw in physical and chemical parameters are stated. In connection with a plenty of accompanying substances, process of extraction of dihydroquercetin (DGQ) is represented rather complex. Ways of reception DGQ known on patent researches frequently exist only in laboratory variant. The reasons of low efficiency of an industrial method extraction of dihydroquercetin can be absence of a stage of preliminary soaking of fresh raw material, in which should pass processes of a plasmolysis of living cells, then a desorption and dissolution DGK, and also an insufficient degree of opening of fibrillar cavities and destruction of cells of wood in process extraction.

Key words: dihydroquercetin, taxyfolin, bioflavonoids, extraction

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ ИЗ ТРАВЫ МЕЛКОЛЕПЕСТНИКА КАНАДСКОГО (*ERIGERON CANADENSIS L.*)

А.Ю. Ботов¹
В.Я. Яцюк¹
Л.Е. Сипливая¹
В.И. Дейнека²
Д.И. Писарев²
О.О. Новиков²

¹Курский государственный
медицинский университет

²Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: dasbot777@gmail.com

Хроматографическими и спектрофотометрическими методами проведен качественный и количественный анализ пигментов и аминокислот в сырье мелколепестника канадского. В ацетоновом извлечении, полученном методом мацерации, установлено наличие не менее пяти каротиноидов, один из которых идентифицирован как β -каротин. Определен оптимальный режим экстракции липофильных веществ. В водном извлечении определено содержание девяти (заменимых и незаменимых) аминокислот, установлено их количественное содержание.

Ключевые слова: каротиноиды, хлорофиллы, аминокислоты, мелколепестник канадский, хроматография, спектрофотометрия.

Введение. В последнее время наблюдается усиление интереса ведущих фармацевтических фирм мира к поиску и выделению фармакологически активных веществ и потенциально ценных природных соединений с целью создания на их основе оригинальных современных лекарственных средств.

Род *Erigeron* (мелколепестник) насчитывает более 30 видов распространенных в странах Европы, Азии, Америки. Из них 6 видов, мелколепестника встречаются на территории стран СНГ. По данным литературы, на территории Центрально-Черноземного региона произрастают и образуют значительные запасы три многолетних вида мелколепестника: в Курской области – мелколепестник едкий (*Erigeron acer*) и мелколепестник канадский (*Erigeron canadensis*), на юге Белгородской и в Воронежской областях – мелколепестник подольский (*Erigeron podolicus*) [8].

По данным литературы, наиболее полно изучен мелколепестник канадский, действующими веществами которого являются эфирное масло, дубильные вещества, а также флавоноиды и холин. В научной медицине РФ сырье мелколепестника не находит широкого применения и используется как компонент, входящий в состав сборов для лечения простатита. В народной медицине России растения рода мелколепестник применяются как кровоостанавливающее и закрепляющее средство, против ревматизма, а также подагры; в итальянской народной медицине корни мелколепестника едко-го используются главным образом местно, при зубной боли, ушибах и артритах; мелколепестник однолетний применялся в народной медицине Китая для лечения несварения, энтеритов, гепатита и гематурии [10, 11].

Данная работа является продолжением исследований химического состава биологически активных веществ некоторых видов растений рода мелколепестник и посвящена изучению веществ первичного обмена, входящих в состав липофильной и гидрофильной фракций, а именно пигментов и аминокислот [2]. Компоненты первичного синтеза образуются в результате ассимиляции веществ, попавших в организм извне. К ним относят также белки, ферменты, липиды, витамины и органические кислоты. Идентификация и количественное определение этих групп веществ представляет несомненный интерес для оценки перспективности использования растительного сырья с целью создания лекарственных препаратов различной фармакологической активности.

Материалы и методы исследования. Объектом данного исследования служили надземные органы мелколепестника канадского, собранные в фазу вегетации: конец цветения – начало плодоношения, на территории Курской области в 2010 году.



Хлорофиллы качественно обнаруживали в ацетоновом извлечении, полученном методом мацерации, используя их способность давать красную флюоресценцию под действием УФ-света. Каротиноиды определяли в очищенной ацетоновой вытяжке методом восходящей ТСХ и прямым сравнением с достоверными образцами, в системах растворителей: гексан, гексан-диэтиловый эфир (3:5) и гексан-ацетон (9:1). Количество пятен на хроматограммах и их окраску контролировали визуально.

Для получения индивидуальных веществ раствор каротиноидов в эфире хроматографировали на колонке (4х30 см) с использованием в качестве сорбента оксида алюминия. Колонку проявляли смесью гексан-диэтиловый эфир (3:7), бензолом и отбирали фракции по 10 мл. Элюаты анализировали методом хроматографии в тонком слое сорбента на пластинках «Силуфол» в системе растворителей: петролейный эфир-бензол-метанол (81:15:4), ацетон-петролейный эфир (9:1), гексан-диэтиловый эфир (3:5). Фракции, имеющие одинаковый состав, объединяли, упаривали под вакуумом и анализировали. Идентификацию каротиноидов осуществляли спектрофотометрическим методом по спектрам поглощения, по окраске на адсорбенте и в растворах, по расположению зон на хроматограммах, при хроматографировании смешанных проб выделенных каротиноидов с достоверными образцами.

Для количественного определения пигментов использовали спектрофотометрическую методику, позволяющую определять каротиноиды и хлорофиллы при их совместном присутствии [7]. Анализ пигментов выполняли при комнатной температуре на рассеянном свете, так как при сильном освещении может произойти фотоокисление хлорофилла. Для определения содержания пигментов в сырье мелколепестника канадского была изучена зависимость полноты экстракции от следующих технологических факторов: измельченность сырья, кратность экстракции, экстрагент, метод экстракции.

Для качественного обнаружения аминокислот в водном извлечении мелколепестника канадского использовали нингидриновую реакцию. Далее проводили хроматографическое определение аминокислот посредством восходящей ТСХ в системе растворителей бутанол-уксусная кислота-вода (3:1:1) в сравнении с достоверными образцами, с последующим их количественным определением денситометрически. Для этого на хроматографическую пластинку размером 150×120мм «Силуфол» наносили на расстоянии 1 см от края по 0,2 мкг извлечения и такое же количество 0,5% водных растворов стандартных образцов аминокислот. После прохождения фронтом растворителя расстояния 10 см, пластинку извлекали из камеры, просушивали на воздухе. Затем хроматограмму обрабатывали 0,25% раствором нингидрина в ацетоне, нагревали в сушильном шкафу при температуре 105°C в течение 2-3 минут [6,9].

Результаты исследования и обсуждение. Методом восходящей тонкослойной хроматографии определили наличие не менее пяти веществ, отнесенных по характеру окраски к каротиноидам (табл. 1). Дальнейшую идентификацию проводили спектрофотометрическим методом. Для этого готовили растворы в бензоле, гексане и снимали спектры. После анализа спектров поглощения всех фракций удалось идентифицировать β-каротин по следующим максимумам: 435, 465, 494 нм и 425, 453, 484 нм для бензола и гексана соответственно. Далее проведен сравнительный анализ полученного соединения по спектрам поглощения с достоверным образцом β-каротина, что позволило определить наличие его в образце. Остальные порции представлены смесью различных каротиноидов и требуют дальнейшего изучения.

Таблица 1

Хроматографический анализ каротиноидов в мелколепестнике канадском

| Номер пятна на хроматограмме | Величина R _f в системах растворителей | | |
|------------------------------|--|--------|-------------------|
| | гексан-диэтиловый эфир 3:5 | гексан | гексан-ацетон 9:1 |
| 1 | 0,07 | 0,10 | 0,19 |
| 2 | 0,11 | 0,27 | 0,23 |
| 3 | 0,19 | 0,39 | 0,32 |
| 4 | 0,69 | 0,50 | 0,35 |
| 5 (β-каротин) | 0,94 | - | 0,84 |



Технологический процесс получения фитопрепаратов включает стадию извлечения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья. В процессе экстракции происходит массообмен между экстрагентом и раствором веществ в растительной клетке до выравнивания концентраций. Количественный и качественный состав извлечения во многом зависит не только от химического состава биологически активных веществ, но и от химической природы экстрагента, технологической подготовки сырья и способа проведения экстракции [1, 4].

При проведении эксперимента выяснено, что наибольший выход пигментов достигается при использовании в качестве экстрагента смеси гексан-ацетон в соотношении 1:1 (табл. 2).

Таблица 2

Влияние экстрагента на содержание пигментов (каротиноидов и хлорофиллов) в мелколепестнике канадском

| Экстрагент | Содержание пигментов* в мг/100г | |
|---------------------|---------------------------------|-------|
| | 1 | 2 |
| Гексан | 4,09 | 2,37 |
| Ацетон | 7,65 | 13,90 |
| Гексан-ацетон (1:1) | 13,26 | 20,22 |

Примечание: * – среднее значение пяти определений; 1 – содержание каротиноидов; 2 – содержание хлорофиллов.

Из многочисленных способов получения вытяжки нами был выбран метод дробной мацерации, так как он обеспечивает наибольший выход пигментов и, таким образом, позволяет наиболее полно извлекать биологически активные вещества особенно термолабильные (табл. 3).

Таблица 3

Влияние метода экстракции на содержание пигментов (каротиноидов и хлорофиллов) в мелколепестнике канадском

| Метод экстракции | Содержание пигментов* в мг/100г | |
|---------------------------|---------------------------------|-------|
| | 1 | 2 |
| Экстракция при нагревании | 13,26 | 20,22 |
| Дробная мацерация | 14,89 | 21,13 |

Примечание: * – среднее значение пяти определений; 1 – содержание каротиноидов; 2 – содержание хлорофиллов.

В процессе экстракции важную роль играет степень измельчения сырья. Известно, что скорость экстракции в идеальном случае прямопропорциональна степени измельчения сырья. В действительности практика показала, что порошки высокой степени измельчения для экстракции не используются. В этой связи в каждом конкретном случае необходимо определить оптимальную степень измельчения сырья [3, 5]. Результаты исследования показали, что для получения экстрактов целесообразно использовать растительное сырье, имеющее степень измельчения 1 мм (табл. 4).

Таблица 4

Влияние степени измельчения сырья на содержание пигментов и экстрактивных веществ (каротиноидов и хлорофиллов) в мелколепестнике канадском

| Степень измельчения, мм | Содержание пигментов* в мг/100г | | Содержание экстрактивных веществ* в % |
|-------------------------|---------------------------------|-------|---------------------------------------|
| | 1 | 2 | |
| 1 | 15,01 | 21,98 | 5,56 |
| 3 | 9,54 | 16,45 | 3,60 |
| 5 | 4,78 | 10,11 | 2,45 |

Примечание: * – среднее значение пяти определений; 1 – содержание каротиноидов; 2 – содержание хлорофиллов.



Для оценки влияния кратности экстракции на содержание пигментов и экстрактивных веществ была проведена 5-ступенчатая экстракция. Полученные результаты свидетельствуют о том, что целесообразно осуществлять трехкратную кратную экстракцию, так как при продолжении процесса не наблюдается увеличения выхода биологически активных веществ (табл. 5).

Таблица 5

Влияние кратности экстракции на содержание пигментов и экстрактивных веществ (каротиноидов и хлорофиллов) в мелколепестнике канадском

| Степень экстракции | Содержание пигментов*, мг/100г | | % извлечения | | Содержание экстрактивных веществ*, % |
|--------------------|--------------------------------|-------|--------------|----|--------------------------------------|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| 1 | 15,11 | 20,35 | 39 | 42 | 5,37 |
| 2 | 11,58 | 13,81 | 30 | 29 | 3,17 |
| 3 | 9,32 | 10,43 | 24 | 21 | 2,52 |
| 4 | 1,95 | 2,69 | 5 | 6 | 2,01 |
| 5 | 0,45 | 1,08 | 2 | 2 | 1,05 |

Примечание: * – среднее значение пяти определений; 1 – содержание каротиноидов; 2 – содержание хлорофиллов.

В гидрофильной фракции было проведено исследование аминокислотного состава. В пробе установлено наличие не менее 9 аминокислот, при этом наибольшее количество составляют: аланин, гистидин, аргинин и аспарагиновая кислота (табл. 6).

Таблица 6

Результаты тонкослойной хроматографии свободных аминокислот водного извлечения мелколепестника канадского в системе растворителей бутанол-уксусная кислота-ледяная вода (3:1:1)

| Номер пятна | R _f | аминокислота | Концентрация, мг% |
|-------------|----------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | 0,06 | аргинин | 24 |
| 2 | 0,07 | гистидин | 30 |
| 3 | 0,34 | аспарагиновая кислота | 18 |
| 4 | 0,41 | серин | 12 |
| 5 | 0,45 | аланин | 48 |
| 6 | 0,47 | треонин | 12 |
| 7 | 0,49 | глутаминовая кислота | 6 |
| 8 | 0,59 | валин | 6 |
| 9 | 0,60 | метионин | 6 |

В ходе анализа изучены вещества первичного биосинтеза сырья мелколепестника канадского: пигменты и аминокислоты. Полученные сведения о качественном составе и количественном содержании веществ первичного обмена позволяют предположить перспективность дальнейшего изучения растений рода мелколепестник для создания отечественных фитопрепаратов на их основе.

Литература

1. Ахназарова, С. Л. Методы оптимизации в химической технологии. – 2-е изд., перераб. и доп. / С.Л. Ахназарова, В.В.Кофаров. – М., 1985. – С. 327.
2. Ботов, А. Ю. Изучение *Erigeron Canadensis* L. как возможного источника получения каротиноидов и хлорофиллов / А.Ю. Ботов, В.Я. Яцюк, Л.Е. Сипливая // Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы междунар. науч. конф. – Бангкок, 2010. – С. 108-109.
3. Краснов, Е. А. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Е.А. Краснов, Т.П. Березовская, Л.А. Демиденко и др. – Томск, 1987. – 184 с.
4. Гогилашвили, Л. М. Исследование процесса экстракции плодов держи-дерева / Л.М. Гогилашвили, Н.С. Хатиашвили, П.А. Явич // Фармация. – 2000. – №2. – С. 24.
5. Завражнов, В. И. Лекарственные растения: лечебное и профилактическое исследование / В.И. Завражнов, Р.И. Китаева, К.Ф. Хмелев. – Воронеж : Изд-во ВГУ, 1993. – 220 с.



6. Киселева, Т. Л. Сравнительное хроматографическое изучение аминокислотного состава травы полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris* L.), собранной на территории России и Китая / Т.Л. Киселева, О.А. Горошко, А.В. Чаузова, О.А. Прохоренко // Сборник научных трудов II-го российского фитотерапевтического съезда. – М., 2010. – С. 179-183.

7. Литвиненко, В. И. Количественное определение каротиноидов и хлорофиллов хладонного экстракта валерианы лекарственной / В.И. Литвиненко, С.В. Талашова, Т.П. Попова // Состояние и перспективы современного лекарствоведения. Ярославль. – 1997. – С. 65-66.

8. Маевский, П. Ф. Флора средней полосы европейской части России / П.Ф. Маевский. – Москва, 2006. – 514 с.

9. Яцюк В. Я. Анализ состава веществ первичного синтеза растительного сбора / В.Я. Яцюк, О.А. Елецкая // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – №3, 2009. – С. 146-150.

10. Li, X. New sesquiterpenes from *Erigeron annuus* / X. Li, M.Yang, Y.F.Han et al. // *Planta Med.* – 2005. – Vol. 71. – P. 268-272.

11. Pieroni, A. Folk pharmaceutical knowledge in the territory of the Dolomiti Lucane, inland southern Italy/ A. Pieroni, C.L Quave.;R.F. Santoro // *J. Ethnopharmacol.* 2004, 95, 373-384.

PERSPECTIVES OF PHYTOPREPARATION RECEIPT FROM HERB OF *ERIGERON CANADENSIS* L.

A.Y. Botov¹

V.Y. Yatsuk¹

L.E. Siplivaya¹

V.I. Deineka²

D.I. Pisarev²

O.O. Novikov²

¹*Kursk State Medical University*

²*Belgorod National Research University*

e-mail: imbo118@rambler.ru

The qualitative and quantitative analysis of pigments and amino acids has been conducted with the use of chromatographic and spectrophotometric methods contained in raw material of *Erigeron Canadensis* L. We have revealed the presence of at least five carotenoids in the acetone extract which was obtained by maceration. One of them was identified by us as β -carotene. The optimal mode of lipophilic substances extraction has been also determined. The content of nine amino acids has been revealed in water extract and their quantitative content has been established.

Key words: carotenoids, chlorophylls, amino acids, *Erigeron Canadensis* L., chromatography, spectrophotometry.



УДК 582.912.46:547.965

О КОМПЛЕКСНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СЫРЬЯ ПОЛЫНИ ГОРЬКОЙ (*ARTEMISIA ABSINTHIUM L.*) ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ

А.П. Северин¹, Л.Е. Сипливая¹
В.Я. Яцюк¹, А.Н. Чулков¹
О.О. Новиков², Е.Т. Жиликова²
В.И. Кочкаров²

¹Курский государственный
медицинский университет

²Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: imbo118@rambler.ru

В гидрофильной фракции шрота полыни горькой исследовались полисахаридный комплекс и аминокислоты. Методом восходящей тонкослойной хроматографии (ТСХ) установлен моносахаридный состав водорастворимого полисахаридного комплекса, количественное содержание моносахаров определено денситометрически. Посредством ВЭЖХ качественно и количественно изучены аминокислоты, входящие в состав шрота полыни горькой.

Ключевые слова: шрот полыни горькой, полисахаридный комплекс, аминокислоты, ТСХ, ВЭЖХ.

Введение. В последнее время на фармацевтическом рынке наблюдается увеличение спроса и расширение ассортимента как препаратов из лекарственных растений, так и нативного сырья.

Поиск новых источников сырья, совершенствование технологии производства, а так же комплексное использование уже разрешенных к применению лекарственных растений является актуальной задачей отечественной фармации.

Объектом данного исследования служил шрот полыни горькой после промышленного получения настойки полыни (*Tinctura Absinthii*).

Определение состава биологически активных веществ шрота полыни горькой было начато с изучения веществ первичного обмена (аминокислот и состава моно- и полисахаридов). Компоненты первичного синтеза образуются в результате ассимиляции веществ, попавших в организм извне. К веществам первичного синтеза относятся белки, липиды, ферменты, витамины и органические кислоты.

Ранее нами проведены исследования по изучению технологических параметров оптимизации получения липофильных и гидрофильных комплексов из различных видов полыни [7, 8, 9].

Целью настоящих исследований было изучение состава тех групп биологически активных веществ, которые извлекаются водой, а именно полисахаридов и аминокислот.

Материалы и методы исследования. Наличие свободных сахаров определяли с помощью качественных реакций и хроматографии в тонком слое сорбента [5].

Для обнаружения свободных сахаров по реакции Бертрана: к 2 мл водного раствора шрота полыни горькой прибавляли равное количество реактива Фелинга, нагревали на кипящей водяной бане, наблюдали образование кирпично-красного осадка оксида меди (I). Для реакции с реактивом Несслера: к 1мл очищенного водного извлечения прибавляли 1 мл реактива Несслера и нагревали на кипящей водяной бане, при этом выпадал черный осадок оксида ртути (I).

Хроматографирование проводили восходящим способом, в тонком слое сорбента на пластинках «Silufol». В качестве подвижной фазы использовали системы растворителей: хлороформ-этанол-25% аммиак (10:5:1) и н-бутанол-ацетон-вода (4:5:1). На линию старта с помощью микропипетки наносили по 0,05 мл исследуемых извлечений параллельно с 0,1% растворами достоверных стандартных образцов сахаров. После прохождения фронта растворителя пластинки детектировали анилинфталатным реактивом.

Связанные сахара определяли:

– по реакции Бертрана: 1 мл водного извлечения нагревали на водяной бане с 1 мл кислоты серной в течение 5 минут. После охлаждения к гидролизату прибавляли 1 мл раствора Фелинга, при этом появлялся кирпично-красный осадок оксида меди (I), по объему превышающий аналогичный при определении свободных сахаров;

– по реакции с α -нафтолом: к 1 мл водного извлечения прибавляли 20% этанольный раствор α -нафтола, а затем по каплям серную кислоту. На поверхности раздела фаз появлялось красное кольцо.

Для получения водорастворимого полисахаридного комплекса (ВПСК) использовали воздушно-сухой шрот полыни горькой после экстракции липофильных соединений ацетоном. Навеску шрота (20г) заливали горячей водой (1:10) и настаивали на водяной бане при температуре 90°C в течение 2 часов при перемешивании. Извлечения охлаждали и фильтровали. Операцию повторяли трехкратно. Извлечения объединяли и концентрировали на водяной бане под вакуумом до $\frac{1}{4}$ объема. ВПСК осаждали, обрабатывая концентрат трехкратным количеством 96,5% этанола. При этом в течение суток выпадали аморфные хлопьевидные осадки. Осадки отфильтровывали на воронке Бюхнера, промывая последовательно этанолом 70%, 96,5%, ацетоном. Осадки сушили в вакуум-сушильном шкафу.

Идентификацию сахаров полисахаридного комплекса проводили после кислотного гидролиза. Для гидролиза полисахаридов использовали серную кислоту, так как она вызывает наименьшее разрушение продуктов гидролиза и легко удаляется из гидролизата карбонатом бария.

Оптимальные условия гидролиза устанавливали экспериментально. Для определения условий гидролиза применяли серную кислоту различной концентрации и определяли время полного гидролиза через 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 часов по количеству восстанавливаемых сахаров [1].

Моносахариды идентифицировали методом тонкослойной хроматографии в системах растворителей: н-бутанол – уксусная кислота – вода (3:1:1), н-бутанол – пиридин – вода (12:5:4), этилацетат – уксусная кислота – муравьиная кислота – вода (18:3:1:4). В качестве проявителя использовали раствор анилингидрофталаата. Обработанные хроматограммы нагревали в сушильном шкафу в течение 15-20 минут при температуре 100°C [2, 10]. Моносахариды проявлялись в виде пятен различной окраски (от голубой до коричневой) на бесцветном фоне.

Концентрацию моносахаридов определяли на денситометре ERI фирмы «Карл Цейс Йена».

Качественное обнаружение свободных аминокислот проводили с помощью нингидриновой реакции, а также хроматографически [4]. К 1 мл очищенного водного извлечения из шрота полыни горькой прибавляли равное количество свежеприготовленного 0,25% этанольного раствора нингидрина и осторожно нагревали в течение 5 минут. В результате реакции появилось постепенно усиливающееся красно-фиолетовое окрашивание. Хроматографический анализ осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol» в системах растворителей: н-бутанол – уксусная кислота – вода (12:3:5) и н-бутанол – пиридин – вода (1:1:1) с достоверными образцами аминокислот. Хроматограммы высушивали на воздухе, обрабатывали 0,25% этанольным раствором нингидрина и инкубировали в сушильном шкафу при температуре 100-105°C в течение 5 минут. Аминокислоты появлялись в виде красно-фиолетовых пятен. По результатам хроматографического анализа установлено, что свободные аминокислоты шрота полыни горькой представлены заменимыми и незаменимыми аминокислотами.

Количественный анализ аминокислотного состава проводили, используя жидкостной хроматограф Agilent 1200 Series со спектрофотометрическим детектором. Для количественного определения состава аминокислот навеску сырья 100мг предварительно подвергали гидролизу в присутствии 6М раствора соляной кислоты при температуре 110°C в течение 16 часов. Затем проводили модифицирование фенилизотионатом в течение 30 минут при комнатной температуре в присутствии 0,1М раствора карбоната натрия. Перед вводом в хроматограф пробу центрифугировали в течение 5 минут при скорости вращения 10000 об/мин. Расчет аминокислот был проведен по формуле:



$$W(\text{аминокислот, \%}) = \frac{C_x \times 10 \times 100}{M_n}$$

где C_x – концентрация аминокислоты, полученная непосредственно при анализе и подсчитанная по калибровочному графику на соответствующую аминокислоту, мг/мл;
 M_n – масса навески, мг;

10 и 100 постоянные величины.

Подготовка пробы для хроматографирования при определении цистина и триптофана отличалась, по сравнению с другими аминокислотами.

Для определения цистина навеску образца помещали в специальную виалу, добавляли 2,5 мл окислительной смеси (муравьиная кислота-перекись водорода в соотношении 9:1), перемешивали и полностью высушивали на водяной бане при температуре 60 градусов в токе воздуха. К сухому остатку приливали 10 мл 6М раствора соляной кислоты, закрывали крышкой, перемешивали и помещали в термостат.

Определение триптофана проводили следующим образом. Навеску образца помещали в виалу, добавляли 5 мл горящего (70-80°C) насыщенного раствора бария гидроокиси и закрывали крышкой, перемешивали и помещали в термостат. После охлаждения до комнатной температуры гидролизат количественно переносили в мерную колбу на 50 мл, фильтровали через бумажный фильтр (синяя лента), промывали фильтрат 30 мл воды очищенной. Затем прибавляли одну каплю метилового красного и нейтрализовали 2н раствором серной кислоты до перехода окраски из желтой в слабо розовую. После этого доводили до метки водой и перемешивали. Полученный раствор центрифугировали в течение 5 минут при 10000 об/мин, а далее анализ проводили как для остальных аминокислот.

Результаты исследования и обсуждение. В результате хроматографического исследования установлено, что шрот полыни горькой содержит не менее пяти свободных сахаров, в том числе глюкозу, арабинозу и галактозу. Оптимальные условия гидролиза установлены экспериментально: полнота гидролиза полисахаридного комплекса достигается 10% серной кислотой через 7 часов. Выход ВПСК составил 3,4%.

Моносахаридный состав полисахаридного комплекса, выделенного из шрота полыни горькой, представлен следующими сахарами: галактозой – 20 мг%, глюкозой – 40 мг%, арабинозой – 20 мг%, рамнозой – 20 мг%, ксилозой – 15 мг%, глюкокуроновой кислотой – 10мг%. Как видно из полученных результатов, преобладающими моносахаридами в ВПСК шрота полыни горькой являются D-глюкоза, остальные сахара содержатся практически в равных количествах.

По результатам ВЭЖХ установлено наличие не менее 13 аминокислот. Из них преобладающими являются аланин, аргинин, глицин, треонин и фенилаланин (см. табл.).

Таблица

Качественное и количественное содержание аминокислот в шроте полыни горькой

| Название аминокислоты | Время удерживания, мин | Содержание, мг/мл |
|-----------------------|------------------------|-------------------|
| Аспарагин | 5,36 | 2,54 |
| Серин | 5,60 | 6,80 |
| Аргинин | 6,05 | 8,54 |
| Глицин | 6,22 | 7,69 |
| Треонин | 7,61 | 7,96 |
| Аланин | 8,14 | 9,80 |
| Тирозин | 9,76 | 5,01 |
| Метионин | 10,72 | 1,73 |
| Валин | 11,30 | 1,73 |
| Фенилаланин | 13,37 | 7,17 |
| Изолейцин | 13,58 | 5,71 |
| Лейцин | 13,74 | 1,24 |
| Лизин | 14,01 | 4,65 |

В последнее время наблюдается усиление интереса ведущих фармацевтических фирм мира к поиску и выделению фармакологически активных веществ и потенциально ценных природных соединений с целью создания на их основе оригинальных



современных лекарственных средств. Проведенные исследования показали, что шрот лекарственного сырья полыни горькой содержит вещества первичного биосинтеза, для которых описана значительная биологическая активность [3, 6], и является перспективным источником фитопрепаратов. Комплексное исследование сырья полыни горькой позволит в значительной степени расширить отечественную сырьевую базу лекарственного растительного сырья для получения на его основе новых препаратов.

Литература

1. Ахназарова, С. Л. Методы оптимизации в химической технологии. – 2-е изд., перераб. и доп. / С.Л. Ахназарова, В.В.Кофаров. – М., 1985. – С. 327.
2. Гогилашвили, Л. М. Исследование процесса экстракции плодов держи-дерева / Л.М. Гогилашвили, Н.С. Хатиашвили, П.А. Явич // Фармация. – 2000. – №2. – С. 24.
3. Завражнов, В. И. Лекарственные растения: лечебное и профилактическое исследование / В.И. Завражнов, Р.И. Китаева, К.Ф. Хмелев. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 1993. – 220 с.
4. Киселева, Т. Л. Сравнительное хроматографическое изучение аминокислотного состава травы полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris* L.), собранной на территории России и Китая / Т.Л. Киселева, О.А. Горошко, А.В. Чаузова и др. // Сборник научных трудов II-го российского фитотерапевтического съезда. – М., 2010. – С. 179-183.
5. Краснов, Е. А. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Е.А. Краснов, Т.П. Березовская, Л.А. Демиденко и др. – Томск, 1987. – 184 с.
6. Маевский, П. Ф. Флора средней полосы европейской части Росси/ П.Ф. Маевский, – М., 2006. – 514 с.
7. Северин, А. П. Изучение химического состава водных извлечений растений рода *Artemisia* L. /А.П. Северин, Л.Е. Сипливая, В.Я. Яцюк // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – №3. – С. 144.
8. Северин, А. П. Перспективы использования полыни обыкновенной для получения фитопрепаратов / А.П. Северин, Л.Е. Сипливая, В.Я. Яцюк // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – №2. – С. 113-114.
9. Северин, А. П. Растения рода полынь – источник получения полиенов / А.П. Северин, Л.Е. Сипливая, В.Я. Яцюк // Фармобразование – 2010 : материалы 4-й Всерос. с междунар. участием науч.-метод. конф. – Воронеж. – 2010. – С. 338-339.
10. Яцюк, В. Я. Анализ состава веществ первичного синтеза растительного сбора / В.Я. Яцюк, О.А. Елецкая // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2009. – №3. – С. 146-150.

ABOUT THE COMPLEX USING OF ARTEMISIA ABSINTHIUM L. RAW MATERIAL FOR OBTAINING THE HERBAL REMEDIES

A.P. Severin¹
V.Y. Yatsuk¹
L.E. Siplivaya¹
A.N. Chulkov¹
O.O. Novikov²
E.T. Zhilyakova²
V.I. Kochkarov²

¹*Kursk State Medical University*

²*Belgorod National Research University*

e-mail: imbo118@rambler.ru

Polysaccharide complex and amino acids were investigated in the hydrophilic fraction of *Artemisia absinthium* L. meal. We have established monosaccharide composition of water-soluble polysaccharide complex with the use of ascending thin layer chromatography (TLC) method. The quantitative content of monosaccharides has been determined by densitometric method. Amino acids, that make up the *Artemisia absinthium* L. meal has been qualitatively and quantitatively studied by HPLC method.

Key words: meal of *Artemisia absinthium* L., polysaccharide complex, amino acids, TLC, HPLC.



УДК 615.322:577.114

ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ФИАЛКИ ДОНСКОЙ (*VIOLA TANAITICA GROSSET.*) И ТРАВЫ ШАЛФЕЯ ПОНИКАЮЩЕГО (*SALVIA NUTANS L.*) В ПОИСКЕ ОТХАРКИВАЮЩИХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Р.А. Бубенчиков¹**Ю.А. Кондратова¹****О.О. Новиков²****Д.И. Писарев²****В.К. Тохтарь²**¹Курский государственный
медицинский университет²Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail:salvia_julia@mail.ru

В статье изложены данные, касающиеся получения водорастворимых полисахаридов из травы фиалки донской и травы шалфея поникающего. Водорастворимый полисахаридный комплекс представлен галактозой, арабинозой, ксилозой, рамнозой, глюкуроновой и галактуроновой кислотами. По силе отхаркивающего действия водорастворимые полисахаридные комплексы близки к препарату заводского производства Мукалтин

Ключевые слова: фиалка донская (*Viola tanaitica Grosset.*), шалфей поникающий (*Salvia nutans L.*), водорастворимые полисахариды, отхаркивающая активность.

Введение. В лечебной практике заболевания органов дыхания являются самыми распространенными среди других болезней. Для их лечения и профилактики немаловажную роль играют растительные лекарственные препараты отхаркивающего действия, которые, как правило, комплексно действуют на организм. В медицинской практике общеизвестны такие препараты как «Мукалтин», «Пертуссин», «Ледин» и др. Расширение номенклатуры отхаркивающих средств растительного происхождения является весьма актуальной задачей, решение которой возможно за счет растений рода фиалка и шалфей. В научной медицине в виде настоя применяются фиалка трехцветная и фиалка полевая – в качестве отхаркивающего средства, листья шалфея лекарственного – как бактерицидное, противовоспалительное средство, при катарактах верхних дыхательных путей, стоматитах, входит в состав грудного сбора «Элекасол» [3, 5, 6].

Цель нашей работы заключалась в выделении и исследовании водорастворимых полисахаридных комплексов из травы фиалки донской и травы шалфея поникающего и изучении их отхаркивающих свойств.

Материалы и методы. Объектом исследования служила сухая воздушно-измельченная трава фиалки донской, трава шалфея поникающего, заготовленная в 2009-2010 гг. в Курской области в период массового цветения растений.

Для выделения водорастворимых полисахаридных комплексов воздушно-сухое измельченное сырье предварительно обрабатывали 70% спиртом этиловым для удаления полифенольных соединений. Затем воздушно-сухой шрот экстрагировали водой в соотношении 1:20 к массе сырья при нагревании до 95°C в течение 1 часа при постоянном перемешивании. Повторное извлечение полисахаридов проводили дважды водой в соотношении 1:10. Растительный материал отделяли центрифугированием и объединенные экстракты упаривали до 1/5 первоначального объема. Полисахариды осаждали тройным объемом 96% спирта этилового при комнатной температуре. Выпавший плотный осадок полисахаридов отделяли, промывали 70% спиртом этиловым, ацетоном. Полученные водорастворимые полисахаридные комплексы лиофильно высушивали [1].

Для установления моносакхаридного состава водорастворимых полисахаридных комплексов проводили гидролиз 2N кислотой серной. Навеску веществ (0,05) помещали в ампулу емкостью 5-10 мл, прибавляли 2,5 мл раствора кислоты серной, запаивали ампулы и гидролизовали при температуре 100-105°C в течение 6 часов. Гидролизат нейтролизовали бария карбонатом по универсальному индикатору до нейтральной реакции, отфильтровывали и осаждали спиртом этиловым. Образовавшийся осадок



обрабатывали катионитом КУ – 2 до кислой реакции. Разделение и идентификацию нейтральных моносахаридов проводили методом нисходящей хроматографии на бумаге в системе растворителей н-бутанол-пиридин-вода (6:4:3) параллельно со стандартными образцами сахаров. Кислые моносахара разделяли в системе этилацетат – кислота муравьиная – вода – кислота уксусная (18:1:4:3). Проявитель – анилинфталат, температура проявления 100°C, длительность проявления 10-15 минут [7].

Вторым этапом наших исследований было изучение отхаркивающей активности водорастворимых полисахаридных комплексов, выделенных из травы фиалки донской и шалфея поникающего.

Эксперименты проводили в соответствии с установленными документами «Об утверждении правил лабораторной практики» [4].

Для исследования отхаркивающего действия использовали модель изучения моторной функции мерцательного эпителия пищевода лягушки по методике В.В. Гацура. Экспериментальная работа выполнена на осенних лягушках *Rana Temporanea* [2].

Эффективность отхаркивающего действия сравнивали с препаратом заводского производства – Мукалтином.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований впервые из травы фиалки донской и шалфея поникающего выделены водорастворимые полисахаридные комплексы (ВРПС), выход которых составил 12,5% и 9,32% соответственно. ВРПС представляют собой аморфные порошки светло-кремового цвета; при рассмотрении в воде образует опалесцирующие растворы (рН 1% водных растворов находится в пределах 5-6); растворяется также в водных растворах кислот и щелочей и не растворяется в органических растворителях. ВРПС дает положительную реакцию осаждения со спиртом этиловым, ацетоном, реакцию с реактивом Фелинга после кислотного расщепления полисахаридов [7].

Методом хроматографии на бумаге параллельно с достоверными образцами сахаров в исследуемом ВРПС травы фиалки донской идентифицировали глюкозу, галактозу, арабинозу, ксилозу, рамнозу, глюкуроновую и галактуриновую кислоты; преобладающими среди них являются галактоза, арабиноза и галактуриновая кислота. ВРПС шалфея поникающего представлены галактозой, арабинозой, рамнозой, глюкуроновой кислотой, с преобладанием галактозы и арабинозы.

Изучение отхаркивающей активности водорастворимых полисахаридных комплексов, полученных из травы фиалки донской и травы шалфея поникающего, показало, что данные препараты повышают двигательную активность мерцательного эпителия лягушки, следовательно, обладают отхаркивающими свойствами (табл. 1). По силе отхаркивающего действия водорастворимые полисахаридные комплексы близки к препарату заводского производства Мукалтину.

Таблица 1

Влияние водорастворимых полисахаридных комплексов на двигательную активность мерцательного эпителия лягушки

| Препарат | Коэффициент ускорения | Увеличение двигательной активности, % |
|-------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Мукалтин | 0,62±0,01 | 38,33±1,35* |
| ВРПС фиалки донской | 0,72 ± 0,01 | 27,87 ± 0,98* |
| ВРПС шалфея поникающего | 0,66±0,01 | 34,30±0,97* |

Примечание: * – различия по сравнению с контролем статистически достоверны при $P < 0,05$, $n = 6$ – количество лягушек в группе.

Выводы:

Впервые из травы фиалки донской и травы шалфея поникающего выделены и исследованы водорастворимые полисахаридные комплексы.

Установлено, что компонентный состав ВРПС травы фиалки донской представлен 7 моносахарами, а ВРПС травы шалфея поникающего 5 моносахарами.



Доказано наличие отхаркивающего действия у водорастворимых полисахаридных комплексов, что позволяет использовать данные фитопрепараты в качестве самостоятельных отхаркивающих средств, а также как перспективные составляющие компоненты для препаратов отхаркивающей активности.

Литература

1. Бубенчикова, В. Н. Фармакогностическое исследование некоторых представителей флоры Центрального Черноземья / В.Н. Бубенчикова // Науч.тр. ВНИИФ. – М., 1991. – Т. XXIX. – С.97-102.
2. Гацура, В. В. Методы первичного фармакогностического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.
3. Лигай, Л. В. Изучение углеводов *Malva neglecta L.* / Л.В.Лигай, Д.А. Рахимов, В.А. Бандюкова // Химия природ. соединений. – 1989. – №2. – С. 280-281.
4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. / МЗ СССР. -11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.
5. Приказ № 708 н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики»
6. Маркарян, А. А. Растения рода «Фиалка» – перспективные источники эффективных лекарственных и оздоровительных средств /А.А. Маркарян, Р.А. Бубенчиков и др. – М.; Курск: 2008. – 86 с.
7. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Hippuridaceae – Lobeliaceae. СПб., 1991. – 200 с.
8. Степаненко, Б. Н. Химия и биохимия углеводов. Полисахариды / Б.Н. Степаненко. – М., 1978. – 256 с.

SEARCHING OF EXPECTORATING RAW MATERIAL SOURCES

R.A. Bubencikov¹
Yu. A. Kondratova¹
O.O. Novikov²
D.I. Pisarev²
V.K. Tochtar²

¹*Kursk State Medical University*

²*Belgorod National Research University*

e-mail:salvia_julia@mail.ru

Water-soluble polysaccharides was extracted from above-ground part of *Viola tanaitica*, *Salvia nutans*. The monosaccharides composition of water-soluble polysaccharides is represented by glucose, galactose, arabinose, ramnose, xylose, glucuronic and galacturonic acids. The expectorating action was studied on the model of motor function of frog's epithelium. It has been shown that the herb of *Viola tanaitica* Grosset., *Salvia nutans* L. in its expectorating action isn't inferior to its Mucaltin.

Key words: *Viola tanaitica* Grosset., *Salvia nutans* L., water-soluble polysaccharides, expectorating action.

СОЗДАНИЕ ПРЕДПОСЫЛОК ДЛЯ РЕИНЖИНИРИНГА БИЗНЕС-ПРОЦЕССА «ПРИНЯТИЕ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ КАДРОВОМ МЕНЕДЖМЕНТЕ» НА ОСНОВЕ ОПТИМИЗАЦИИ УРОВНЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РУКОВОДИТЕЛЯ

О.В. Артемова¹
И.М. Раздорская¹
О.А. Селютин²

*¹Курский государственный
медицинский университет*

*²ГУЗ «Воронежский центр контроля
качества и сертификации
лекарственных средств»*

e-mail: info@lek.vrn.ru

В статье представлены этапы анализа и реализации предпосылок для реинжиниринга бизнес-процесса «Принятие управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте». Методом экспертного анализа определен профиль уровня эффективности принятия управленческих решений руководителями фармацевтических организаций Воронежской области. Определены недостатки кадрового менеджмента и причины неэффективности руководителей в анализируемом бизнес-процессе. Представлен комплекс мероприятий по оптимизации уровня кадровой деятельности руководителя фармацевтической организации, показана значимость разработанного комплекса для реинжиниринга исследуемого процесса.

Ключевые слова: кадровый менеджмент, принятие кадровых управленческих решений, руководитель фармацевтической организации, реинжиниринг бизнес-процесса.

В настоящее время многие фармацевтические организации испытывают потребность в процедурах модернизации, направленных на разработку и принятие качественно новых кадровых управленческих решений. Как неоднократно отмечено в выступлениях Президента РФ Д.А. Медведева, современной инновационной экономике нужны конкурентоспособные специалисты. От того, насколько качественны и инновационны управленческие решения, принятые профессионалами в фармацевтическом бизнесе, зависит функциональность или дисфункциональность бизнес-процесса «Принятие управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте».

Бизнес-процесс – это логичный, последовательный, взаимосвязанный набор мероприятий, который потребляет ресурсы, создает ценность и выдает результат. Моделирование бизнес-процессов – это эффективное средство поиска путей оптимизации деятельности организации, позволяющее определить, как работает организация в целом и как организована деятельность ее руководителя. Бизнес-инжиниринг состоит из моделирования бизнес-процессов (разработка модели «как есть», ее анализ, разработка модели «как надо») и разработки и реализации плана перехода к состоянию «как надо». Реинжиниринг бизнес-процессов – это фундаментальное переосмысление и радикальное перепроектирование бизнес-процессов для достижения максимальной эффективности финансово-экономической деятельности. Реинжиниринг кадровых бизнес-процессов позволяет существенно улучшить показатели результативности фармацевтической организации.

Важным фактором успеха функционирования бизнес-процесса «Принятие управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте» является уровень эффективности руководителя [1, 4]. Определение, оптимизация и повышение уровня эффективности руководителя является одним из главных базовых условий процесса реинжиниринга кадрового менеджмента. К сожалению, большинство ведущих аптек не представляют свою профессиональную деятельность в виде бизнес-процессов, а сосредоточены на отдельных задачах, операциях, структурах. Выделенные и описанные бизнес-процессы в организации выступают в качестве удобных



единиц для анализа любой деятельности, в том числе и кадровой деятельности, оптимизации и развития фармацевтического кадрового менеджмента.

Именно процессное понимание принятия кадровых управленческих решений позволяет определить важные элементы кадровых технологий руководителя и, как следствие, определить уровень их эффективности для разработки последующей программы реинжиниринга [2, 3].

Целью исследования явился анализ и разработка основ оптимизации уровня эффективности кадровой деятельности руководителей как предпосылки для реинжиниринга бизнес-процесса «Принятие управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте».

Формирование предпосылок для реинжиниринга бизнес-процесса «Принятие управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте» предполагает следующие этапы.

Первый этап: определение комплекса элементов кадровых технологий руководителя фармацевтической организации, влияющих на уровень эффективности принятия кадровых управленческих решений.

Второй этап: выявление приоритетных элементов кадровых технологий руководителя методом ранжирования; установление взаимосвязей между элементами кадровых технологий руководителя, определяющими состояние и динамику принятия кадровых управленческих решений; формирование бизнес-схемы «Недостатки эффективности кадрового менеджмента».

Третий этап: определение мероприятий по оптимизации уровня эффективности руководителя согласно сформированной бизнес-схемы «Недостатки эффективности кадрового менеджмента».

Нами был разработан набор элементов кадровых технологий руководителя, влияющих на уровень эффективности принятия кадровых управленческих решений. Данный набор подвергался диагностике с использованием метода экспертного анализа. В роли экспертов в нашем исследовании выступили 20 руководителей фармацевтических организаций (далее руководители-эксперты) Воронежского региона. Критерием отбора руководителей-экспертов явились их профессиональные данные: стаж практической работы по специальности – более 20 лет (70%); наличие высшей квалификационной категории – 15 респондентов (75%); наличие степени кандидата фармацевтических наук – 6 руководителей (30%).

Руководителям-экспертам предлагалось проранжировать предложенные 11 элементов кадровых технологий руководителя от 1 до 11 баллов, при этом 11 баллов присваивалось наиболее важному элементу кадровых технологий руководителя.

Диагностика полученных данных позволила определить состояние уровня эффективности руководителей «Как есть» и представить результаты графически (рис. 1).

Составленный профиль уровня эффективности руководителей фармацевтических организаций (состояние «Как есть») позволил наметить первостепенные направления совершенствования бизнес-процесса «Принятие управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте».

По мнению экспертов, руководители исследуемого региона умеют объединять по смыслу и согласовывать кадровые управленческие решения (7,95 баллов). Кадровый менеджмент построен на четкой, логической последовательности принимаемых управленческих решений (8,25 баллов), ведущих к достижению цели. В кадровой практике руководители придерживаются алгоритмических (часто повторяющихся) решений и не допускают возможности принимать новые, рискованные, инновационные действия. Учитывая постоянно увеличивающийся объем работы с персоналом, руководители-эксперты считают, что умение выделять приоритетные задачи свойственно многим руководителям (8,4 балла).

Наряду с сильными сторонами эффективности руководителя отмечены и слабые стороны, которые тормозят развитие не только кадрового бизнес-процесса, но и фармацевтической организации в целом.



Рис. 1. Профиль уровня эффективности руководителей фармацевтических организаций – состояние «Как есть»

Экспертами установлена *основная проблема* неэффективности руководителя в бизнес-процессе «Принятие управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте» – отсутствие инновационных управленческих решений (4,8 балла), ориентированных на дальнейшее развитие кадрового управления, наряду с недостаточным пониманием степени важности (3,6 балла) приоритетности кадровых управленческих решений. Данная проблема была установлена в ходе детального анализа полученного профиля (рис. 1), определены *ряд причин*, ее обуславливающих, и *причинно-следственные взаимосвязи*. Результаты представлены в виде бизнес-схемы «Недостатки эффективности кадрового менеджмента», изображенной на рис. 2.

Из бизнес-схемы (рис. 2) видно, что причины неэффективности руководителей фармацевтических организаций взаимосвязаны и способны потенцировать действие друг друга, в последующем формируя основную проблему – отсутствие инноваций в кадровой сфере (4,8 балла).

Причиной, порождающей основную проблему, является неумение руководителей материализовать, структурировать задачи, планы, решения и информацию (5,25 баллов). Данный факт свидетельствует о том, что руководитель не может мыслить приоритетно, инициирует этим кадровые риски (неудовлетворенность персонала трудом, конфликты, увольнения подчиненных). Незнание технологий рациональной материализации управленческих процессов влечет за собой утрату статистических данных и полученных результатов, а следствием является недостаточное внимание руководителя к анализу и синтезу результатов принятых управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте (4,9 балла).

Исходя из приведенных данных, ситуацию относительно уровня эффективности руководителя в бизнес-процессе «Принятие управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте» можно оценить следующим образом: время на перспективные действия инновационного характера выделяется руководителями в недостаточном количестве, тогда как основное внимание сконцентрирова-

но ими на согласованности и жесткой регуляции процесса принятия кадровых управленческих решений.

Заключительным этапом, формирующим предпосылки для реинжиниринга бизнес-процесса «Принятие управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте», в нашем исследовании явилась разработка мероприятий по оптимизации уровня кадровой деятельности руководителя.



Рис. 2. Бизнес-схема «Недостатки эффективности кадрового менеджмента»

Рекомендуемый комплекс мероприятий представлен нами в виде следующих направлений:

- Самообучение и самообразование руководителя посредством изучения основ технологий принятия управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте (посещение семинаров, тренингов, конференций, изучение специализированных источников литературы).
- Совершенствование профессиональных и личностных компетенций руководителя в области принятия кадровых управленческих решений.
- Введение в кадровую практику количественных критериев оценки качества принятых управленческих решений.
- Рациональное распределение времени на принятие управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте, изучение основ тайм-менеджмента.
- Организация гибкой системы мотивации и делегирования прав и ответственности персоналу.
- Формирование благоприятного социально-психологического климата в трудовом коллективе фармацевтической организации.
- Обеспечение взаимосвязи с другими составляющими процесса принятия управленческих решений – усиление системы контроля за исполнением и результатами принятых управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте.

Представленная декомпозиция анализируемого бизнес-процесса и разработанный комплекс мероприятий по его улучшению позволяют провести грамотный, целе-



направленный, технологически обоснованный реинжиниринг бизнес-процесса «Принятие управленческих решений в фармацевтическом кадровом менеджменте» как основу устойчивого конкурентного преимущества фармацевтических организаций.

Литература

1. Артемова, О. В. Актуальные проблемы управления устойчивым развитием фармацевтической организации : учеб.-метод. пособие / О.В. Артемова, И.М. Раздорская, И.В. Чембарцева. – Курск, 2009. – 100 с.
2. Архангельский, Г. А. Корпоративный тайм-менеджмент: Энциклопедия решений / Г.А.Архангельский. – 2-е изд. – М.: Альпина Бизнес Букс, 2009.-211с.
3. Раздорская, И. М. Кадровый менеджмент: наука и искусство : учеб. пособие по управлению и экономике фармации / И.М.Раздорская. – Курск: КГМУ, 2007. – 104 с.
4. Такер, Р. Б. Инновации как формула роста. Новое будущее будущих компаний /Р.Б.Такер. – М.: ЗАО «Олимп-Бизнес», 2006. – 240 с.

CREATION OF THE PREREQUISITES FOR RE-ENGINEERING “MANAGEMENT DECISION MAKING IN PHARMACEUTICAL PERSONNEL MANAGEMENT” BUSINESS PROCESS ON THE BASIS OF OPTIMIZATION OF A MANAGER’S LEVEL OF EFFICIENCY

O.V. Artemova¹
I.M. Razdorskaya¹
O.A. Selyutin²

¹Kursk State Medical University

*²State health care institution
«Voronezh Centre for quality control
and certification of drugs»*

e-mail: imbo118@rambler.ru

The stages of analysis and performing the prerequisites for re-engineering of business ‘Management decision making in pharmaceutical personnel management’ are presented in this article. Using the method of expert analysis the authors have defined the profile of effectiveness of managerial decision making by the managers of pharmaceutical institutions of Voronezh region. The drawbacks of personnel management and the causes of the managers’ ineffectiveness in the business process under analysis were defined. The complex of means for optimizing the level of personnel activity was worked out, the importance of this complex for re-engineering of the process under research was shown.

Key words: personnel management, personnel management decision making, manager of a pharmaceutical institution, business process re-engineering

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НАТРИЙ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ЖИДКОЙ ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДОЙ

Е.Т. Жилиякова
Н.Н. Попов
М.Ю. Новикова
О.О. Новиков
М.А. Халикова
В.С. Казакова

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: EZilyakova@bsu.edu.ru

Изучены физико-химические и технологические характеристики натрий карбоксиметилцеллюлозы. Установлено, что в ходе супрамикроструктурирования Na-КМЦ размер частиц значительно уменьшается, происходит разрушение глобулярной структуры полимера; кинематическая вязкость водных растворов Na-КМЦ возрастает, сыпучесть увеличивается в 7 раз.

Ключевые слова: натрий карбоксиметилцеллюлоза, супрамикроструктурирование, сыпучесть, вязкость.

Введение. В связи с постоянно растущими требованиями к качеству готовых лекарственных средств, несмотря на наличие на фармацевтическом рынке большого количества вспомогательных веществ нового поколения, по-прежнему актуальной задачей остается поиск и получение новых многофункциональных вспомогательных веществ [4].

Среди большого числа полимеров особый интерес для различного использования в качестве вспомогательного вещества в фармацевтической технологии представляет натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ).

Na-КМЦ используется в качестве эмульгирующего, гель-образующего и связывающего агента. Используемый в виде оболочки таблеток, этот полимер может играть роль регулятора высвобождения действующего (лекарственного) вещества [2].

Na-КМЦ в различных концентрациях (0,5%, 1%, 2%) применяют в качестве пролонгатора действия лекарственных веществ не только в глазных каплях и инъекционных растворах, но и стабилизаторов, формообразователей в эмульсиях и мазях (4-6%). Гели Na-КМЦ совместимы со многими консервантами [10].

Известно использование антацидных, обволакивающих, ионообменных, комплексообразующих свойств Na-КМЦ при создании противоязвенных препаратов «Флакарбин» (РУ 72.155.2 ВФС 42-898-79), «Мотилиум» (рег. № 002640 Janssen Cilag Pharmaceutica), а также адсорбента «КМ» (ВФС 42-1091-81) [1]. В практической медицине известны способы получения гелевой формы Na-КМЦ для приготовления в аптечных условиях 1-2% эмульсий, обладающих высокими стабилизирующими свойствами.

Описано использование в качестве одного из компонентов синтетического инъекционного имплантата «Radiesse™» гелиевой основы, которая представляет собой раствор Na-КМЦ, широко применяемой в косметических изделиях и классифицирующейся как безопасный, описанный в Фармакопее X РФ и перечне ЕЭС, а также признанный как безопасный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов — FDA [6].

Специалисты Первого Московского медицинского университета им. Сеченова изучили возможность применения гидрогелей Na-КМЦ для создания мазей и установили, что оптимальной основой-носителем для полиненасыщенных жирных кислот является гель с массовой долей Na-КМЦ 6%.

Описано использование в качестве мазевой основы 8% геля Na-КМЦ с добавлением 10% глицерина [5]. Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы используется как связующий компонент в составе зубных паст [11].

Кроме того, известно использование Na-КМЦ как полиэлектролита для стабилизации суспензий и эмульсий, загущения, повышения водоудерживающей способности в пищевой промышленности. По данным обзора О.И. Ломовского, активность Na-КМЦ может быть повышена механической обработкой в условиях интенсивных ударных воздействий. Показано, что основной вклад в активацию эфиров целлюлозы типа карбоксиметилцеллюлозы вносит изменение надмолекулярной структуры полимера. Для активированных образцов характерно полное отсутствие глобулярной организации [8].

На сегодняшний день в мире доказана значимость прикладной механохимии и обосновано использование механохимических подходов в фармацевтической промышленности. В этой связи широкое распространение получили механохимические приемы обработки. Механохимия изучает химические и физико-химические превращения вещества при механических воздействиях [7].

Механическая обработка лекарственных и вспомогательных веществ позволяет добиться увеличения площади поверхности твердого вещества, формирования частиц оптимального размера. Измельчение твердых веществ в мельницах различного типа приводит также к уменьшению степени кристалличности и аморфизации веществ. Использование приведенного эффекта позволяет оптимизировать растворимость веществ, повышая биологическую доступность лекарственного средства [9].

Под действием механической нагрузки молекулы полимеров способны распрямляться и кристаллизоваться, но в большинстве случаев происходит уменьшение размеров частиц веществ. Обнаружено, что последствием механической обработки некоторых полимеров является увеличение вязкости их растворов и дисперсий в 2-4 раза, причем стабильность дисперсий остается прежней. Таким путем достигается снижение количества вспомогательных веществ в лекарственных формах [9].

Таким образом, механохимическая обработка лекарственных и вспомогательных веществ способствует их модификации, повышению растворимости, увеличению вязкости их растворов, повышает биологическую доступность веществ, что позволит создавать новые лекарственные препараты с минимальным содержанием действующих и вспомогательных веществ и более высокой терапевтической эффективностью, а также позволит усовершенствовать технологические процессы.

В связи с этим рабочая гипотеза исследования состоит в том, что при проведении механохимической обработки полимеров в измельчителях различного типа образуются новые молекулярные фрагменты, позволяющие изучить их физико-химические свойства (вязкость, растворимость), что в свою очередь может привести к возможности снижения их концентраций.

Целью данной работы явилась разработка технологии супрамикроструктурирования Na-КМЦ и изучение физико-химических и технологических свойств полученной субстанции для использования в создании пролонгированных лекарственных форм.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования использовалась Na-КМЦ Камцел 500 (ТУ 2231-002-50277563-00).

Получение супрамикроструктурированной субстанции производилось путем измельчения порошка Na-КМЦ в различных временных режимах. Смесь полимера массой 20 граммов помещали в барабан шаровой вибрационной мельницы МЛ-1 (мельницы дисковой Retsch RS-200) и измельчали в различных временных режимах: 5, 15, 30, 45, 60 минут. Затем проводилось изучение физико-химических и технологических характеристик полученных супрамикроструктурированных субстанций.

Изучение формы частиц полученных супрамикроструктурированных форм полимеров проводилось на растровом ионно-электронном микроскопе Quanta 200 3D; распределения частиц по размерам и коэффициенту элонгации частиц определялись на лазерном дифракционном анализаторе размера частиц Analysette 22 Nanotech в



Центре коллективного пользования научным оборудованием БелГУ «Диагностика структуры и свойств наноматериалов».

Определение вязкости и рН супрамикроструктурированных субстанций проводилось в соответствии с ОФС (42-0038-07) «Вязкость» и ОФС (42-0048-07) «Ионометрия» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания с использованием вискозиметра капиллярного ВПЖ-2 и ионометра ИЛ-160.

Приготовление раствора Na-КМЦ. Навеску порошка заливали рассчитанным объемом воды, оставляли на сутки для набухания, затем термостатировали на водяной бане при температуре 90°C до полного растворения.

Определение технологических характеристик супрамикроструктурированных субстанций проводилось по общепринятым методикам [3].

Определение сыпучести производилось на приборе ВП-12А. Навеску порошка массой 20 г засыпали в сухую воронку прибора при закрытой заслонке, включали прибор и секундомер. После 20 секунд утряски, необходимой для стабильных показаний, открывали заслонку и фиксировали время полного истечения порошка из воронки. Сыпучесть определяли по формуле

$$V_c = \frac{m}{t - 20}, \quad (1)$$

где V_c – сыпучесть, г/с; m – масса навески, г; t – полное время опыта, с; 20 – время утряски, с.

Определение угла естественного откоса также производилось на приборе ВП-12А. Измеряли угол между образующей конуса сыпучего материала и горизонтальной плоскостью.

Для определения насыпной массы навеску исследуемого порошка насыпали в мерный цилиндр малыми порциями при легком постукивании по стенке цилиндра до постоянного объема, затем порошок взвешивали и рассчитывали насыпную массу по формуле:

$$\rho_n = \frac{m}{V}, \quad (2)$$

где ρ_n – насыпная масса, кг/м³; m – масса сыпучего материала, кг; V – объем порошка в измерительном цилиндре после утряски, м³.

Относительная плотность – отношение насыпной массы к истинной плотности:

$$\tau_r = \frac{\rho_n}{\rho} \cdot 100, \quad (3)$$

где ρ_n – насыпная масса, кг/м³; ρ – удельная масса, кг/м³.

Пористость – объем свободного пространства между частицами порошка:

$$П = 100 - \tau, \quad (4)$$

где τ – относительная плотность.

Для определения коэффициента прессуемости навеску исследуемого порошка массой 0,5 г прессовали в матрице диаметром 11 мм на таблеточном прессе 6000S, затем измеряли высоту и массу таблетки. Коэффициент прессуемости определяли по формуле:

$$K_{пп} = \frac{m}{h}, \quad (5)$$

где $K_{пп}$ – коэффициент прессуемости, г/мм; m – масса таблетки, г; h – высота таблетки, мм.

Результаты исследования. В рамках исследования было проведено изучение формы и размеров частиц супрамикроструктурированной Na-КМЦ.

На рис. 1-5 представлены микрофотографии Na-КМЦ после обработки в различных временных режимах в мельнице МЛ-1 (мельнице дисковой Retsch RS-200).

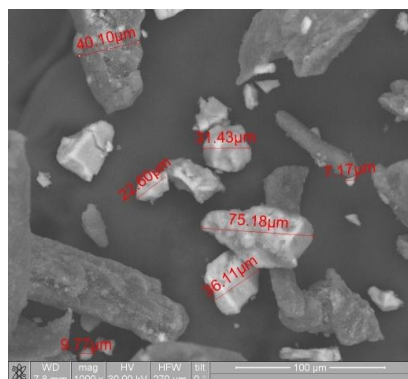


Рис.1. Микрофотография Na-КМЦ после 5 минут измельчения

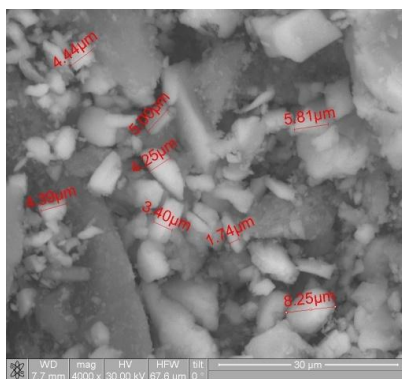


Рис. 2. Микрофотография Na-КМЦ после 15 минут измельчения

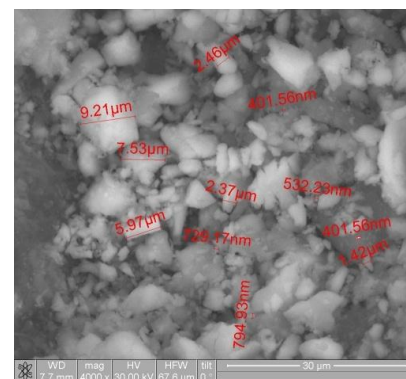


Рис. 3. Микрофотография Na-КМЦ после 30 минут измельчения

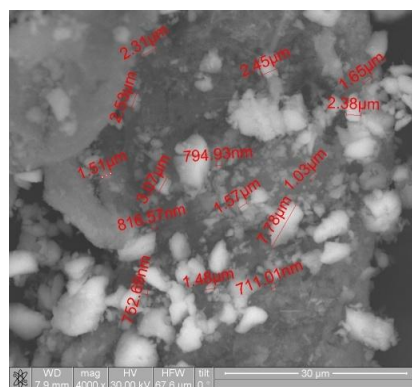


Рис.4. Микрофотография Na-КМЦ после 45 минут измельчения

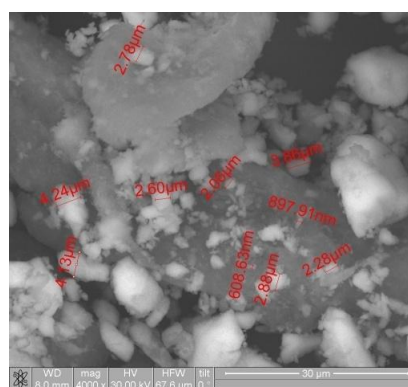


Рис. 5. Микрофотография Na-КМЦ после 60 минут измельчения

Из рис. 1 видно, что размер частиц Na-КМЦ после 5 минут обработки в мельнице МЛ-1 (мельнице дисковой Retsch RS-200) находится в пределах 10-80 мкм. Волокна преимущественно разрушены, частицы неровные, неправильной формы. Как видно из рис. 2, размер частиц Na-КМЦ после 15 минут измельчения лежит в пределах 10-30 мкм. Волокна разрушены полностью, частицы неровные, неправильной формы. По данным рис. 3 размер частиц Na-КМЦ после 30 минут измельчения находится в пределах 400 нм – 30 мкм. Частицы неровные, неправильной формы. Из рис. 4 видно, что после 45 минут измельчения размер частиц Na-КМЦ находится в пределах 700 нм – 30 мкм. Частицы неровные, более выпуклые, неправильной формы, с рваными краями. По данным рис. 5 размер частиц Na-КМЦ после 60 минут измельчения определяется в диапазоне 400 нм – 30 мкм. Частицы неровные, объемные, неправильной формы, с ровными краями.

Таким образом, установлено, что при измельчении Na-КМЦ в мельнице типа МЛ-1 или мельнице дисковой Retsch RS-200 размер частиц в среднем уменьшается при увеличении времени измельчения с 80 мкм после 5 минут измельчения до 400 нм после 60 минут измельчения, а также происходит разрушение глобулярной структуры полимера.

Изучение распределения по размерам частиц супрамикроструктурированной Na-КМЦ

На рис. 6-8 представлены гистограммы распределения по размерам частиц супрамикроструктурированной Na-КМЦ в режимах 30, 45 и 60 минут в мельнице МЛ-1.

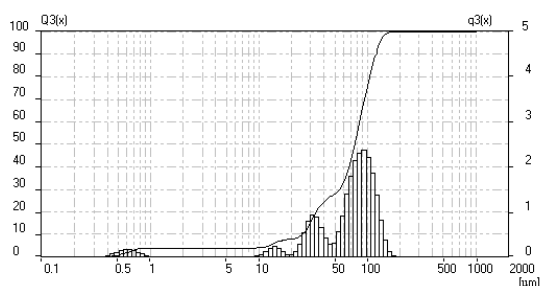


Рис. 6. Распределение по размерам микрочастиц порошка Na-КМЦ после 30 минут измельчения

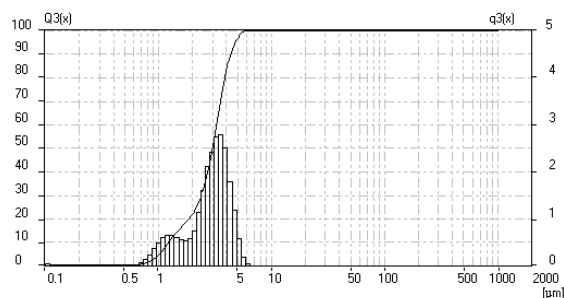


Рис. 7. Распределение по размерам микрочастиц порошка Na-КМЦ после 45 минут измельчения

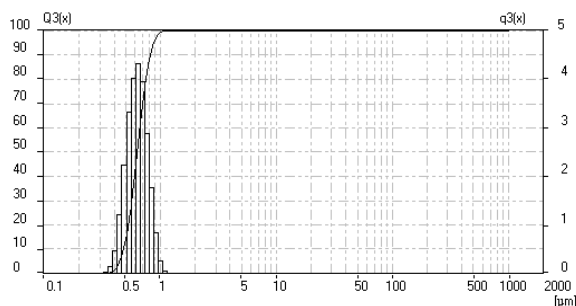


Рис. 8. Распределение по размерам микрочастиц порошка Na-КМЦ после 60 минут измельчения

Интегральная кривая и гистограмма: интегральная кривая в координатах $Q3(x)=f(\mu\text{m})$ (левая шкала) – каждая точка на кривой показывает, сколько % образца имеет размер частиц меньше либо равный данному. Гистограмма в координатах $q3(x)=f(\mu\text{m})$ (правая шкала) – количество образца с данным размером частиц.

По данным рисунка 6 около 5% порошка супрамикроструктурированного Na-КМЦ в режиме 30 минут имеет размер частиц от 300 нм до 1 мкм, также около 5% порошка имеет размер частиц от 10 до 20 мкм, от 20 до 50 – около 20% и около 50% приходится на размер частиц от 50 до 200 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 73,04 мкм.

Как видно из рис. 7, после 45 минут обработки Na-КМЦ в МЛ-1 около 15% составляют частицы размером от 600 нм до 2 мкм, более 55% – частицы размером 2-6 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 2,93 мкм.

Из рис. 8 видно, что после 60 минут обработки Na-КМЦ в МЛ-1 более 80% частиц имеют размер в диапазоне 400 нм – 1 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 0,64 мкм.

Таким образом, в ходе супрамикроструктурирования Na-КМЦ с увеличением времени измельчения происходит уменьшение размеров частиц полимера. Средний размер частиц Na-КМЦ составляет 73,04 мкм в режиме 30 минут, 2,93 мкм в режиме 45 минут, 0,64 мкм в режиме 60 минут.

Изучение изменения физико-химических характеристик Na-КМЦ в процессе супрамикроструктурирования

Результаты определения кинематической вязкости водных растворов Na-КМЦ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Кинематическая вязкость водных растворов вспомогательных веществ в процессе супрамикроструктурирования, сСт

| Концентрация водного раствора Na-КМЦ, % | Время измельчения, мин | | | | | |
|---|------------------------|------|-------|-------|-------|-------|
| | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| 1% | 5,54 | 5,58 | 7,15 | 8,72 | 11,53 | 11,28 |
| 2% | 6,17 | 5,64 | 14,23 | 22,16 | 23,13 | 22,91 |

Графики зависимости кинематической вязкости вспомогательных веществ от времени супрамикроструктурирования представлены на рис. 9, 10.

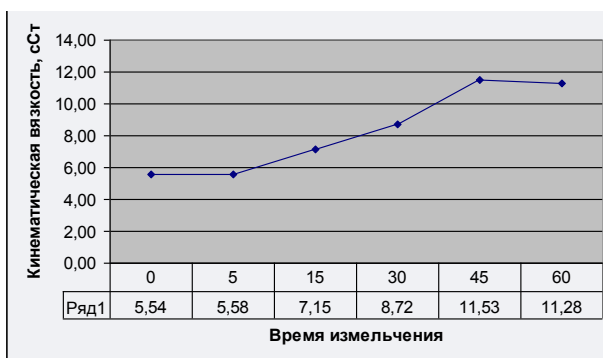


Рис. 9. Зависимость кинематической вязкости 1% водного раствора Na-КМЦ от времени измельчения

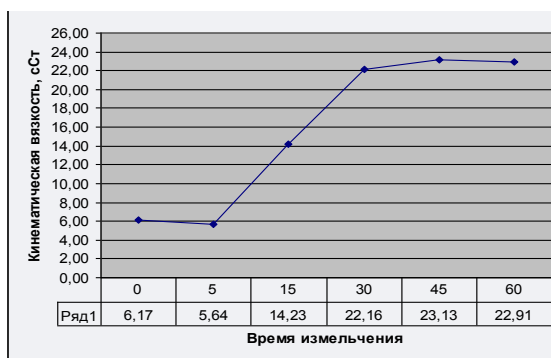


Рис. 10. Зависимость кинематической вязкости 2% водного раствора Na-КМЦ от времени измельчения

Как видно из графиков на рис. 9 и 10, вязкость водных растворов Na-КМЦ различных концентраций с увеличением времени измельчения полимера возрастает. Установлено, что кинематическая вязкость 1% раствора увеличивается с 5,54 сСт неизмельченного до 11,53 сСт в режиме измельчения 45 минут, что составляет повышение на 108%. В свою очередь для 2% раствора полимера рост кинематической вязкости установлен с 6,17 сСт неизмельченного до 23,13 сСт после 45 минут измельчения, что составляет повышение на 275%. Полученные данные позволяют предположить увеличение высвобождения лекарственных веществ в опытах *in vitro*.

Таким образом, супрамикроструктурирование перечисленных Na-КМЦ способствует значительному повышению вязкости его водных растворов.

Изучение изменения технологических характеристик Na-КМЦ в процессе супрамикроструктурирования

В табл. 2 представлены технологические характеристики супрамикроструктурированной Na-КМЦ.

Таблица 2

Изменение технологических характеристик Na-КМЦ в процессе супрамикроструктурирования

| Тип измельчителя | Время измельчения, мин | Сыпучесть, г/с | Угол естественного откоса, ° | Насыпная масса, кг/м ³ | Относительная плотность, % | Пористость, % | Коэффициент прессуемости, г/мм |
|------------------|------------------------|----------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------|--------------------------------|
| МЛ-1 | 0 | 0,75 | 50 | 540 | 33,96 | 66,04 | Не пресс. |
| | 5 | 4,39 | 38 | 730 | 45,91 | 54,09 | Не пресс. |
| | 15 | 3,36 | 39 | 770 | 48,43 | 51,57 | Не пресс. |
| | 30 | 5,31 | 40 | 760 | 47,80 | 52,20 | Не пресс. |
| | 45 | 3,62 | 42 | 690 | 43,40 | 56,60 | Не пресс. |
| | 60 | 1,72 | 45 | 800 | 50,31 | 49,69 | Не пресс. |

На рис. 11-12 представлены графики зависимости технологических характеристик Na-КМЦ от времени супрамикроструктурирования.

Для неизмельченного Na-КМЦ характерна очень плохая сыпучесть. Как видно из рис. 11, после измельчения в указанных режимах сыпучесть Na-КМЦ возрастает. Удовлетворительными являются показатели 5, 15, 30, 45 минут. Наибольшее значение достигается после 5 и 30 минут обработки – 4,39 и 5,31 г/с соответственно. После 30 минут обработки отмечается максимальная сыпучесть, которая в 7 раз выше, чем у неизмельченного порошка.

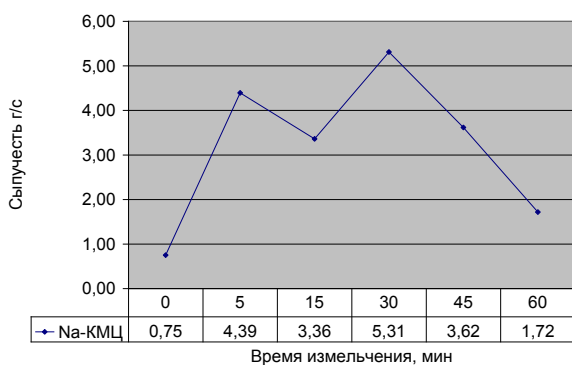


Рис.11. Зависимость сыпучести Na-KMЦ от времени измельчения в МЛ-1

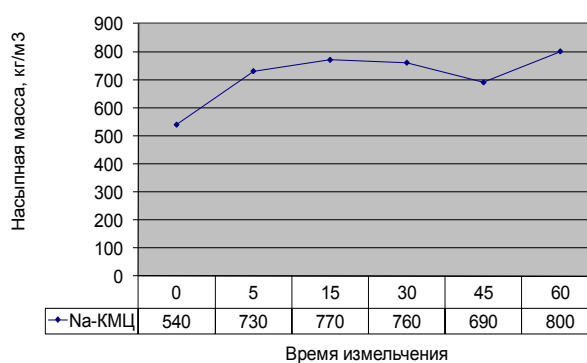


Рис.12. Зависимость насыпной массы Na-KMЦ от времени измельчения в МЛ-1

Также улучшение сыпучести подтверждается данными измерения угла естественного откоса, который для порошка Na-KMЦ, измельченного во всех временных режимах, равен $38-45^\circ$, что меньше угла откоса неизмельченного порошка Na-KMЦ – 50° .

Значение насыпной массы порошка Na-KMЦ характеризует его как легкий порошок – 540 кг/м^3 . Как видно на рис. 12, после измельчения Na-KMЦ в указанных режимах в мельнице МЛ-1 значение насыпной массы увеличивается и переходит в интервал среднего порошка – $730-800 \text{ кг/м}^3$. Наибольшего значения насыпная масса достигает в режиме 60 минут, что на 48 выше первоначальной.

Особенностью Na-KMЦ является отсутствие прессуемости, что характерно как для неизмельченного порошка, так и для его супрамикроструктурированных форм.

Таким образом, в процессе супрамикроструктурирования Na-KMЦ наблюдается улучшение его технологических характеристик.

Резюме. В процессе выполнения поставленных задач были получены супрамикроструктурированные формы натрий карбоксиметилцеллюлозы.

По результатам исследования изменения физико-химических и технологических характеристик полученных супрамикроструктурированных форм Na-KMЦ установлено, что в ходе супрамикроструктурирования Na-KMЦ размер частиц значительно уменьшается, происходит разрушение глобулярной структуры полимера; кинематическая вязкость водных растворов Na-KMЦ возрастает, сыпучесть увеличивается в 7 раз.

Полученные эффекты позволяют значительно расширить спектр применения Na-KMЦ, увеличить пролонгированность лекарственных форм, снизить концентрацию Na-KMЦ в различных лекарственных формах, повысить биодоступность и терапевтическую эффективность создаваемых лекарственных средств.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № П865 от 25 мая 2010 «Разработка технологии производства супрамикроструктурированных полимеров, используемых для создания пролонгированных лекарственных средств».

Литература

1. Беляков, Н. А. Адсорбенты. Каталог-справочник. / Н.А. Беляков, С.В. Королькова – СПб.: СПб МАПО, 1997. – 80 с.
2. Воскобойникова, И. В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская и др. // Химико-фармацевтический журнал – 2005. – № 1. – С.22-28.
3. Езерский, М. Л. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. II. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу/ М.Л. Езерский // Химико-фармацевтический журнал – 1977. – № 8. – С.98-114.



4. Емшанова, С. В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования / С.В. Емшанова // Химико-фармацевтический журнал – 2008. – № 2. – С.38-43.

5. Камаева, С. С. Изучение реологических свойств мазей с сульфацилом-натрия на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы / С.С. Камаева, Л.А. Поцелуева, Р.С. Сафиуллин и др. // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 7 – С. 89-92. URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=7780407 (дата обращения: 21.12.2010).

6. Коррекция дефектов мягких тканей лица инъекционным имплантатом «RADIESSE™» // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология – 2007. – №1. – С.28-38.

7. Краткая химическая энциклопедия / Гл. ред. И. Л. Кнунянц. – Т. 1-5. – М., 1961-67.

8. Ломовский, О. И. Прикладная механохимия: применение в пищевой промышленности и сельском хозяйстве / О.И. Ломовский // Обработка дисперсных материалов и сред : Международный периодический сб. научн. трудов. – Вып.12. – Одесса, 2002. – С.133-149.

9. Ломовский, О. И. Прикладная механохимия: фармацевтика и медицинская промышленность / О.И. Ломовский // Обработка дисперсных материалов и сред : Международный периодический сб. научн. трудов. – Вып.11. – Одесса, 2001. – С.81-100.

10. Тенцова, А. И. Полимеры в фармации / А.И. Тенцова, М.Т. Алюшина; М.: Медицина, 1985. – 256 с.

11. Тихомирова, О. Стоматологи рекомендуют... / О. Тихомирова // Российские аптеки – 2007. – № 17. – С.32-34.

STUDY OF PHYSICAL-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SODIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE TO CREATE PROLONGED DOSAGE FORMS WITH LIQUID DISPERSION MEDIUM

E.T. Zhilyakova

N.N. Popov

M.Yu. Novikova

O.O. Novikov

M.A. Khalikova

V.S. Kazakova

Physical-chemical and technological characteristics of sodium carboxymethyl cellulose were studied. It is found that supramicrostructured Na-CMC particle size can be significantly reduced, the destruction of global polymer structure; kinematic viscosity of aqueous solutions of Na-CMC increases, increases the looseness characteristics in 7 times.

Key words: sodium carboxymethyl cellulose, supramicrostructuring, looseness, viscosity.

Belgorod National Research University

e-mail: EZilyakova@bsu.edu.ru



УДК 615.322.582.794.1:547.587.06:543.544.5.068.7

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДУДНИКА ОБЫКНОВЕННОГО (*ANGELICA ARCHANGELICA* L.), ВЫРАЩЕННОГО В УСЛОВИЯХ СЕВЕРНОГО КAVKAZA

Э.Р. Григорян

*Пятигорская государственная
фармацевтическая академия*

e-mail: shpitzbaum@mail.ru

Статья посвящена изучению дудника обыкновенного (*Angelica archangelica*). В работе изложены результаты исследования фенольных соединений дудника обыкновенного. Впервые в подземных органах дудника обыкновенного идентифицированы хлорогеновая, галловая, цикориевая, феруловая и эллаговая кислоты, умбеллиферон, танин, рутин, эпикатехин, дикумарин.

Ключевые слова: дудник обыкновенный, фенольные соединения, ВЭЖХ.

Введение. Виды большого рода *Angelica* (дудник), несомненно, представляют интерес для медицинского использования, так как обладают широким спектром фармакологической активности (мочегонной, желчегонной, отхаркивающей, противовоспалительной) благодаря богатому комплексу биологически активных веществ [1, 2, 3, 4]. Сборный вид *A. archangelica* (д. обыкновенный) включен в Европейскую и Британскую фармакопеи [6,7,8]. В России в настоящее время разрешен только как гомеопатическое средство, хотя входил в отечественные фармакопеи I –VI изданий [5].

Объектом исследования явились подземные органы *A. archangelica*, собранные в период цветения июль – август 2009-2010 гг. в окрестностях г. Кисловодска (Ставропольский край).

Цель – изучение фенольных соединений подземных органов дудника обыкновенного.

Методика исследования. Изучение качественного состава фенольных соединений проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы «Gilston», модель 305, Франция, инжектор ручной работы, модель «Rheodyne» 7125 (США), с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы Мультихром для «Windows».

Корневища и корни измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм. Для получения исследуемого извлечения 10,0 г измельченного сырья помещали в колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 50 мл спирта этилового 70%, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа с момента закипания спиртоводной смеси в колбе. После охлаждения смесь фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили тем же растворителем до метки 10 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили 70% спиртом этиловым до метки.

Параллельно готовили серию 0,05% растворов стандартных образцов в 70% спирте этиловом: изосалипурпозид, рутин, кверцетин, лютеолин, лютеолин-7-гликозида, галловой кислоты, кофейной кислоты, хлорогеновой кислоты, коричной кислоты, гиперозида, гесперидина, апигенина, арбутин, феруловой кислоты, изоферуловой, вицинина, витексина, 4-оксикумарина, скополетина, салициловой кислоты, неохлорогеновой кислоты, эллаговой кислоты, робинина, дикумарина, кумарина, умбеллиферона, дигидрокверцетин, катехин, ориентин.

20 мкл исследуемого извлечения и раствора сравнения вводили в хроматограф и проводили анализ по выше приведенной методике.



В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка PLATINUM EPS C 18 100 A 4,6x250 мм, с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза: метанол-вода-кислота фосфорная концентрированная в соотношении 400 : 600 : 5. Анализ проводили при комнатной температуре. Продолжительность анализа 70 мин. Детектирование осуществляли с помощью УФ-детектора «Gilston» UV/VIS, модель 151, при длине волны 254 нм.

Идентификацию веществ фенольной природы проводили путем сопоставления времен удерживания пиков, полученных на хроматограмме, с временами удерживания стандартных растворов.

Результаты и обсуждения.

Таблица

**Результаты идентификации фенольных соединений
в водно-спиртовом извлечении корневищ и корней дудника обыкновенного**

| № | Время, мин | Высота, mV | Площадь, mV-сек | ФО | Содержание, % | Название |
|----|------------|------------|-----------------|-------|---------------|----------------------|
| 1 | 2,875 | 499,30 | 3025,17 | 1,000 | 3,50 | метанол |
| 2 | 2,918 | 509,14 | 4308,90 | 1,000 | 4,99 | умбеллиферон |
| 3 | 3,217 | 193,39 | 1233,05 | 1,000 | 1,43 | неидент. |
| 4 | 3,309 | 1118,43 | 7371,75 | 1,000 | 8,54 | галловая кислота |
| 5 | 4,079 | 32,71 | 737,26 | 1,000 | 0,85 | танин |
| 6 | 4,526 | 34,02 | 1119,70 | 1,000 | 1,30 | хлорогеновая кислота |
| 7 | 5,095 | 30,05 | 913,52 | 1,000 | 1,06 | эпикатехин |
| 8 | 5,529 | 29,33 | 723,77 | 1,000 | 0,84 | дикумарин |
| 9 | 6,005 | 29,31 | 613,26 | 1,000 | 0,71 | цикориевая кислота |
| 10 | 6,279 | 31,63 | 1126,73 | 1,000 | 1,31 | неидент. |
| 11 | 7,016 | 32,83 | 2142,74 | 1,000 | 2,48 | феруловая кислота |
| 12 | 8,748 | 35,39 | 1681,55 | 1,000 | 1,95 | неидент. |
| 13 | 9,146 | 37,72 | 1195,42 | 1,000 | 1,38 | неидент. |
| 14 | 11,06 | 78,30 | 7401,31 | 1,000 | 8,57 | рутин |
| 15 | 11,94 | 39,88 | 2417,00 | 1,000 | 2,80 | неидент. |
| 16 | 16,97 | 3,14 | 188,77 | 1,000 | 0,22 | эллаговая кислота |
| 17 | 19,43 | 202,01 | 11527,44 | 1,000 | 13,35 | неидент. |
| 18 | 25,8 | 31,03 | 2301,62 | 1,000 | 2,67 | неидент. |
| 19 | 40,48 | 72,13 | 4562,73 | 1,000 | 5,29 | неидент. |
| 20 | 45,85 | 219,04 | 14547,77 | 1,000 | 16,85 | неидент. |
| 21 | 48,72 | 118,34 | 10466,09 | 1,000 | 12,12 | неидент. |
| 22 | 58,07 | 37,05 | 3170,17 | 1,000 | 3,67 | неидент. |
| 23 | 61,46 | 38,80 | 3104,01 | 1,000 | 3,60 | неидент. |
| 24 | 65,01 | 5,31 | 440,40 | 1,000 | 0,51 | неидент. |

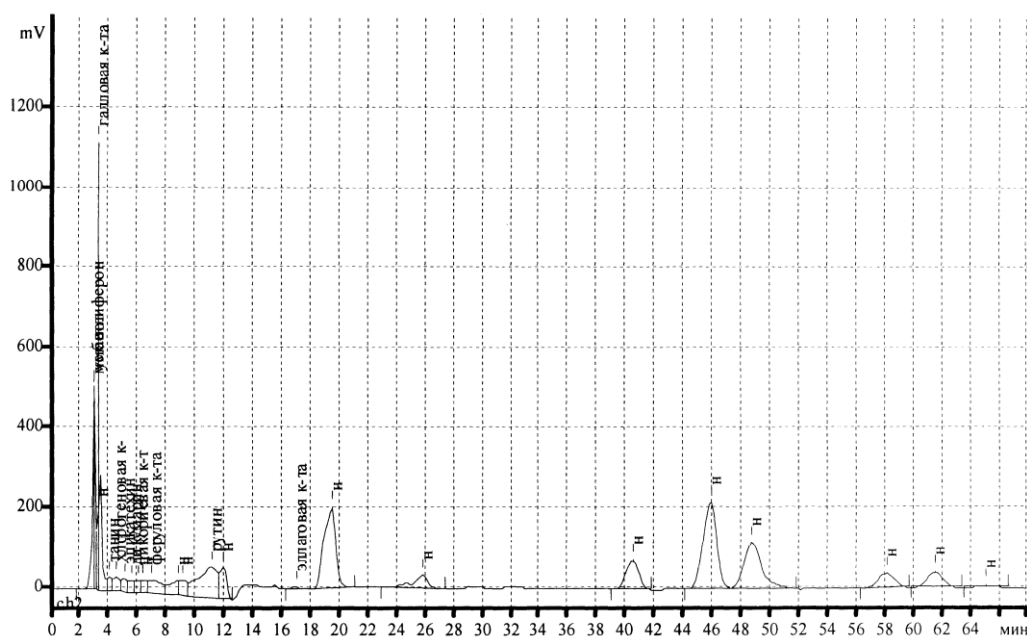


Рис. Хроматограмма водно-спиртового извлечения из корневищ и корней дудника обыкновенного

Вывод. Экспериментально в подземных органах дудника обыкновенного установлено наличие 24 соединений, из которых идентифицированы хлорогеновая кислота, умбеллиферон, галловая кислота, таннин, рутин, эпикатехин, дикумарин, цикориевая кислота, феруловая и эллаговая кислоты. Доминирующими в количественном отношении являются: галловая кислота (8,54%), рутин (8,57%).

Полученные результаты необходимы для последующей разработки методики количественного определения данной группы БАВ в сырье дудника обыкновенного.

Литература

1. Киселева, Т. Л. Гомеопатическая фармация // Т.Л. Киселева, А.А. Карпеев. – М.: Из-во ФНКЭЦ ТМДЛ Росздрава, 2005. – 438 с.
2. Ona Nivinskiene, Rita Butkiene and Danuie Mockute. Changes in chemical composition of essential oil of *Angelica archangelica* L. // *Chemija* (Vilnius), 2003/ T. 14, Nr.1
3. Григорян, Э. Р. Антибактериальное действие дудника обыкновенного // *Научная жизнь*. – 2010. – 5 с.
4. Zhu X. F. and Zhang H. X. // *Химия природных соединений*. – 2004. – № 6. – С. 494.
5. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: учеб. пособие / под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 407 с.
6. *European Pharmacopoeia*. – 6th ed. – 2008 – CD – ROM version.
7. *British Herbal Pharmacopoeia* 1996. – Published by British Herbal Medicine Association, 1996. – 212 p.
8. *British Pharmacopoeia* 2008- CD – ROM version.

INVESTIGATION OF PHENOLIC COMPLEX ANGELICA ORDINARY (ANGELICA ARCHANGELICA L.), GROWN IN THE NORTH CAUCASUS

E.R. GRIGORYAN

*Pyatigorsk State
Pharmaceutical Academy*

e-mail: shpitzbaum@mail.ru

Article dedicated to the study of *Angelica* ordinary (*Angelica archangelica*). The paper presents the results of studies of the phenolic compounds of *angelica* usual. First established by chlorogenic acid, umbelliferone, gallic acid, tannin, rutin, epicatechin, bishydroxycoumarin, chicory acid, ferulic and ellagic acid.

Key words: *angelica* ordinary phenolic compounds, HPLC.



ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРАВЫ ПИРЕТРУМА ДЕВИЧЬЕГО

Д.С. Коновалова
С.А. Кулешова
Д.А. Коновалов

*Пятигорская
государственная
фармацевтическая
академия*

*e-mail:
e-mail: dzannat@mail.ru*

Целью исследования явилось изучение противовоспалительной активности извлечения травы пиретрума девичьего. Влияние извлечения травы пиретрума девичьего на фазы воспалительного процесса изучалось на 48 белых рамбрендных крысах в двух моделях: пролиферативного воспаления и асептического каолинового отёка. В течение 7 дней животным вводили перорально извлечение травы пиретрума девичьего в дозе 1,0 г/кг и препарат сравнения – «Троксевазин» в дозе 80,0 мг/кг. Контрольная группа животных находилась в условиях самозаживления. Извлечение травы пиретрума девичьего достоверно уменьшало величину экссудации в острый период на 47,2% через 24 часа в сравнении с контролем. На фоне препарата «Троксевазин» извлечение травы пиретрума девичьего достоверно снижало отёк к 24-му часу на 32,0%. Интенсивность пролиферативного процесса на фоне препарата «Троксевазин» и извлечения достоверно уменьшалась соответственно на 17,5% и 31,0%. Установлено, что извлечение травы пиретрума обладает противовоспалительной активностью, сопоставимой с действием препарата «Троксевазин».

Ключевые слова: пиретрум девичий, извлечение, Троксевазин, противовоспалительная активность.

Введение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) почти 80% населения нашей планеты предпочитает использовать для лечения преимущественно препараты растительного происхождения. Актуальность использования лекарственных растений и фитопрепаратов неизмеримо возросла в последнее десятилетие, так как препараты из лекарственных растений обладают высокой эффективностью и низкой токсичностью, что обуславливает возможность длительного применения с минимальным риском развития побочных эффектов.

П данным зарубежных исследователей, пиретрум девичий проявляет разные виды активности (антимигренозная, противораковая, анальгетическая, фунгицидная и другие). Биологическую активность пиретрума девичьего связывают с сесквитерпеновыми, фенольными и другими соединениями. Отечественное сырьё с научной точки зрения изучено мало, хотя в народной медицине растение применяется для лечения головных болей, артрита, ревматизма и других заболеваний, связанных с воспалительным процессом [1].

Ранее проводилось изучение «острой» токсичности извлечения из травы пиретрума девичьего. Было установлено, что извлечение из травы пиретрума девичьего «практически нетоксично» [2].

Цель данного исследования – изучить влияние извлечения пиретрума девичьего на течение воспалительного процесса (фазы экссудации и пролиферации).

Методы исследования. Траву пиретрума девичьего экстрагировали 70% спиртом этиловым в соотношении 1:10. Полученное извлечение сгущали и сушили в сушильном шкафу при температуре не выше 60 °С до сухого остатка. Из сухого остатка готовили эмульсию в воде очищенной с добавлением эмульгатора – твин-80. Полученную эмульсию (в дальнейшем именуемую «извлечение») использовали для изучения влияния извлечения пиретрума девичьего на течение воспалительного процесса.

Влияние извлечения пиретрума девичьего на фазу пролиферации изучали на 24 белых рамбрендных крысах обоего пола, весом 180-200 г [3]. Модель пролиферативного воспаления создавали имплантацией инородного тела. Животным под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг) в области спины выстригали шерсть, в условиях асептики скальпелем наносили разрез всех слоев кожи и формировали с помощью зажима «Москит» полость, в которую помещали предварительно простерилизованный ватный шарик весом 15 мг. Края раны сшивали. В течение 7 дней крыс запаивали с по-



мощью гастрального зонда извлечением травы пиретрума девичьего в дозе 1,0 г/кг. Доза извлечения рассчитана в соответствии с содержанием биологически активных соединений в извлечении и соотнесена с дозой препарата сравнения. В качестве препарата сравнения был выбран «Троксевазин», действующим веществом которого является флавоноид – троксерутин. По результатам фитохимического изучения в сырье пиретрума девичьего обнаружены флавоноиды (преобладающим является рутин). Группа сравнения получала в аналогичных условиях взвесь препарата «Троксевазин» (капсулы по 300 мг; производитель: Balkanpharma, Болгария) в дозе 80,0 мг/кг в соответствующих объемах. Доза троксевазина соотнесена с дозой препарата для человека [3, 4]. Препарат «Троксевазин» так же, как и извлечение, вводился животным перорально в виде эмульсии с твином-80. Контрольная группа животных получала в аналогичных объемах физиологический раствор.

На восьмые сутки эксперимента имплантированный шарик, покрытый грануляционной тканью, извлекали, взвешивали и высушивали в сушильном шкафу до постоянного веса при температуре 60-65 °С в течение нескольких дней.

Способность извлечения травы пиретрума девичьего влиять на фазу экссудации дополнительно изучали на модели каолинового отёка [5].

Для этого 24 белым рамбрендным крысам обоего пола весом по 180-200 г вводили перорально исследуемые объекты за 30 минут до создания модели отёка путём введения под апоневроз 0,1 мл 10% взвеси каолина и через 24 часа после моделирования [6]. Величину отёка регистрировали в определенное время.

Результаты опытов обработали методами вариационной статистики, а также с помощью программы Microsoft Excel 2002 версии и представили в табл. 1 и 2.

Результаты исследования. Изучение воспалительного процесса на модели пролиферативного воспаления позволяет дать оценку интенсивности экссудативной фазы и качества процесса пролиферации. С этой целью вычислили разницу в массе (мг) отсепарированного шарика до и после высушивания. Полученная цифра характеризует величину отека, являющегося наиболее выраженным симптомом воспаления. Способность изучаемых объектов влиять на процесс репарации оценивали по разнице в весе высушенного шарика и его исходной массы.

Таблица 1

**Влияние извлечения травы пиретрума девичьего
на фазы воспалительного процесса, М±m, мг**

| Исследуемый объект | Вес мокрых гранулём, мг | Вес сухих гранулём, мг | Экссудация, мг | Пролиферация, мг |
|---|-------------------------|------------------------|----------------|------------------|
| Контроль | 376,33±45,12 | 76,90±9,18 | 299,63±13,96 | 61,70±4,12 |
| Троксевазин 80 мг/кг | 337,17±36,80 | 66,00±3,84 | 271,17±12,40 | 51,00±2,14* |
| Извлечение травы пиретрума девичьего 1,0 г/кг | 315,50±38,56 | 57,50±5,28 | 258,00±8,02* | 42,50±3,08* |

Примечание: * – изменения достоверны относительно контроля, $p < 0,05$;

М – среднее арифметическое;

m – стандартная ошибка среднего арифметического.

Как показали исследования, извлечение травы пиретрума девичьего достоверно снижает величину отёка относительно контроля на 14,0%. В сравнении с действием препарата «Троксевазин» выраженность фазы экссудации при применении извлечения травы пиретрума девичьего недостоверно меньше (на 5%) и данный показатель не достоверен. На фоне троксевазина интенсивность пролиферативного процесса достоверно уменьшалась на 17,5%. Введение извлечения травы пиретрума девичьего привело к достоверному снижению синтеза грануляций на 31,0%. В сравнительном аспекте влияние извлечения травы пиретрума девичьего и троксевазина на пролиферативную



фазу воспаления не носило достоверных различий. Таким образом, на модели пролиферативного воспаления установлено антипролиферативное действие извлечения травы пиретрума девичьего.

Таблица 2

Изучение противоотёчного действия извлечения травы пиретрума девичьего, $M \pm m$, $\Delta\%$

| Исследуемый объект | Исходный объем, мл | Время наблюдений, $\Delta\%$ | | |
|---|--------------------|------------------------------|--------------------|-------------------|
| | | 4 часа | 24 часа | 48 часов |
| Контроль | 0,95 \pm 0,08 | 91,46 \pm 10,45 | 83,39 \pm 5,40 | 57,17 \pm 4,95 |
| Троксевазин 80 мг/кг | 1,20 \pm 0,04 | 86,67 \pm 5,48 | 65,00 \pm 3,14* | 40,80 \pm 3,02* |
| Извлечение травы пиретрума девичьего 1 г/кг | 1,09 \pm 0,03 | 88,63 \pm 8,59 | 44,04 \pm 6,30** | 35,44 \pm 2,27* |

Примечание: * – изменения достоверны относительно контроля, $p < 0,05$;

** – изменения достоверны относительно троксевазина, $p < 0,05$;

$\Delta\%$ – прирост отёка в %.

В опыте с каолиновым отёком установлено, что профилактическое и лечебное введение извлечения травы пиретрума девичьего приводит к достоверному снижению величины экссудации в острый период на 47,2% через 24 часа и на 38,0% через 48 часов в сравнении с контролем. Относительно препарата сравнения «Троксевазин» извлечение травы пиретрума девичьего достоверно снижает отёк к 24-му часу на 32,0%, к 48-му часу наблюдений – недостоверно на 13,0%.

На модели асептического каолинового отёка выявлено, что извлечение травы пиретрума девичьего оказывает выраженное противоотечное действие, не уступающее аналогичному эффекту препарата «Троксевазин».

Выводы. На модели пролиферативного воспаления извлечение травы пиретрума девичьего снижает интенсивность экссудативной фазы и уменьшает синтез соединительной ткани, т.е. снижает пролиферацию. На модели асептического каолинового отёка извлечение травы пиретрума девичьего обладает выраженным противоотечным действием. Установлено, что извлечение травы пиретрума обладает противовоспалительной активностью, сопоставимой с действием препарата «Троксевазин». Полученные нами результаты позволяют рассматривать пиретрум девичий как лекарственное растение, обладающее противовоспалительной активностью.

Литература

1. Коновалова, Д. С. Сесквитерпеновые лактоны пиретрума девичьего как биологически активные вещества (обзор) / Д.С. Коновалова, Д.А. Коновалов // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 3-7.
2. Коновалова, Д. С. Изучение острой токсичности водного извлечения пиретрума девичьего / Д.С. Коновалова, М.А. Оганова, Д.А. Коновалов // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – 2010. – № 65. – С. 458-459.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – 2 изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
4. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России: справочник. – 14-е изд., перераб. и доп. – М.: АстраФармСервис, 2008 г. – С. 1646.
5. Сернов, Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацупра. – М., 2000. – 352 с.
6. Тринус, Ф. П. Нестероидные противовоспалительные средства / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов. – Киев: Здоровье, 1975. – 278 с.



THE STUDYING OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF PYRETHRUM PARTHENIUM HERB

The purpose of current research was the studying of anti-inflammatory activity of *Pyrethrum parthenum* herb extract. The influence of *Pyrethrum parthenum* herb extract for the phases of inflammatory process was studied with 48 white noninbred rats by two models: proliferative inflammations and aseptic kaolin hypostasis. *Pyrethrum parthenum* herb extract in a doses of 1.0 g/kg and a preparation of comparison – «Troxevasin» in a doses of 80 mg/kg the animals were entered peroral within 7 days. The control group of animals was in self-healing conditions. The *Pyrethrum parthenum* herb extract authentically reduced the size of exudation during the sharp period on 47.2% withing 24 hours in comparison with the control. On a background preparation «Troxevasin» the *Pyrethrum parthenum* herb extract authentically reduced a hypostasis to 24 hour on 32.0%. The intensity of proliferative process on a background preparation «Troxevasin» and extract authentically decreased accordingly for 17.5% and 31.0%. It was defined, that *Pyrethrum parthenum* herb extract possesses anti-inflammatory activity comparable to the action of "Troxevasin" preparation.

Key words: *Pyrethrum parthenum*, extract, Troxevasin, anti-inflammatory activity.

D.S. KONOVALOVA
S.A. KULESHOVA
D.A. KONOVALOV

*Pyatigorsk State
Pharmaceutical Academy*

e-mail: e-mail: dzannat@mail.ru



УДК 615.322.577.114

АНАЛИЗ ПОЛИСАХАРИДНОГО СОСТАВА ТРАВЫ КОРОСТАВНИКА ПОЛЕВОГО ФЛОРЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ

И.Л. Дроздова
Н.Н. Денисова

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: irina-drozdova@yandex.ru

В статье приведены результаты исследования полисахаридов травы короставника полевого *Knautia arvensis* (L.) Coult. методами гравиметрии и денситометрии. Установлено, что полисахаридный комплекс представлен водорастворимыми полисахаридами, пектиновыми веществами, гемицеллюлозами; установлен их моносахаридный состав. Преобладающими в полисахаридном комплексе являются водорастворимые полисахариды и пектиновые вещества.

Ключевые слова: короставник полевой, полисахаридный состав, водорастворимые полисахариды, пектины, гемицеллюлозы.

Род Короставник – *Knautia* L. – относится к семейству Ворсянковые (*Dipsacaceae*) и включает около 50 видов, наиболее распространенных в Европе. В СНГ встречается 6 видов, преимущественно на Кавказе. Во флоре России произрастает 2 вида, из которых широко распространен короставник полевой *Knautia arvensis* (L.) Coult. [3, 7, 12].

Короставник полевой – многолетнее травянистое растение, высотой 40-80 см, многоглавым корневищем и прямостоячим бороздчатым стеблем. Листья серовато-зеленые, супротивные, лировидные или перисто-раздельные, иногда цельные, обычно жестковолосистые, нижние – с черешками, верхние – сидячие, длиной 4-20 см. Цветки розовато-лиловые, мелкие, 7-10 мм длиной, собраны в соцветия – головки. Плоды – продолговато-яйцевидные семянки, густоопушенные, зеленовато-желтого цвета [5,7,12]. Цветет с июня до поздней осени, плоды созревают в июле – октябре [5,12].

Короставник полевой – евроазиатское растение, широко распространенное почти по всей Европе, в Западной Сибири, Казахстане. В России произрастает в Европейской части (кроме северных районов), на Северном Кавказе, на Юге Западной Сибири, как заносное – на Сахалине. В Средней России растет во всех областях. Общий ареал распространения: лесная зона, лесной и субальпийский пояс Европы, Западной Сибири и Предкавказья. Во всех областях Центральной России данный вид широко встречается по лугам, разреженным лесам и опушкам, среди кустарников, по паровым полям, на пастбищах [5,7,8,12].

В настоящее время короставник полевой применяется только в народной медицине; имеются данные об использовании данного растения в гомеопатии [12]. В народной медицине короставник полевой издавна применялся в качестве антисептического, противовоспалительного, отхаркивающего средства; наружно – при различных кожных заболеваниях [3, 12].

Несмотря на широкое использование данного растения в народной медицине при самых различных заболеваниях, химический состав короставника полевого мало изучен. Из данных литературы известно, что листья богаты витамином С (до 14,58 %). Трава содержит сапонины [2], горькие и дубильные вещества, иридоиды, сахара, каротин (провитамин А) (до 140 мг%) и другие витамины, микро- и макроэлементы [1].

Цель исследования заключалась в выделении и изучении полисахаридов из надземной части короставника полевого.

Объектом исследования служила воздушно-сухая измельченная трава короставника полевого, заготовленная в течение 2007-2009 гг. в Курской области в период массового цветения растений.

Методы исследования. Мы использовали методику фракционного выделения полисахаридов Н.К. Кочеткова [6]. С помощью этой методики полисахаридные комплексы из травы короставника полевого были разделены на фракции, содержащие водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлозы А и Б.



Предварительно лекарственное сырье экстрагировали 70% спиртом этиловым для удаления веществ фенольной природы [4]. Для получения водорастворимых полисахаридов (ВРПС) использовали воздушно-сухой шрот сырья после экстракции фенольных соединений. 100 г воздушно-сухого шрота экстрагировали 2 л горячей воды при нагревании до 95°C в течение 1 часа при постоянном перемешивании. Повторное извлечение полисахаридов проводили дважды при соотношении сырье-экстрагент 1:10. Растительный материал отделяли центрифугированием, а объединенные экстракты упаривали до 1/5 первоначального объема. Полисахариды осаждали трехкратным (по отношению к извлечению) объемом 96% спирта этилового при комнатной температуре. Выпавший плотный осадок отфильтровывали, промывали спиртом этиловым, ацетоном, затем высушивали и взвешивали.

Из шрота, оставшегося после получения ВРПС, выделяли пектиновые вещества (ПВ). Экстракцию сырья проводили трехкратно смесью 0,5% растворов щавелевой кислоты и оксалата аммония (1:1) в соотношении 1:20 при 80-85°C в течение 2 часов. Объединенные экстракты концентрировали и осаждали пятикратным объемом 96% спирта этилового. Полученный осадок отфильтровывали, промывали спиртом этиловым, высушивали и взвешивали.

Из шрота, оставшегося после выделения пектиновых веществ, выделили гемицеллюлозы А и Б (ГЦ А и ГЦ Б). Экстракцию проводили 10% раствором натрия гидроксида в соотношении 1:5 при комнатной температуре в течение 12 часов. При добавлении ледяной уксусной кислоты образовался осадок ГЦ А, который отфильтровывали, высушивали и взвешивали. К фильтрату добавляли двукратный объем 96% спирта этилового, при этом образовывался осадок ГЦ Б, который промывали спиртом, высушивали и взвешивали [6].

Для установления моносакхаридного состава ВРПС, ПВ, ГЦ проводили их гидролиз раствором кислоты серной (1 моль/л) при температуре 100-105°C в течение 6 часов – для ВРПС, 24 часов – для ПВ, 48 часов – для ГЦ А и ГЦ Б [9,10].

Определение качественного и количественного содержания сахаров в гидролизатах выделенных ВРПС, ПВ, ГЦ проводили денситометрически после хроматографии в тонком слое сорбента параллельно с достоверными образцами моносакхаридов [11].

Результаты исследования. В результате проведенных исследований из травы короставника полевого впервые выделен и разделен на фракции полисахаридный комплекс: выход водорастворимых полисахаридов составил 5,9%, пектиновых веществ – 7,9%, гемицеллюлозы А – 4,8% и ГЦ Б – 3,7% от воздушно-сухого сырья (см. таблицу).

Проведенный гравиметрический анализ показал преобладание в исследуемом растении водорастворимой фракции полисахаридов (ВРПС) и пектиновых веществ (ПВ).

ВРПС, выделенный из короставника полевого, представляет собой аморфный порошок светло-серого цвета; при растворении в воде образует опалесцирующий раствор (рН 1% водного раствора находится в пределах 5-6); растворяется также в водных растворах кислот и щелочей и не растворяется в органических растворителях. Полисахаридный комплекс дает положительные реакции осаждения со спиртом, ацетоном, реакцию с реактивом Фелинга после кислотного расщепления полисахаридов.

ПВ из исследуемого растения представляет собой аморфный порошок светло-серого цвета, хорошо растворим в воде с образованием вязких растворов (рН 1% водного раствора находится в пределах 3-4). Водный раствор пектиновых веществ осаждается 1% раствором алюминия сульфата с образованием пектатов.

Гемицеллюлозы (ГЦ А и ГЦ Б) представляют собой аморфные порошки желтовато-коричневого цвета, хорошо растворимые в воде и растворе натрия гидроксида.

Данные качественного и количественного анализа моносакхаридного состава ВРПС, ПВ, ГЦ А, ГЦ Б, определенного денситометрически, представлены в таблице.



Таблица

**Характеристика полисахаридов,
выделенных из травы короставника полевого**

| Группа полисахаридов | Выход, % от воздушно-сухого сырья | Моносахаридный состав, % к полисахаридному комплексу | | | | | | |
|----------------------|-----------------------------------|--|-----------|---------|-----------|---------|------------------------|----------------------|
| | | Глюкоза | Галактоза | Ксилоза | Арабиноза | Рамноза | Галактуроновая кислота | Глюкуроновая кислота |
| - ВРПС | 5,9 | 8,1 | 3,2 | - | 8,6 | 7,9 | 2,2 | 6,1 |
| - ПВ | 7,9 | 2,5 | 0,7 | 6,3 | 6,7 | - | 73,7 | - |
| - ГЦ А | 4,8 | 5,2 | 1,7 | 13,5 | 4,1 | - | - | - |
| - ГЦ Б | 3,7 | 1,8 | 3,5 | 15,8 | 6,0 | - | - | - |

Примечание: «-» – отсутствие моносахарида.

Из данных таблицы следует, что в состав водорастворимых полисахаридов травы короставника полевого входят нейтральные (глюкоза, галактоза, арабиноза, рамноза) и кислые (галактуроновая и глюкуроновая кислоты) сахара. Из нейтральных сахаров преобладают арабиноза и глюкоза, из кислых – глюкуроновая кислота.

Основу пектиновых веществ составляет галактуроновая кислота (73,7%). Кроме того, в выделенных ПВ обнаружены нейтральные моносахариды – глюкоза, галактоза, арабиноза, ксилоза.

В гидролизатах ГЦ А и ГЦ Б обнаружены нейтральные моносахариды: ксилоза, арабиноза, глюкоза и галактоза. Преобладающим моносахаридом в ГЦ А и ГЦ Б является ксилоза (13,5-15,8%), что указывает на наличие полисахаридов типа ксилана.

Выделение и анализ полисахаридного состава травы короставника полевого проведены впервые.

Выводы:

1. В результате проведенных исследований были впервые выделены и разделены на фракции полисахариды из травы короставника полевого.

2. Установлено, что полисахаридный комплекс короставника полевого представлен ВРПС, ПВ, ГЦ. Денситометрически определено качественное и количественное содержание моносахаридов в ВРПС, ПВ, ГЦ А и Б.

3. Преобладающими в полисахаридном комплексе являются водорастворимые фракции полисахаридов (ВРПС) и пектиновые вещества (ПВ). Высокий выход полисахаридов говорит о перспективности использования травы короставника полевого в качестве источника ВРПС и ПВ.

Литература

1. Ахмедов, Р. Б. Растения – твои друзья и недруги / Р.Б. Ахмедов // В мире науки. – 2004. – №4. – С. 13.
2. Биелло, Д. Либо пчелы, либо цветы / Д. Биелло // В мире науки. – 2006. – №7. – С. 16.
3. Дикорастущие полезные растения России. / Отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.
4. Вылку, С. В. Исследование полисахаридов окопника лекарственного *Symphytum officinale* L. / С.В. Вылку // «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения»: материалы 7 Междунар. съезда Фитофарм. – 2003. Санкт-Петербург–Пушкин, 3-5 июля 2003 г. – СПб., 2003. – С. 27-29.
5. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Т. 3: Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные) / И.А. Губанов, К.В. Киселёва, В.С. Новиков, В.Н. Тихомиров. Ин-т технологических исследований. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2004. – 520 с.
6. Кочетков, Н. К. Химия биологически активных природных соединений / Н.К. Кочетков. – М.: Химия, 1970. – 378 с.
7. Маевский, П. Ф. Флора средней полосы европейской части России / П.Ф. Маевский – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2006. – 10-е изд. – 600 с.



8. Полуянов, А. В. Сосудистые растения Курской области: учебное пособие / А.В. Полуянов, Н.А. Прудников. – Курск, КГУ, 2005. – 80 с.
9. Рахманбердыева, Р.К. Сезонная динамика содержания и состава углеводов в *Cardaria repens* (Schrenk) Jarm (Узбекистан) / Р.К. Рахманбердыева, А.М. Нигматуллаев // Раст. ресурсы. – 2003. – Т. 39, вып. 1. – С. 76-80.
10. Степаненко, Б. Н. Химия и биохимия углеводов (Полисахариды) / Б.Н. Степаненко. – М.: Высш. шк., 1978. – 256 с.
11. Филиппов, М. П. Колориметрическое определение уронидной части в пектиновых веществах / М.П. Филиппов // Изв. АН МССР: Сер. биол. и хим. наук. – 1973. – №3. – С. 76-79.
12. Флора средней полосы России: Атлас-определитель / К.В. Киселева, С.Р. Майоров, В.С. Новиков; Под ред. проф. В.С. Новикова. – М.: ЗАО «Фитон+», 2010. – 544 с.

POLYSACCHARIDES COMPOSITION ANALYSIS OF THE KNAUTIA ARVENSIS (L.) COULT. HERBS OF CENTRAL BLACK-SOIL REGION FLORA

I.I. DROZDOVA

N.N. DENISOVA

*Kursk State
Medical University*

e-mail: irina-drozdova@yandex.ru

The article runs about results of investigation of the *Knautia arvensis* (L.) Coult. herb. polysaccharides by means of gravimetry and densimetry. It has been established that carbohydrate complex of *Knautia arvensis* (L.) Coult. her is represented by water-soluble polysaccharides, pectins, hemicelluloses; besides their monosaccharide composition has been determined. The mane polysaccharides are water-soluble polysaccharides and pectins.

Key words: *Knautia arvensis*, polysaccharides composition, water-soluble polysaccharides, pectins, hemicelluloses.



УДК 615.15-005

АССОЦИАТИВНЫЙ АНАЛИЗ КОММУНИКАТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ И ПОКУПАТЕЛЕЙ В СИСТЕМЕ ПОСЕТИТЕЛЬСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА

**Е.Ю. Тимошенко¹
И.М. Раздорская²**

¹ *Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

² *Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: junipero5@mail.ru

Конкуренция между аптеками все больше выходит на уровень не предлагаемых товаров (ассортимент современных аптек достаточен), а оказываемых услуг. Услуга по своей сути понятие нематериальное, поэтому работникам аптек необходимо оценить круг ассоциаций, связанных с оформлением торгового зала аптеки, внешним видом сотрудников, звуковым и эмоциональным фоном аптеки – то есть со всем, что сопутствует и активизирует процесс оказания фармацевтической помощи.

Ключевые слова: конкуренция, услуга, ассоциация, фармацевтическая помощь.

Для оценки ассоциаций покупателей и сотрудников, связанных с понятием «Аптека», нами проведены ассоциативные исследования на базе аптек Белгорода и Белгородской области с июня по август 2009 года. Было опрошено 392 посетителя аптек и 37 фармацевтических работников.

В процессе исследования нами применялся тест свободных ассоциаций. В тесте испытуемый получает инструкцию привести первое слово, которое приходит на ум, в ответ на предъявленное слово «Аптека». Необходимо отметить, что стилистика ответов нами сохранена.

Респондентов просили оценить, какие эмоции и ассоциации они испытывают по отношению к аптеке. Далее полученные ответы были сгруппированы по определенным признакам. Задача исследований – выяснить общую направленность восприятия потребителем аптеки как учреждения здравоохранения.

Ассоциативные исследования проводились нами на трех уровнях полученных оценок потребителей:

1. Первый уровень – эмоциональные ассоциации, позволяющие определить, какие эмоции у потребителя связаны с аптекой.
2. Второй уровень – уровень символов, которые ассоциируются у потребителя с аптекой.
3. Третий уровень – уровень взаимосвязей между аптекой и посетителями аптеки в процессе оказания фармацевтической помощи.

Посетительский анализ характеризует аптеку как «место, где есть лекарства», «достаточно медикаментов», «больные люди», «коммерция», «профилактика», «медицина», «торговля», «здоровье». Посетители указали положительные и отрицательные ассоциации, получаемые ими в процессе покупки. Положительные ассоциации (89%) преобладают над отрицательными (11%). К положительным отнесена 141 характеристика, наибольший удельный вес занимают ассоциации: помощь, доброжелательность, внимание, вежливость, аккуратность, порядочность, доверие, точность. Отрицательные ассоциации представлены 18 характеристиками: нервы, очередь, наркоманы, ругань, скандал, слезы, ссоры, страх, боль, толпа людей, дефицит некоторых препаратов и др. (А ведь никто не указал на профессиональные качества фармацевтических работников – квалифицированный совет, профессионализм, умение предложить замену, знание ассортимента. В основном положительными считаются личностные качества фармацевтического работника).

Анализ эмоциональных ассоциаций посетителей показал в основном положительное отношение к аптеке: преобладают характеристики спокойствие 53%, доброта 32%, умиротворенность 4%. Беспокойство понятие «Аптека» вызывает у 11% респондентов.



Символьные исследования отличаются от эмоциональных тем, что анализируются не эмоции, испытываемые потребителем, а символы. Символами могут выступать предметы окружения потребителя фармацевтических услуг в торговом зале. Символьные исследования позволяют определить, какие конкретно образы связаны у потребителя с аптекой.

Исследования взаимосвязей базируются на том, что любые характеристики процесса обслуживания в сознании потребителя разбиты на группы. Определив, как группируются различные показатели обслуживания, можно дать характеристику поведения потребителей в процессе принятия решений о покупке, выборе аптеки, фармацевтического работника, оказывающего услугу.

Анализ восприятия символа «Аптека» потребителями позволил определить три типа покупателей:

Первая группа – визуалы. Они думают при помощи изображений и картин. Эта группа потребителей составляет 71% от общего числа посетителей. Визуальные характеристики аптеки: чистота, порядок, белизна, светлое помещение, хорошее освещение, красивые женщины, опрятность и др.

Вторая группа – аудиалы. Они легче воспринимают слуховые образы, то есть то, что слышат. Эта группа потребителей представлена 20% посетителей, преобладают следующие ассоциации: приветствие фармацевта, тишина, шум. Ни у кого из ответивших аптека не вызвала ассоциаций о грамотном объяснении правил приема лекарств, хранения ЛС в домашних условиях, разъяснении провизором предполагаемых побочных реакций.

Третья группа – кинестетики – люди, доверяющие в первую очередь своим ощущениям. Эта группа потребителей представлена 9% посетителей, преобладают следующие ассоциации – уют, теплота и сухость в помещении, удобность, мягкость, комфортность, удовольствие, хорошее самочувствие.

Посетитель любого типа в разных ситуациях пользуется всеми тремя способами восприятия мира, но у каждого есть канал, который работает активнее всех. Проведенные исследования позволили получить данные для формирования коммуникативных методик общения для аудиалов, получить информацию о необходимости оформления аптек с учетом правил мерчендайзинга для визуалов и, что самое сложное, создать надлежащие условия для кинестетиков.

Людям с разными системами восприятия бывает трудно понять друг друга. Три разные системы мышления порождают непонимание посетителем и фармацевтическим работником друг друга. Провизор и фармацевт должны понимать: все, что они продают, и то, как это делают, воспринимается совершенно по-разному людьми с разным типом мышления. Так, об одной и той же аптеке люди будут судить по-разному.

По результатам изучения ассоциаций сотрудников аптек, направленности их восприятия аптеки как места работы мы сделали следующие выводы: эмоциональный фон работы в равной мере представлен ассоциациями – спокойствие, психическое равновесие, доброта, переживание, удовольствие, настроение, эмоциональная нагрузка, неуверенность.

Эмоциональный фон, атрибуты труда аптечных работников и условия работы составляют «ассоциативный треугольник» – минисистему, в которой каждый элемент оказывает влияние на другие части системы, сам при этом отвечая на их действия. Аптечные работники атрибутами своего труда указали «белый халат» и «лекарство». Положительные ассоциации вызывают условия труда. «Чистота» ассоциируется с понятием «Аптека» у 37% респондентов, что вполне предсказуемо и справедливо. «Удобство и гибкий график работы», «дружба», «теплота», «коллектив как семья» – эти показатели отражают мнение сотрудников аптеки (каждый показатель 12,5%).

Только 24% положительных ассоциаций вызывает у фармацевтов процесс продаж и оказания услуг населению. Это следующие характеристики: квалифицированное обслуживание, надежность, забота о клиенте, честность.

К сожалению, 76% отрицательных ассоциаций связаны у фармацевтических работников также с процессом реализации товара. Первая группа ассоциаций связана с

посетителями: люди, необразованные в отношении препаратов; злые старички; неуважение клиентами персонала; больные; очередь; глупые вопросы. Вторая группа маркеров отражает индивидуальные (личностные) переживания – негатив; суета; стрессы; большая нагрузка; высокие цены; страх перед огромным количеством медикаментов.

Вывод. На наш взгляд, ассоциативный анализ и полученные в результате анализа объективные данные могут применяться для решения следующих задач:

- 1) оценка репутации фармацевтической организации;
- 2) оценка типов посетителей аптеки;
- 3) разработка рационального оформления торгового зала на основе анализа тест-ассоциаций;
- 4) разработка стандартов поведения работников первого стола.

Литература

1. Пашутин, С. Как продавать дорогие препараты / С. Пашутин // Фармацевтический вестник. – 2005. – № 27 (390). – С. 20.
2. Раздорская, И. М. Создание клиентской базы фармацевтической организации / И.М. Раздорская, С.В. Григорьева, Е.Ю. Тимошенко // Фармация. – 2007. – № 2. – С. 17-19.
3. Федина, Е. А. Провизор-консультант: квалификационные требования / Е.А. Федина // Фармация. – 2006. – № 2. – С. 35-37.
4. Филиппова, А. Клиент всегда прав? / А. Филиппова // Фармаскоп. – 2005. – № 5 (26). – С. 32-33.

ASSOCIATION ANALYSIS OF COMMUNICATION BEHAVIOR OF PHARMACEUTICAL EMPLOYEES AND CUSTOMERS IN THE MANAGEMENT

E.Yu. TIMOSHENKO¹
I.M. RAZDORSKY²

¹ *Belgorod National Research University*

² *Kursk State Medical University*

e-mail: junipero5@mail.ru

Competition between pharmacies are increasingly the forefront of not selling a product (assortment of modern pharmacy is sufficient), and services. The service is essentially intangible concept, so workers need to assess the range of pharmacy associations connected with registration of trade hall pharmacy staff appearance, sound and emotional background pharmacy – that is, with all that accompanies and strengthens the process of providing pharmaceutical care.

Key words: competition, service, or an association, of pharmaceutical care.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И ФАРМАКОГНОЗИЯ

УДК 615.074

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ДЕСОРБЦИОННО-ИОНИЗАЦИОННОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ В АНАЛИЗЕ КОМПЛЕКСНЫХ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

М.Ю. Новикова
Д.А. Фадеева
М.А. Халикова
Н.Н. Попов
Д.И. Писарев

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: MNovikova@bsu.edu.ru

Разработана методика идентификации кетопрофена, ибупрофена, дротаверина гидрохлорида, парацетамола, кофеина и из смеси с помощью лазерной десорбционно-ионизационной масс-спектрометрии (МАЛДИ).

Ключевые слова: МАЛДИ, ненаркотические анальгетики, кетопрофен, ибупрофен, дротаверина гидрохлорид, парацетамол, кофеин.

Введение. Существующий фармацевтический рынок ненаркотических анальгетиков-антипиретиков включает широкий ассортимент комбинированных лекарственных препаратов. Одним из наиболее популярных ненаркотических обезболивающих средств, предназначенных для купирования умеренно выраженного болевого синдрома и лихорадочных состояний различной этиологии, является «Пенталгин-ICN» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», г. Курск), содержащий такие компоненты, как парацетамол, метамизол, кофеин, кодеина фосфат и фенobarбитал. Однако в последнее время безопасность использования анальгина вызывает сомнение. Это обусловлено подтвержденной частотой развития осложнений со стороны системы крови (агранулоцитоз). В связи с этим в ряде комплексных анальгетиков начали использоваться различные обезболивающие компоненты. Целесообразно разработать комбинированное лекарственное средство с включением в его состав эффективного нестероидного противовоспалительного компонента, а также спазмолитика – дротаверина гидрохлорида. Кроме того, целесообразным, на наш взгляд, является отказ от использования в разрабатываемых составах фенobarбитала из-за комплекса его побочных эффектов. Коллективом ученых кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии разработаны экспериментальные составы двух лекарственных форм многокомпонентных анальгетиков, содержащих парацетамол, дротаверина гидрохлорид, кетопрофен, ибупрофен, кофеин.

Целью исследования стала разработка методики идентификации компонентов разрабатываемых составов таблетированных лекарственных форм при совместном присутствии с помощью лазерной десорбционно-ионизационной масс-спектрометрии (МАЛДИ) [1].

МАЛДИ – десорбционный метод «мягкой» ионизации, обусловленной воздействием импульсами лазерного излучения на матрицу с анализируемым веществом.

Матрица представляет собой материал, свойства которого обуславливают понижение деструктивных свойств лазерного излучения и ионизацию анализируемого вещества. МАЛДИ масс-спектрометрия находит свое широкое применение для анализа нелетучих высокомолекулярных соединений [2].

Материалы и методы. Для идентификации исследуемых веществ в смеси методом масс-спектрологии на первом этапе определяли масс-спектры отдельных компонентов. Используя масс-спектрометр «Autoflex II» «MALDI TOF/TOF» фирмы Bruker Daltonics, получили масс-спектры компонентов изучаемых составов. Для этого небольшое количество каждого компонента растворяли в ацетонитриле. Пробы наносили на мишень «MTP 384 target plate ground steel TF», высушивали, сверху наносили каплю матрицы. В качестве матрицы использовали α -цианокоричную кислоту, регистрацию спектров вели с помощью программы «Flex Control», обработку данных осуществляли в программе «Flex Analis» в режиме reflex positive.

Аналогично проводили исследование экспериментальных составов.

Результаты и обсуждение.

Парацетамол. В масс-спектре парацетамола наблюдается наиболее интенсивный пик положительного иона с зарядом $m/z = 152,336$ отвечающий его протонированной форме, а также два менее интенсивных пика иона с зарядами $m/z = 174,321$, отвечающие его натриевой форме, и пик иона с зарядом $m/z = 190,256$, отвечающий его калиевой форме (рис. 1). Также при регистрации спектров находятся формы, имеющие только калиевую форму, что может являться индикаторным признаком при обнаружении парацетамола в смеси (рис. 2).

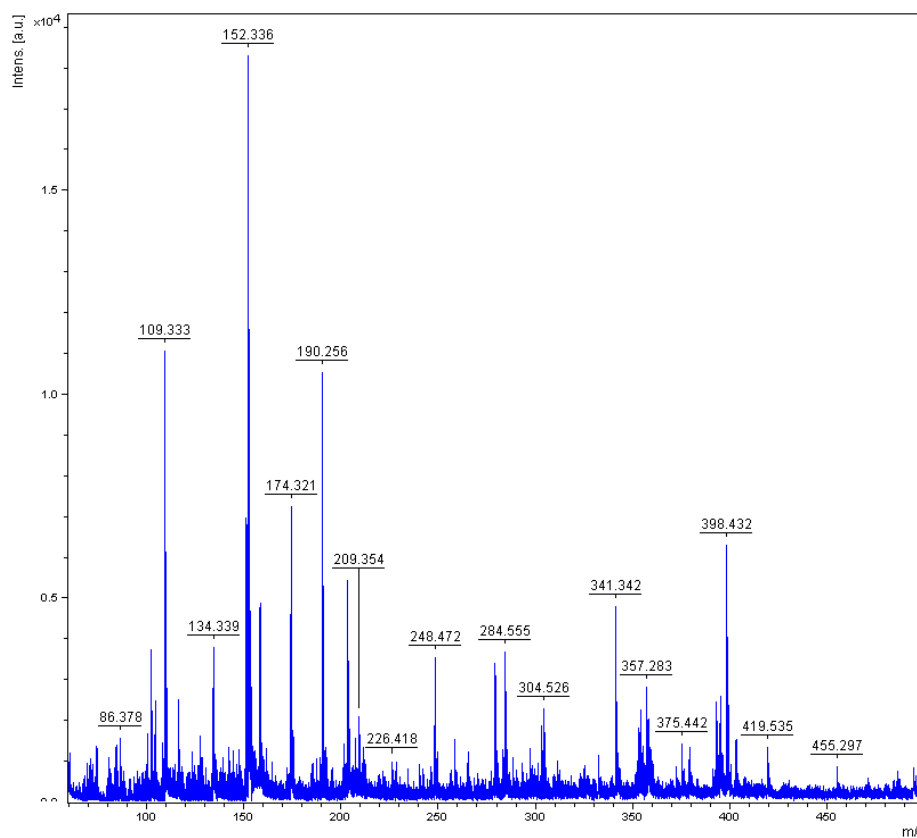


Рис. 1. Масс-спектр парацетамола

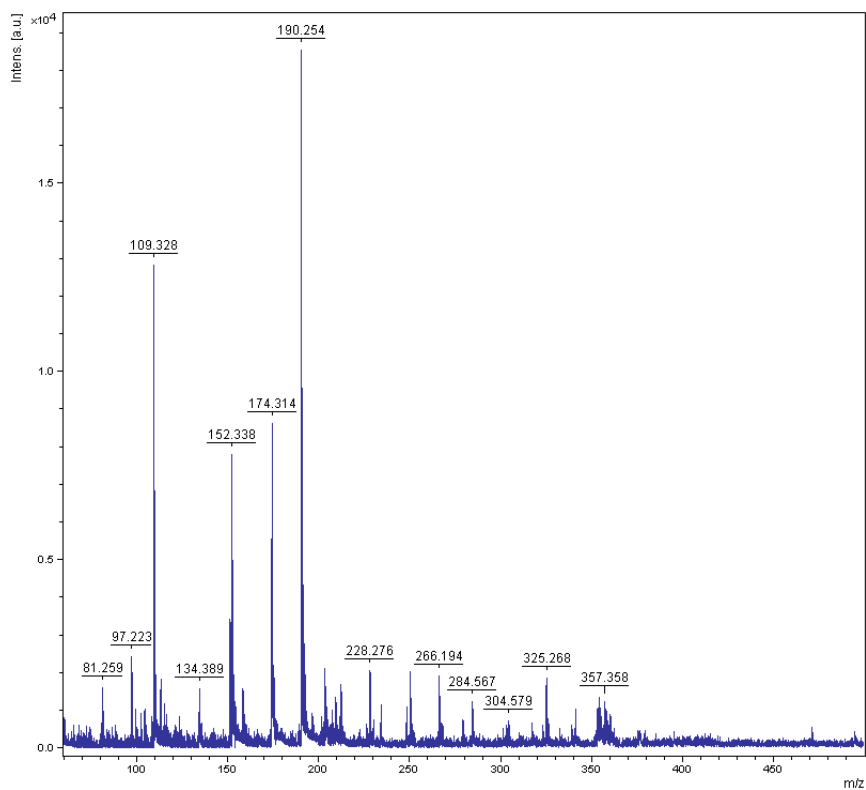


Рис. 2. Масс-спектр калиевой формы парацетамола

Дротаверина гидрохлорид. В масс-спектре дротаверина гидрохлорида наблюдается один интенсивный пик положительного иона с зарядом $m/z = 395,282$, отвечающий протонированной форме бессолевой формы чистого основания дротаверина (рис. 3).

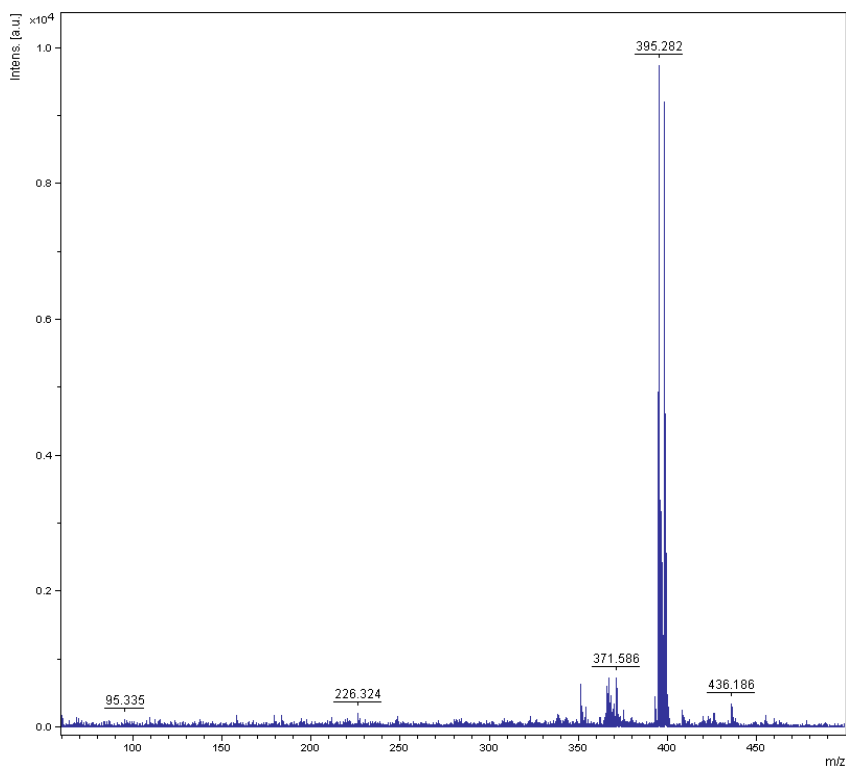


Рис. 3. Масс-спектр дротаверина гидрохлорида

Кофеин. В масс-спектре кофеина наблюдается наиболее интенсивный пик положительного иона с зарядом $m/z = 195,327$, отвечающий его протонированной форме, а также два менее интенсивных пика с зарядами: $m/z = 217,310$, отвечающий его натриевой форме, и $m/z = 233,248$, отвечающий его калиевой форме. Наличие данных пиков может явиться характерным признаком кофеина при обнаружении его в смеси (рис. 4).

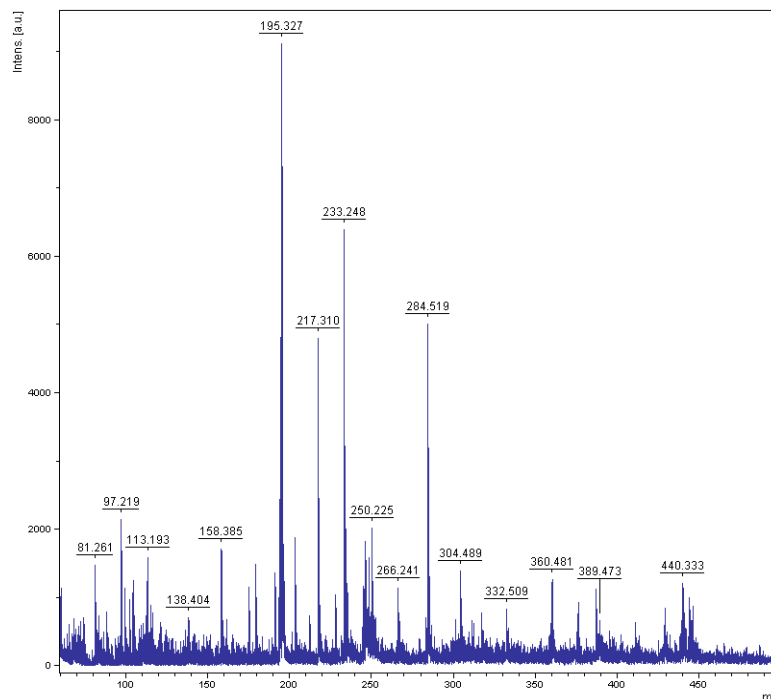


Рис. 4. Масс-спектр кофеина

Ибупрофен. В масс-спектре ибупрофена наблюдаются два интенсивных пика положительного иона с зарядами: $m/z = 195,382$, отвечающие его протонированной форме, и $m/z = 398,391$, по-видимому, отвечающий его димерной форме (рис. 5).

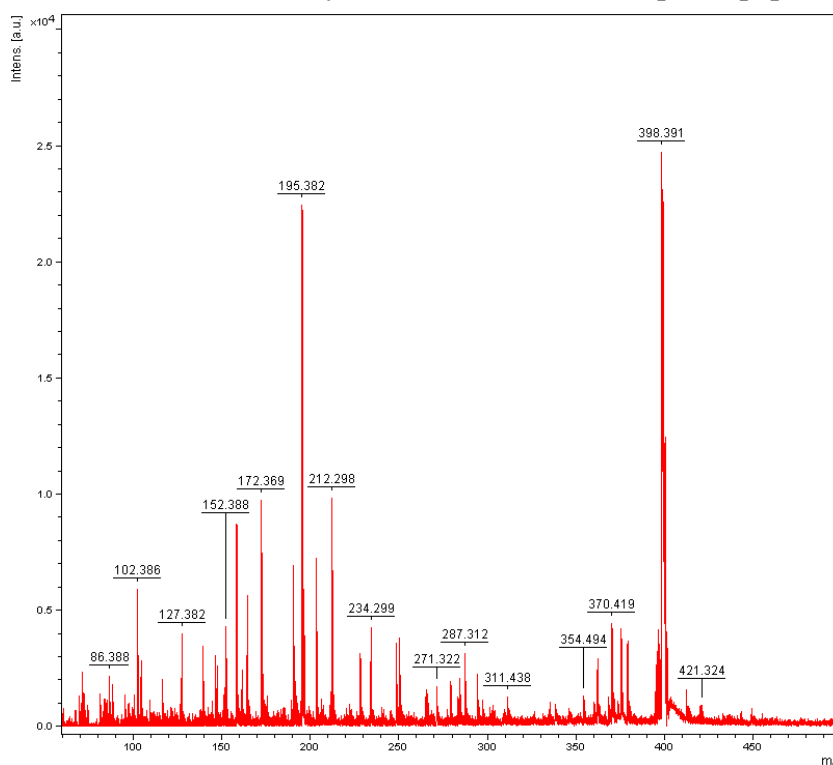


Рис. 5. Масс-спектр ибупрофена

Кетопрофен. В масс-спектре кетопрофена наблюдаются два интенсивных пика положительного иона с зарядами: $m/z = 195,382$, отвечающий его протонированной форме, и $m/z = 255,319$ (рис. 6).

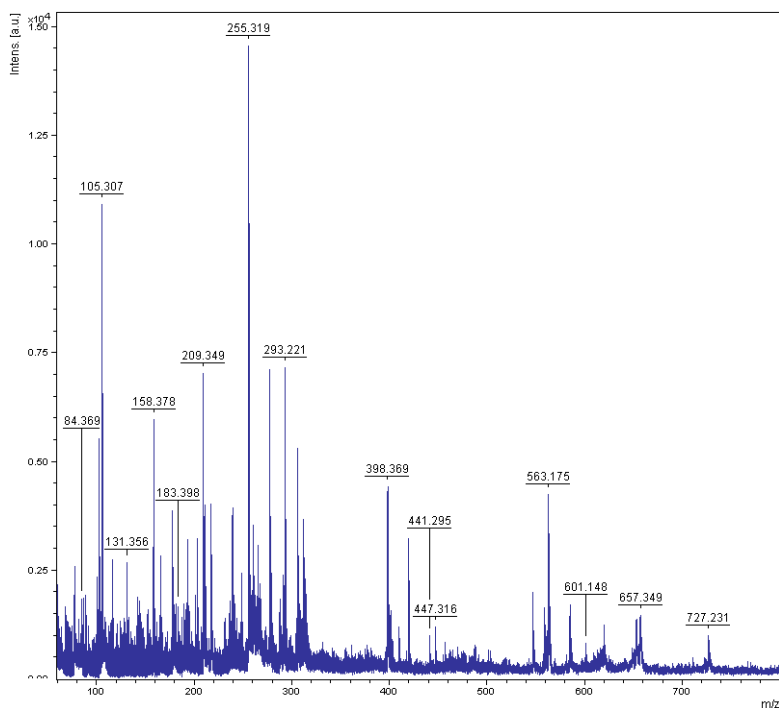


Рис. 6. Масс-спектр кетопрофена

При масс-спектрометрическом анализе составов 1 и 2 обнаруживаются все вышеперечисленные пики ионов индивидуальных веществ, поэтому масс-спектроскопию можно использовать для анализа данной смеси (рис. 7, 8).

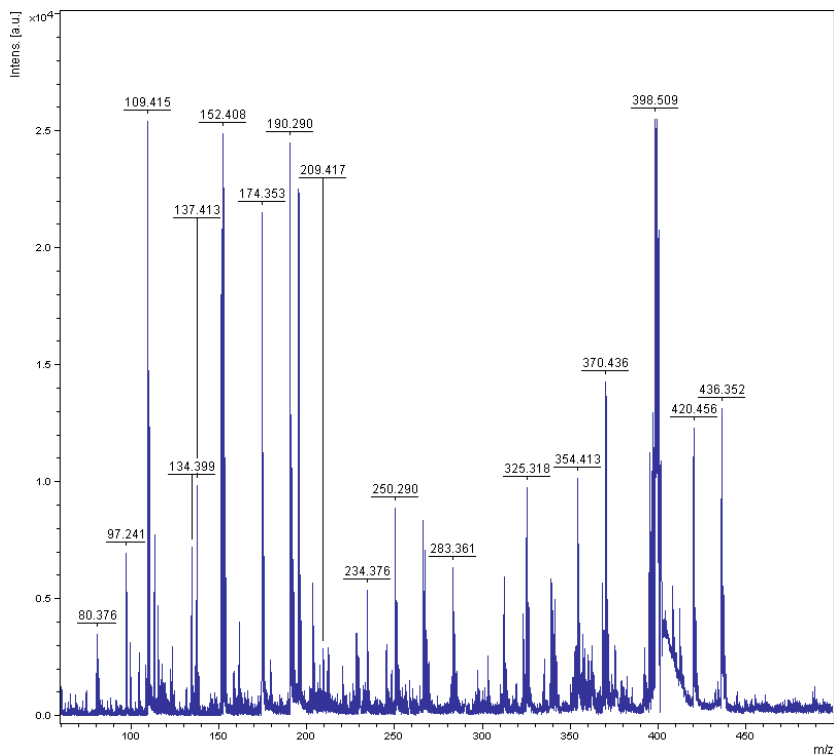


Рис. 7. Масс-спектр состава 1

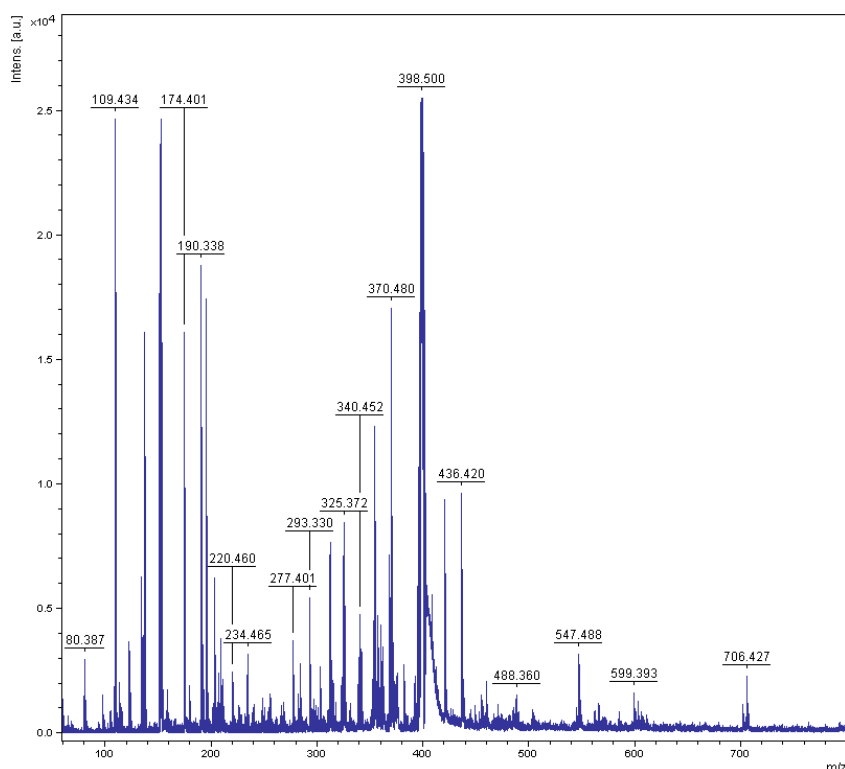


Рис. 8. Масс-спектр состава 2

При масс-спектрометрическом анализе изучаемых составов обнаруживаются все вышеперечисленные пики ионов индивидуальных веществ, поэтому масс-спектроскопию можно использовать для анализа данных смесей. Таким образом, разработана методика качественного анализа компонентов комплексных анальгетиков, позволяющая идентифицировать все соединения в смеси.

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг., Государственный контракт № П1342 от 11 июня 2010 г., тема исследования «Разработка отечественных многокомпонентных составов лекарственных форм анальгетиков».

Литература

1. Емшанова, С. В. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм) / С.В. Емшанова: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – М., 2007. – 42 с.
2. Karas, M. Matrix-assisted ultraviolet-laser desorption of nonvolatile compounds / M.Karas, D.Bachmann, D.Bahr et al. // Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc. — 1987. — №78. — С.53-68.

THE USE OF MALDI IN THE ANALYSIS OF INTEGRATED NONNARCOTIC ANALGESICS

M.Yu. Novikova
D.A. Fadeeva
M.A. Khalikova
N.N. Popov

Belgorod National Research University

e-mail: MNovikova@bsu.edu.ru

The MALDI technique was developed for identification of ketoprofen, ibuprofen, Drotaverine hydrochloride, caffeine, paracetamol and their mixtures.

Key words: MALDI, nonnarcotic analgetics, ketoprofen, ibuprofen, Drotaverine hydrochloride, caffeine, paracetamol.



УДК 615.32

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ СЕМЯН ОТБОРНЫХ ФОРМ ОРЕХА ГРЕЦКОГО (*JUGLANS REGIA* L.), ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

В.Н. Сорокопудов¹, А.А. Зинченко²
Н.В. Назарова¹, Д.И. Писарев¹,
Т.А. Резанова¹, Е.Г. Яковлева³

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: sorokopudov@bsu.edu.ru

² ГП «Украинский фармакопейный центр качества лекарственных средств», г. Харьков

³ Белгородская государственная сельскохозяйственная академия

В настоящее время многократно возрос интерес к изучению ореха грецкого в связи с открытием в его семенах высокого содержания незаменимых жирных кислот, а именно ценной в фармакологическом отношении линоленовой кислоты. Методом газожидкостной хроматографии изучен химический состав жирного масла семян *Juglans regia* L.; произрастающего на территории Белгородской области. В результате эксперимента выяснено, что жирное масло содержит 10 компонентов, причём мажорными являются ненасыщенные жирные кислоты – линолевая (60,41%), олеиновая (19,94%) и линоленовая кислота (11,96%).

Ключевые слова: *Juglans regia*, плоды, масла.

Введение. Орех грецкий- *Juglans regia* L. из семейства ореховых *Juglandaceae* Lindl. – мощное дерево до 35 м высотой с диаметром ствола до 4 м, родом с Тянь-Шаня, где являлся важнейшим образователем горных орехоплодных лесов. В культуре распространился в Средней и Малой Азии, откуда был вывезен в Грецию, Балканские и Южноевропейские страны, в Молдавию и на Кавказ. В Россию при торговле он завозился в основном из Греции и Влахии (Молдавии), поэтому и назвали его грецкий или волошский орех. На Руси грецкий орех возделывался в монастырских садах ещё 9 веков назад. Наиболее ранними очагами этой культуры были Выдубецкий и Межгорский монастыри, расположенные по Днепру выше и ниже Киева. Вместе с религией греки-проповедники принесли с собой и это растение, что и определило его основное русское название. Леса ореха располагаются на высоте 1200-2200 м над уровнем моря, занимая местообитания, хорошо защищённые от вторжения холодных масс воздуха с севера и раскалённого воздуха пустынь. Почвы ореховых лесов плодородные, черно-бурые, обладающие большим содержанием гумуса, комковатой структуры и с хорошей аэрацией. Такие лесорастительные условия хорошо соответствуют экологическим потребностям ореха грецкого, который свето- и теплолюбив, требователен к плодородию и влажности почвы. Существуют ореховые сады, аллеи, парки и лесополосы в Молдавии, на Украине, по России ореховые насаждения можно встретить в Краснодарском и Ставропольском краях, реже в Воронежской и Курской областях, особо зимостойкие сорта выращиваются под Москвой. В Белгородской области орех встречается в основном в частных хозяйствах и изредка, единично его можно встретить при озеленении улиц. Для успешной работы с грецким орехом необходимо использовать семена местного происхождения и смежных регионов, желательнее со сходным климатом. Наблюдения показали, что при правильном подборе форм, сортов и агротехники можно получить хорошие результаты, что в дальнейшем приведёт к широкому распространению этой культуры по области [1–3].

В насаждениях ствол малосбежистый, крона высокоподнятая, при свободном произрастании крона низкоопущенная, шатровидная, с толстыми, далеко простёртыми в стороны ветвями. Кора серо-пепельная, трещиноватая. Побеги толстые, блестящие, оливково-серые. Почка тупые, мягкочешуйчатые. Листья очередные, непарноперистые 20-40 см длиной, состоят из 5-11 листочков. Листочки голые, эллиптические или слегка обратнойцевидные, боковые, почти сидячие, верхние на длинных черешках, крупнее боковых, цельнокрайние или у молодых и порослевых растений по краю зубчатые. Молодые листья нередко коричневатые, зрелые тёмно-зелёные, при растирании издадут приятный яблочный запах. Мужские серёжки длинные, толстые, зеле-



новато-жёлтые, обычно одиночные. Пестичные цветки с 2 сочными, красноватыми или желтоватыми рыльцами, возвышающимися над бокаловидной завязью, сростшейся с зелёной плюской, собраны по 1-6 в прямостоячих коротких колосовидных соцветиях на концах молодых побегов, с только что распустившимися листьями. Для ореха грецкого довольно обычно проявление дихогамии – одновременности зацветания тычиночных и пестичных цветков в пределах кроны. Этим предотвращается возможность соседнего опыления. Орех – растение перекрёстноопыляемое. Цветёт в конце весны – начале фенологического лета. Рост орехов проходит в течение 1,5 месяца. Созревание происходит осенью, а у скороспелых форм в конце лета. Плод от 15 до 60 мм длиной, эллиптический, шаровидный или удлинённый, с заостренной или отсутствующей верхушкой, с плоским или округлым основанием, от желтовато- до тёмно-коричневого цвета с 2 выступающими тупыми рёбрами и гладкой или бугристо-точечной поверхностью. Скорлупа орехов разной толщины – от 0,2 до 3 мм, раскалывается по шву. Семя крупное, покрыто светло-коричневой или красноватой тонкой плёнкой и состоит из 2 семядолей, зародышевой почки и корешка, съедобно. Масса 1000 семян от 4,5 до 15,8 кг. Орех дерево быстрорастущее. Плодоносить начинает с 15-20 лет в насаждениях и с 6-8 лет при свободном стоянии. Обильные урожаи он может давать через 1-3 года и плодоносит до глубокой старости, доживает до 300 лет и более. Хорошо развитые и свободно растущие деревья в возрасте 30-40 лет могут приносить от 100 кг орехов в год, урожай некоторых старых деревьев в отдельные годы может превышать 500 кг. Орех грецкий способен возобновляться порослью от пня. Орех очень чувствителен к поздним весенним заморозкам. Более высокой зимо- и заморозоустойчивостью отличаются позднораспускающиеся формы с сокращённым циклом вегетации.

Хозяйственное значение ореха очень велико. Его незрелые плоды используются в медицине, для приготовления витаминных концентратов и витаминизированных продуктов. Из незрелых плодов можно приготовить изысканное ореховое варенье. Ядра спелых орехов содержат до 75% масла, белка до 22%, углеводов до 10%, витамины: А, В и С, они очень питательны, используются в пищу свежими и в переработанном виде. По содержанию витамина С незрелые грецкие орехи превосходят в 7 раз лучшие сорта чёрной смородины, в 50 раз цитрусовые, находятся на одном уровне с шиповником и актинидией. По калорийности орехи во много раз превосходят рыбные продукты, мясо, картофель, хлеб, коровье молоко, яблоки и груши, приближаются по калорийности к сливочному маслу. Ядра орехов используют для приготовления халвы, тортов, пирожных и других кондитерских изделий. Листья содержат дубильные вещества, эфирное масло, инулин, юглон, витамины С, В, и Р, провитамины А и фитонциды. Отвары и настои листьев – отличное общеукрепляющее средство, рекомендуемое при гипо- и авитаминозах, а также при истощении организма. Они улучшают обмен веществ, считаются целебными при атеросклерозе головного мозга. Отвары листьев – хорошее вяжущее средство, могут использоваться при расстройствах кишечника. Также листья обладают отчётливо выраженными ранозаживляющими свойствами. Свежие или распаренные сухие листья прикладывают к мелким ранам, ссадинам, фурункулам. Иногда для этих целей из листьев делают мазь. Отвары из листьев применяют при различных кожных заболеваниях в виде примочек, ванн, обмываний. Считают ванны из листьев полезными при диатезах у детей. Настой и отвар листьев употребляют для полоскания полости рта и горла при воспалительных заболеваниях. Экстракт из листьев понижает уровень сахара в крови и повышает её свёртываемость. Сами деревья отпугивают комаров. Ореховое масло находит применение в медицине и для изготовления лаков. Жмыхом откармливают животных. Мезокарп плодов богат танинами и употребляется для выделки кож, получения чёрной и коричневой красок. Скорлупа даёт коричневую краску и техническую сажу. Древесина ореха прочная, упругая, твёрдая и лёгкая, ядровая, коричнево-бурого цвета, с крупными рассеянными порами и красивым рисунком, легко обрабатывается и отлично полируется. Используется для фанеровки мебели и других отделочных работ. Особо высоко ценятся ореховые капы, которые могут достигать огромных размеров и массы до 1т. Орех грецкий устойчив в условиях городской среды и представляет интерес для озеленения. Дерево это не только декоративно, но и оказывает фитонцидное действие, снижает артериальное давление, обнаружена также его противоопухолевая активность [4–5].

Целью настоящей работы явилось химическое изучение жирнокислотного состава семян *J. regia.*, произрастающего на территории Белгородской области, с перспективой введения данного растения в культуру.

Методы исследований. Жирное масло из семян *J. regia* получали экстракцией пентаном в аппарате Сокслета в течение 2 ч.

Изучение компонентного состава жирного масла *J. regia*, проводили методом газожидкостной хроматографии после предварительного перевода жирных кислот в метиловые эфиры по методике ГОСТ 30418-96.

Для хроматографирования полученных метиловых эфиров жирных кислот использовали газожидкостный хроматограф модели GC-2014 фирмы «Zhimadzu» производства Японии. Разделение проводили на капиллярной кварцевой колонке размером 30 м × 0,25 мм с неподвижной полярной фазой – 50%-пропилнитрилметилполисилоксан (DB-225) с толщиной слоя 0,25 мкм, температура колонки программировалась в диапазоне 170 °С (с выдержкой 5 мин) – 225 °С (выдержка 7 мин), скорость подъема 3 °С/мин. Газ-носитель – гелий с постоянным потоком 0,75 мл/мин, давление потока 1:50, температура инжектора – 240 °С. Детектор пламенно-ионизационный FID-40, температура детектора – 250 °С. Объем вводимой пробы 1 мкл.

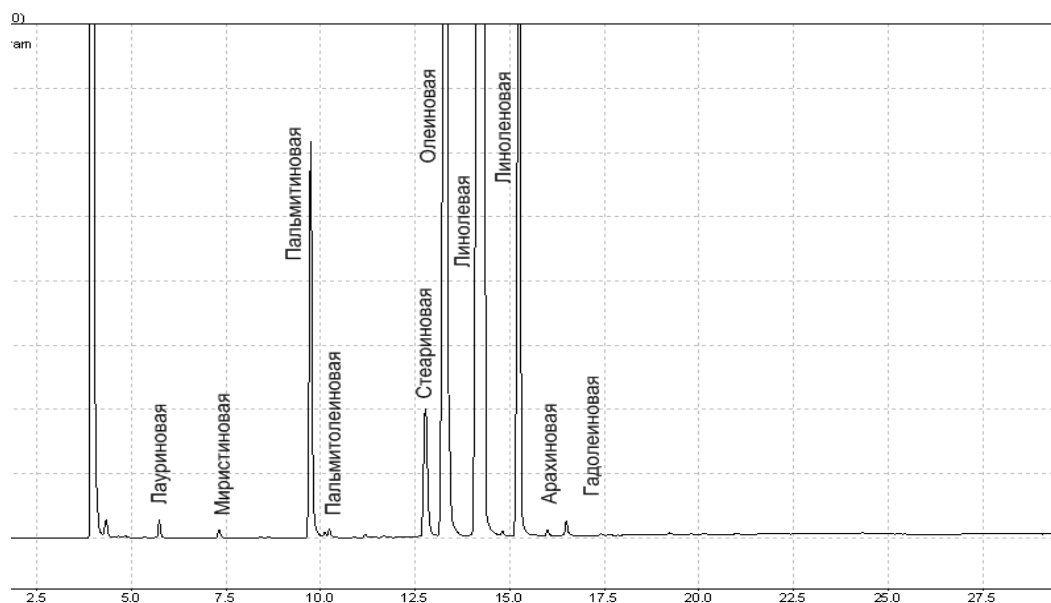
Время удерживания каждого из компонентов жирного масла сравнивали с таковыми, имеющимися в литературных источниках и экспериментальных результатах лаборатории, полученных в аналогичных условиях проведения анализа.

Результаты исследований. Состав и количественное содержание компонентов жирного масла, идентифицированных по времени удерживания, представлены в таблице и на рисунке.

Таблица

Компонентный состав жирного масла *Juglans regia* L

| Номер п/п пиков | Наименование жирной кислоты | Содержание жирной кислоты в относительных процентах |
|-----------------|------------------------------|---|
| 1 | Лауриновая (C12:0) | 0,17 % |
| 2 | Миристиновая (C14:0) | 0,09 % |
| 3 | Пальмитиновая (C16:0) | 4,87 % |
| 4 | Пальмитолеиновая (C16:1 n9) | 0,08 % |
| 5 | Стеариновая (C18:0) | 2,24 % |
| 6 | Олеиновая (C18:1 n9) | 19,94 % |
| 7 | Линолевая (C18:2 n9,12) | 60,41 % |
| 8 | Линоленовая (C18:3 n9,12,15) | 11,96 % |
| 9 | Арахидиновая (C20:0) | 0,06 % |
| 10 | Гадолеиновая (C20:1n9) | 0,17 % |

Рис. Хроматограмма жирных кислот в семенах *Juglans regia* L.



Из полученных данных видно, что жирнокислотный состав семян *J. regia*, произрастающего на территории Белгородской области, характеризуется высоким содержанием линолевой кислоты (60,41% в масле), олеиновой (19,94% в масле) и линоленовой кислоты (11,96% в масле).

Выводы. Таким образом, жирное масло семян *J. regia*, произрастающего на территории Белгородской области, представляет значительный интерес для дальнейшего изучения и использования в медицине и пищевой промышленности как источник ценных БАВ.

Работа выполнена в рамках реализации аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009-2010 годы)» по проекту № 2.2.3.1/349 «Скрининг видового разнообразия растений семейства Grossulariaceae Mill. Ботанического сада Белгородского государственного университета как методологическая основа создания адаптированного сортифта для условий Среднерусской возвышенности».

Литература

1. Громадин, А. В. Дендрология: учебник для студ. образоват. учреждений сред. проф. образования. / А.В. Громадин, Д.Л. Матюхин. – М.: Академия, 2006. С. 160-164.
2. Мартынова, Н. А. Некоторые представители дендрофлоры Центральной Азии, как источник ценных экзотов для юго-запада ЦЧЗ / Н. А. Мартынова // 40 лет биолого-химическому факультету : материалы Междунар. молодежной науч.-практ. конф. – Белгород. – 2006. – С. 54-56.
3. Жерновой, А. С. Грецкий орех и опыт его разведения в Ростовской области / Жерновой А. С. – Ростов н/Д., 1958. – С. 3-31.
4. Иванова, И. В. Приусадебное хозяйство. Декоративное садоводство / И.В. Иванова – М.: Изд-во ЭКСМО – Пресс, Изд-во Лик пресс, 2000. – С. 143.
5. Кречетов, Н. В. Справочник по лесосеменному делу / Н. В. Кречетов, О. Ф. Крестова, Е. С. Любич и др. – М.: Лесн. пром-ть, 1978. – С. 25-27, 100.

STRUCTURE OF FAT ACIDS OF SEEDS OF PERFECT FORMS OF THE JUGLANS REGIA L. GROWN UP IN THE BELGOROD REGION

V.N. Sorokopudov¹
A.A. Zinchenko², N.V. Nazarova¹
D.I. Pisarev¹, T.A. Rezanova¹
E.G. Yakovleva³

¹ *Belgorod National Research University*
e-mail: sorokopudov@bsu.edu.ru

² *SE «Ukrainian officinal the center of quality of medical products», Kharkov*

³ *Belgorod State Agricultural Academy*

Now *Juglans regia* L. is interesting for researchers because of discovering in its seeds the high maintenance of essential fat acids, especially linolenic acids. A method of a gas chromatography was used for reseach of chemical compound of fat oil of *Juglans regia* L. seeds, growing in territory of the Belgorod region. As a result of experiment it was found that fat oil contains 10 components, and nonsaturated fat acids – linoleic (60,41 %), olein (19,94 %) and linolenic acid (11,96 %) are major.

Key words: *Juglans regia*, fruits, oils.



УДК 615.31

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ АМИНОКИСЛОТНОЙ, ПЕПТИДНОЙ И ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЫ *IN VITRO*

**Д.А. Фадеева, М.А. Халикова
Т.С. Полукина, О.О. Новиков
Е.Т. Жилякова, М.Ю. Новикова
Г.В. Васильев, Д.И. Писарев**

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: fadееva_d@bsu.edu.ru

Изучена антиоксидантная активность карнозина, глутатиона, таурина, резвератрола в сравнении с кислотой аскорбиновой. Установлена высокая антиоксидантная активность резвератрола и глутатиона. Доказана возможность применения методики определения антиоксидантной активности для скрининговых исследований свойств антиоксидантов.

Ключевые слова: антиоксиданты, антиоксидантная активность, карнозин, глутатион, резвератрол.

Введение. В последние десятилетия ведутся активные исследования окислительного стресса в клетках и его патологического воздействия на организм. Активные формы кислорода (АФК), накапливаясь в клетках, нарушают их нормальный метаболизм и являются провокаторами окислительных повреждений макромолекул [3]. Наиболее эффективным способом нейтрализации АФК в клетке является использование антиоксидантов. Среди биологически активных веществ природного происхождения существует большое количество веществ различных классов, обладающих антиоксидантными свойствами. Большой интерес, на наш взгляд представляют вещества аминокислотной природы, как таурин, карнозин и глутатион, а также перспективный антиоксидант-полифенол резвератрол. Данные соединения, включаясь в многочисленные обменные реакции, могут оказывать как прямое, так и опосредованное антиоксидантное действие [2, 10]. Механизм действия данных соединений различен, однако доказано их положительное влияние на уменьшение окислительного стресса в клетках. По нашим данным, сравнительного изучения антиоксидантной активности этих соединений не проводилось.

Целью работы стало исследование антиоксидантной активности веществ аминокислотной, пептидной и полифенольной природы в сравнении с кислотой аскорбиновой. Выбор объектов исследования определен в связи с общей направленностью исследований научного коллектива в области разработки перспективных лекарственных составов для практической офтальмологии.

Исследованию антиоксидантной активности веществ посвящено достаточно большое количество работ [1, 7, 9]. Разработаны и успешно применяются методики *in vivo* и *in vitro* определения данной активности [4, 6, 8]. Однако большинство из этих методик достаточно дорогостоящи и длительны во времени, кроме того, предусматривают использование специфических реактивов. Известен способ определения антиоксидантной активности химическим способом, заключающийся во взаимодействии исследуемых веществ с раствором калия перманганата [5].

Материалы и методы. В качестве объектов исследования были выбраны водные растворы кислоты аскорбиновой, карнозина, глутатиона, таурина, резвератрола, водно-спиртовые растворы рутина и кверцетина, спиртовой раствор резвератрола.

Для определения антиоксидантной активности 0,05 Н раствор калия перманганата в 0,024 М растворе кислоты серной титруют растворами исследуемых веществ до обесцвечивания. В качестве косвенного показателя антиоксидантной активности (АОА, мг/мл) нами использовалось количество вещества в миллиграммах, пошедшее на обесцвечивание 1 мл раствора калия перманганата. Для лучшего представления результатов использовалась величина антиоксидантной способности (АОС), численно выражающаяся в значении, обратном АОА.

Результаты исследования и обсуждение. Исследование антиоксидантной активности осуществлялось в двух группах веществ: аминокислотной и пептидной



природы (таурин, глутатион, карнозин), а также полифенольной природы (резвератрол, рутин, кверцетин).

Для определения уровня антиоксидантной активности изучаемых веществ был использован раствор кислоты аскорбиновой, известного модельного антиоксиданта. При исследовании антиоксидантной активности веществ аминокислотной и пептидной природы использовали водные растворы таких соединений, как таурин, глутатион и карнозин. Результаты изучения их активности приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты исследования антиоксидантной активности таурина, карнозина и глутатиона

| № п/п | Вещества | \overline{AOA} , мг/мл | $\Sigma(\overline{AOA} - AOA_i)^2$ | S_{AOA} | ΔAOA , мг/мл | ϵ , % | АОС |
|-------|----------------------|--------------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------|------|
| 1. | Глутатион | 0,350 | $2,0 \cdot 10^{-7}$ | $2,58 \cdot 10^{-3}$ | $6,32 \cdot 10^{-3}$ | 1,80 | 2857 |
| 2. | Карнозин | 51,700 | $2,1 \cdot 10^{-4}$ | $8,37 \cdot 10^{-2}$ | 0,21 | 0,39 | 19 |
| 3. | Таурин | .* | - | -- | - | - | 0 |
| 4. | Аскорбиновая кислота | 0,280 | $2,0 \cdot 10^{-9}$ | $2,58 \cdot 10^{-4}$ | $6,32 \cdot 10^{-4}$ | 0,23 | 3571 |

Примечание: * – не проявляет антиоксидантной активности.

Как видно из данных табл. 1, сопоставимой с действием кислоты аскорбиновой активностью обладает только глутатион, карнозин проявил очень низкую активность, таурин же не обесцвечивал раствор калия перманганата. Полученные результаты, свидетельствующие о низкой активности карнозина, подтверждают имеющиеся в литературе данные о низкой активности данного соединения *in vitro* [3].

В рамках изучения антиоксидантной активности полифенолов исследовали спиртовые растворы кверцетина, рутина и резвератрола. Однако в офтальмологической практике использовать в качестве растворителя спирт этиловый не представляется возможным. Поэтому для изучения антиоксидантной активности резвератрола был использован, кроме того, водный раствор солюбилизированного резвератрола (табл. 2).

Таблица 2

Результаты исследования антиоксидантной активности резвератрола, рутина, кверцетина

| № п/п | Вещества | \overline{AOA} , мг/мл | $\Sigma(\overline{AOA} - AOA_i)^2$ | S_{AOA} | ΔAOA , мг/мл | ϵ , % | АОС |
|-------|---|--------------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------|-------|
| 1 | Аскорбиновая кислота | 0,280 | $2,0 \cdot 10^{-9}$ | $2,58 \cdot 10^{-4}$ | $6,32 \cdot 10^{-4}$ | 0,23 | 3571 |
| 2 | Рутин | 0,936 | $6,4 \cdot 10^{-8}$ | $1,46 \cdot 10^{-3}$ | $3,57 \cdot 10^{-3}$ | 0,38 | 1068 |
| 3 | Кверцетин | 0,096 | $6,4 \cdot 10^{-8}$ | $1,45 \cdot 10^{-3}$ | $3,57 \cdot 10^{-3}$ | 3,72 | 10417 |
| 4 | Резвератрол (спиртовой раствор) | 0,056 | $8,0 \cdot 10^{-9}$ | $5,16 \cdot 10^{-3}$ | $1,26 \cdot 10^{-3}$ | 2,25 | 17857 |
| 5 | Резвератрол (солюбилизированный в воде) | 0,063 | $2,8 \cdot 10^{-9}$ | $3,06 \cdot 10^{-4}$ | $7,49 \cdot 10^{-4}$ | 1,18 | 15923 |

Результаты исследований показали высокую антиоксидантную активность резвератрола как в спиртовом, так и в водном растворе, а также кверцетина. Данные соединения проявили большую антиоксидантную активность, нежели кислота аскорбиновая, что подтверждает литературные данные [7, 11].

Таким образом, доказана применимость методики [5] для скрининговых исследований по изучению антиоксидантной активности природных соединений. Однако использование данной методики не исключает дальнейших экспериментов *in vivo* для



веществ, обладающих наибольшей антиоксидантной активностью (по результатам опытов *in vitro*).

Полученные результаты позволили отобрать наиболее перспективные антиоксиданты — глутатион, резвератрол, карнозин. Их дальнейшее изучение *in vivo* позволит получить более полные научные данные. Это особенно важно для карнозина, так как существует мнение, что данное соединение *in vivo* активизирует дополнительные процессы, усиливающие его антиоксидантное действие [3].

Полученные результаты планируется использовать для обоснования выбора действующих веществ при создании новых лекарственных препаратов.

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг., Государственный контракт № 14.740.11.0119 от 8 сентября 2010 г, тема исследования «Комплексные фармакологические и технологические исследования ряда субмикроструктурированных (наноструктурированных) фармацевтических субстанций с доказанными измененными физико-химическими свойствами».

Литература

1. Абдуллин, И. Ф. Применение электрогенерированного брома для оценки интегральной антиоксидантной способности лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе/ И.Ф.Абдуллин, Е.Н.Турова, Г.Х.Гайсина и др.// Ж. аналит. химии. – 2002. – Т.57, №6. – С.666-670.
2. Болдырев, А. А. Проблемы и перспективы исследования биологической роли карнозина/ А.А. Болдырев // Биохимия. – Т. 65, №. 7. – 2000. – С. 884-890.
3. Болдырев, А.А. Карнозин: эндогенный физиологический корректор активности антиоксидантной системы организма / А.А. Болдырев, С.Л. Стволинский, Т.Н. Федорова // Усп. физиол. наук. – 2007. – № 38(3). – С.57-71.
4. Макарова, М. Н. Изучение антирадикальной активности индивидуальных флавоноидов и их комбинаций с другими антиоксидантами в опытах *in vitro* / М.Н. Макарова, В.Г.Макаров, И.Г. Зенкевич // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы VII Международного съезда Фитофарм 2003, СПб.-Пушкин. – 3-5 июля 2003 г. – СПб., 2003. – С.216-222.
5. Пат. 2170930 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/50, G 01 N 33/52. Способ определения антиокислительной активности [Текст] / Максимова Т.В. и др.; заявитель и патентообладатель Моск. медицинская академия им.И.М.Сеченова. – № 2000111126/14 ; заявл. 05.05.00 ; опубл. 20.07.01.- Интернет-ресурс www.fips.ru.
6. Подосиновикова, Н. П. *Daphnia magna* Straus — новая модель для изучения антиоксидантного действия водорастворимых препаратов в эксперименте *in vivo* / Н.П. Подосиновикова, В.В.Петров, В.Б. Долго-Сабуров // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т.68, №3. – С.68-73.
7. Цюпко, Т. Г. Разработка методического подхода к определению антиоксидантной активности пищевых продуктов и лекарственного сырья / Т.Г.Цюпко, З.А.Темердашев, О.Б.Воронова и др.// Наука Кубани. – 2004. – №3 – С. 89-91.
8. Antolovich, M. Methods for testing antioxidant activity / M. Antolovich, P.D.Prenzler, E.Mc Donald et al.// Analyst. – 2002. – Vol.127. – P. 183-198.
9. Korotkova, E. I. Study of antioxidant properties by voltammetry / E.I.Korotkova, Y.A.Karbainov, A.V. Shevchuk //J. Electroanalytical chem. – 2002.- Vol.518, №1.- P.56-60.
10. de la Lastra, C.A. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications / C.A. de la Lastra, I.Villegas // Biochem. Soc. Trans. – 2007. – Oct.; Vol. 35 (Pt 5). – P. 1156-1160.
11. Soares, D.G. Sequestering ability of butylated hydroxytoluene, propyl gallate, resveratrol, and vitamin C and E against ABTS, DPPH, and hydroxyl free radicals in chemical and biological systems/ D.G.Soaes, A.C.Andreazza, M.Salvador // J. Agric. Food Chem. – 2003. – Vol.51(4). – P.1077–1080.



ESTIMATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SOME AMINOACIDS, PEPTIDES AND POLYPHENOLS *IN VITRO*

**D.A. Fadeeva, M.A. Khalikova
T.S. Polukhina, O.O. Novikov
E.T. Zhilyakova, M.Yu. Novikova
D.I. Pisarev, G.V. Vasiliev**

Belgorod National Research University

e-mail: fadeeva_d@bsu.edu.ru

Antioxidant activity of carnosine, taurine, glutathione, resveratrol was studied in comparison with activity of ascorbic acid. It was estimated that resveratrol and glutathione possess high antioxidant ability. The possibility of using the method of estimation of antioxidant activity in screening tests was proved.

Key words: Antioxidants, antioxidant activity, carnosine, glutathione, resveratrol.



УДК 543.258:543.8

КУЛОНОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАТРИЯ ХЛОРИДА В СТЕРИЛЬНЫХ РАСТВОРАХ

С.Г. Абдуллина
О.А. Лира
Р.Р. Сабиржан
С.Н. Егорова

*Казанский государственный
медицинский университет*

e-mail: zimsve@yandex.ru

Разработана методика количественного определения натрия хлорида в субстанции методом кулонометрического титрования. Обосновано применение данного метода для количественного определения натрия хлорида в стерильных растворах.

Ключевые слова: натрия хлорид, кулонометрическое титрование, электрогенерированные гидроксид-ионы

Введение. Стерильные растворы натрия хлорида широко применяются в медицинской практике в различных концентрациях: изотонический инфузионный раствор натрия хлорида 0,9%, являющийся также растворителем ряда лекарственных средств при внутривенном и внутримышечном применении, гипотонический 0,45% раствор натрия хлорида, необходимый для проведения реанимационных мероприятий, в особенности при диабетических комах, и гипертонический раствор натрия хлорида 10% для наружного применения в гнойной хирургии [4, 5]. В отличие от изотонического инфузионного 0,9% раствора натрия хлорида, выпускаемого фармацевтическими предприятиями, стерильные растворы натрия хлорида 10% (для наружного применения) и 0,45% (для инъекций) изготавливаются производственными аптеками и являются перспективными для перевода в промышленное производство.

Нормативная документация (НД) предлагает для количественного определения натрия хлорида в растворах аргентометрическое титрование с индикацией конечной точки титрования (к.т.т.) по хромату калия [3]. Однако визуальная индикация к.т.т. снижает точность определения, а использование нитрата серебра для проведения серийных анализов экономически невыгодно. Весьма перспективно количественное определение натрия хлорида кулонометрическим титрованием при постоянной силе тока [1]. При электролизе воды на катоде образуются электрогенерированные гидроксид-ионы по схеме: $2\text{H}_2\text{O} + 2e \rightarrow \text{H}_2\uparrow + 2\text{OH}^-$, которые легко и быстро могут вступать в реакцию с кислотой. Целью настоящего исследования явилась разработка унифицированной методики количественного определения натрия хлорида в субстанции и растворах методом гальваностатической кулонометрии в сочетании с ионообменной хроматографией.

Материалы и методы. Кулонометрическое титрование электрогенерированными гидроксид-ионами проводили на кулонометре «Эксперт-006» (НПП «Эконикс-Эксперт», Россия) при постоянной силе тока 5 мА из насыщенного водного раствора K_2SO_4 , смешанного с водой в соотношении 1:7, к.т.т. определяли потенциометрически с помощью лабораторного комбинированного «полумикро»-рН-электрода ЭСК-10614 (ООО «Измерительная техника», Россия). Генераторным и вспомогательным электродами служили платиновые спирали площадью 0,5 мм². Статистическую обработку данных проводили по ГФ XI, используя программу Microsoft Excel.

Методика количественного определения натрия хлорида в субстанции: около 1 г (точная навеска) субстанции растворяют в мерной колбе на 100 мл и доводят водой до метки. 2 мл полученного раствора вносят в колонку с катионитом КУ-2 и промывают водой очищенной, собирая элюат в мерную колбу на 100 мл. 0,5 мл полученного раствора вносят в кулонометрическую ячейку. Содержание натрия хлорида в пересчёте на сухое вещество (X,%) рассчитывают по формуле:



$$X = \frac{m \times 100 \times 100 \times 100 \times 100}{a \times 2 \times 0,5 \times (100 - W)},$$

где m – масса натрия хлорида, найденная кулонометрически, г;

a – навеска препарата, г;

W – потеря в массе при высушивании, %.

Методика количественного определения натрия хлорида в 10% растворе: 10 мл 10% раствора переносят в мерную колбу на 100 мл и доводят водой до метки. 2 мл полученного раствора пропускают через колонку с катионитом КУ-2, собирая элюат в мерную колбу на 100 мл. 0,5 мл полученного раствора вносят в кулонометрическую ячейку. Содержание натрия хлорида (X, г/мл) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{m \times 100 \times 100}{10 \times 2 \times 0,5},$$

где m – масса натрия хлорида, найденная кулонометрически, г.

Методика количественного определения натрия хлорида в 0,9% и 0,45% растворе: 2 мл 0,9% раствора (4 мл 0,45% раствора) пропускают через колонку с катионитом КУ-2, собирая элюат в мерную колбу на 100 мл. 0,5 мл полученного раствора вносят в кулонометрическую ячейку. Содержание натрия хлорида (X, г/мл) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{m \times 100}{2(4) \times 0,5},$$

где m – масса натрия хлорида, найденная кулонометрически, г.

Результаты. Методом «введено – найдено» показано, что хлористоводородная кислота, образующаяся при пропускании раствора натрия хлорида через катионит, быстро и количественно взаимодействует с электрогенерированными гидроксид-ионами. Относительное стандартное отклонение не превышает 0,02, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки (табл. 1).

Таблица 1

Определение натрия хлорида кулонометрическим титрованием в сочетании с ионообменной хроматографией (n=5, P=95%)

| Введено, мкг | Найдено, мкг | S _r |
|--------------|--------------|----------------|
| 136 | 134±4 | 0,013 |
| 211 | 212±3 | 0,010 |
| 286 | 285±2 | 0,011 |

Количественное определение натрия хлорида (в %) в субстанции проводили методом, рекомендуемым НД, по разработанной методике. Правильность и воспроизводимость предлагаемой методики оценивалась по результатам 5 определений при 100% уровне концентрации с помощью критерия Стьюдента и критерия Фишера соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Метрологические характеристики методик количественного определения натрия хлорида в субстанции в пересчёте на сухое вещество (P = 95%)

| Найдено кулонометрически, % | Метрологические характеристики | Найдено аргентометрически, % | Метрологические характеристики | F _{расч} | t _{расч} |
|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| 100,00 | X _{ср} = 100,09 | 99,93 | X _{ср} = 100,23 | 11,77 | 0,57 |
| 100,07 | ΔX _{ср} = 0,08 | 100,14 | ΔX _{ср} = 0,26 | | |
| 100,09 | S _x = 0,02739 | 100,26 | S _x = 0,09397 | | |
| 100,13 | S _r = 0,0006 | 100,33 | S _r = 0,0021 | | |
| 100,16 | ε _{ср} = 0,08 % | 100,49 | ε _{ср} = 0,26 | | |



Поскольку $F_{\text{расч}} = 11,77 < F_{\text{табл}} = 15,98$ (при $P=99\%$), то можно заключить, что различие между дисперсиями статистически не значимо. Методы сравнимы по воспроизводимости, и метод кулонометрического титрования по воспроизводимости несколько лучше метода аргентометрического титрования. Рассчитанное значение критерия Стьюдента $P=95\%$ и $f=8$ ($t_{\text{расч}} = 0,57 < t_{\text{табл}} = 2,306$) свидетельствует, что различие между средними также статистически не значимо. Это позволило предложить методику кулонометрического определения натрия хлорида в стерильных растворах. Полученные результаты не выходят за рамки норм допустимых отклонений (табл. 3) [2, 6].

Таблица 3

Кулонометрическое определение натрия хлорида в растворе после пропускания через колонку с катионитом (n=5, P=95%)

| Раствор натрия хлорида | Найдено кулонометрически натрия хлорида, г/мл | Sr | Норма допустимых отклонений |
|---|---|-------|-----------------------------|
| 0,9% инъекционный ОАО «Новосибхимфарм», г. Новосибирск | 0,00901±0,00008 | 0,007 | 0,0087 – 0,0093 |
| 0,9% инъекционный ОАО «Мосхимфармпрепараты», г. Москва | 0,00901±0,00004 | 0,003 | |
| 0,9% инъекционный ОАО «Биосинтез», г. Пенза | 0,0089±0,0001 | 0,009 | |
| 0,9% инъекционный ОАО НПК «Эском», г. Ставрополь | 0,0089±0,0001 | 0,009 | |
| 0,9% 200 мл инъекционный аптека №151 ГУП «Таттехмедфарм», г. Казань | 0,0090±0,0001 | 0,009 | 0,0086 – 0,0095 |
| 0,45% 100 мл инъекционный аптека ГМУ «РКБ №3», г. Казань | 0,00471±0,00005 | 0,008 | 0,00414 – 0,00486 |
| 0,45% 200 мл инъекционный аптека ГМУ «РКБ №3», г. Казань | 0,00459±0,00004 | 0,008 | 0,00423 – 0,00477 |
| 10% 50 мл стерильный для наружного применения аптека ГМУ «РКБ №3», г. Казань | 0,099±0,001 | 0,008 | 0,096 – 0,104 |
| 10% 200 мл стерильный для наружно- го применения аптека ГМУ «РКБ №3», г. Казань | 0,101±0,001 | 0,010 | 0,097 – 0,103 |

Методика кулонометрического титрования отличается экспрессностью и простотой проведения эксперимента, при этом анализ значительно удешевляется за счет сокращения числа используемых реактивов, не требует применения стандартных образцов и дорогостоящего оборудования и может эффективно использоваться для проведения массовых анализов на фармацевтических предприятиях.

Выводы. Разработана методика количественного определения натрия хлорида в субстанции и стерильных растворах кулонометрическим титрованием в сочетании с ионообменной хроматографией. Относительное стандартное отклонение не превышает 0,02.

Литература

- Будников, Г. К. Основы современного электрохимического анализа / Г.К. Будников, В.Н.Майстренко, М.Р. Вяселев – М.: Бином, 2003.
- Государственная фармакопея СССР. 11-е изд., Вып. 1. – М.: Медицина, 1987. – С. 199-221.
- Государственная Фармакопея, 10-е изд. – М.: Медицина, 1968. – С. 442-443.
- Кохен, М. Сахарный диабет (Краткое руководство по лечению) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/051511.htm>
- Натрия хлорид. Описание действующего вещества в справочнике Rlsnet [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://rlsnet.ru/mnn_index_id_1007.htm
- Приказ МЗ РФ от 16.10.1997 г. №305 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках».



COULOMETRIC DETERMINATION OF SODIUM CHLORIDE IN STERILE SOLUTIONS

S.G. Abdullina

O.A. Lira

R. R. Sabirzhan

S.N. Egorova

Kazan State Medical University

e-mail: zimsve@yandex.ru

Procedure for direct quantitative coulometric assay of sodium chloride in substance has been developed. The validity of application of coulometric titration for the determination of sodium chloride in pharmaceuticals has been shown.

Key words: Sodium chloride, coulometric titration, electro-generated hydroxide ions.



ИЗУЧЕНИЕ ФЛАВОНОИДНОГО СОСТАВА ТРАВЫ ЛОФАНТА АНИСОВОГО

О.С. Воронкова¹, Д.И. Писарев¹
О.О. Новиков¹, В.К. Тохтарь¹
В.С. Казакова¹, Е.Г. Яковлева²

¹ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

² Белгородская государственная
сельскохозяйственная академия

Изучен флавоноидный состав лопанта анисового методами хроматографии в тонком слое сорбента, УФ-спектрофотометрии, масс-спектрометрии. Установлено, что основными флавоноидными компонентами являются гликозиды акацетина.

Ключевые слова: флавоноиды, акацетин, ТСХ, УФ-спектрофотометрия, масс-спектрометрия

Введение. Флавоноиды представляют собой один из наиболее распространенных, многочисленных и перспективных классов природных соединений [5].

Особый интерес представляют малоизученные источники флавоноидных соединений, так как именно они могут содержать редкие группы флавоноидов, ценные ввиду их высокой фармакологической активности, а также распространенные флавоноиды, в большем количестве, чем в известных источниках этой группы БАВ. В связи с вышеизложенным определен интерес представляет лопант анисовый. В химическом отношении данное растение изучено недостаточно. Однако широкий спектр фармакологической активности, а также его активное использование в народной медицине создали предпосылки для более глубокого и всестороннего исследования лопанта.

Лопант анисовый (*Lophanthus anisatus Benth.*) – многолетнее травянистое растение высотой 1 м семейства Яснотковые (*Lamiaceae*), относящееся к роду мяты (*Agastache*), к отделу *Agastache*. Растёт в виде куста на одном месте до 6 лет и дольше. Корень мочковатый. Побеги многочисленные, четырехгранные. Листья черешковые, сердцевидно-ланцетовидные, редкозубчатые, длиной 7,5-10 см и шириной 4-4,5 см. Цветки обоеполые, синие. Собраны в колосовидные соцветия длиной 2-10 см, расположенные на осевых и боковых побегах. Плод – гладкий, продолговато-овальный, темно-коричневый орешек. Сырьем служит вся надземная масса, а также эфирное масло, в состав которого входят пинен, милонен, терпинен, камфен, пулегон, ментол, цинеол, линалоол, борнеол, метилхавикол, анетол, тимол, эвгенол [3, 6].

В лечебных целях используют всю наземную часть растения. В свежем и сухом виде его применяют при заболеваниях нервной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, печени и мочевыводящих путей, для удаления камней из печени и почек, а также для повышения иммунитета [1].

Целью настоящего исследования явилось обоснование возможности использования лопанта анисового в качестве перспективного источника флавоноидов. Для реализации поставленной цели задачей настоящего исследования явилось химическое изучение флавоноидов лопанта анисового.

Материалы и методы. Для получения суммы флавоноидов воздушно-сухое сырьё травы лопанта анисового экстрагировали спиртом этиловым 70%-ным методом циркуляционной экстракции в аппарате «Соклет» до полного истощения сырья. Полученную вытяжку сгущали под вакуумом с помощью ротационного испарителя ИР-1МЗ. Сгущенную сумму разбавляли 4-кратным объёмом воды и оставляли на сутки в холодильнике. Выпавший после охлаждения смолистый осадок отфильтровывали. Фильтрат переносили в делительную воронку и обрабатывали несколькими порциями хлороформа до обесцвечивания слоя органического растворителя. Маточный раствор, полученный после обработки хлороформом, подогревали для удаления следов последнего, охлаждали и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатное извлечение сушили натрия сульфатом безводным и сгущали на ротационном испарителе. Полученную фракцию разводили спиртом этиловым 96%-ным, переосаждали водой очищенной и оставляли в холодильнике на сутки. Выпавший осадок отделяли центрифугированием, высушивали в эксикаторе и очищали препаративной хроматографией в тонком слое силикагеля (веще-

ство Ф1). Маточник после отделения осадка стужали под вакуумом и также очищали препаративной тонкослойной хроматографией в тонком слое силикагеля (вещество Ф2).

Для отнесения выделенных веществ к группе флавоноидов использовали качественные реакции и результаты хроматографирования.

Вещества Ф1 и Ф2 давали положительную цианидиновую пробу по Синоду и отрицательную по Брианту, что свидетельствует об их гликозидной природе.

Хроматографирование осуществляли в тонком слое силикагеля на пластинках «Сорбфил» в системе этилацетат – уксусная кислота – муравьиная кислота – вода (10:1:1:2,6). Хроматограммы просматривали в УФ-свете и проявляли хромогенными реактивами: парами 25% аммония гидроксида, 5% спиртовым раствором алюминия хлорида, 10% водным раствором натрия карбоната, результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты качественных реакций флавоноидов на хроматограммах в тонком слое сорбента

| Флавоноиды | Окраска пятен при проявлении реактивами | | | |
|------------|---|---------------------------|---|--------------------------------|
| | УФ-свет | УФ-свет + NH ₃ | AlCl ₃ 5% спиртовый р-р в УФ-свете | 5% водный р-р натрия карбоната |
| Ф1 | Тёмно-жёлтая | Ярко- жёлтая | Ярко-жёлтая | Жёлтая |
| Ф2 | Тёмно-жёлтая | Зелёная | Жёлтая | Жёлтая |

Для определения структуры выделенных веществ нами использован подход, заключающийся в сочетании двух методов: УФ-спектрофотометрии и масс-спектрометрии, что позволяет с предельной точностью экспрессно идентифицировать выделенное соединение.

Для установления расположения гидроксильных групп в структуре соединения использовали шифт-реактивы.

Используя УФ-спектрофотометрию с шифт-реактивами, можно добиться выявления определённых диагностических признаков в структуре исследуемого соединения, в частности расположение гидроксильных групп и их гликозидирование. После добавления шифт-реактива в исходном спектре происходит сдвиг полос поглощения, и по характеру этих изменений делается вывод о наличии в соединении определённых структурных фрагментов [2, 5]. Привлечение масс-спектрометрии информирует о молярной массе вещества, а совпадение характера фрагментации неизвестного вещества и соединения предполагаемой структуры позволяет надёжно охарактеризовать строение соединения в целом [4].

В УФ-спектре вещества Ф1 – наблюдалось два максимума поглощения при λ = 268 и 322 нм, что характерно для флавонов (рис. 1).

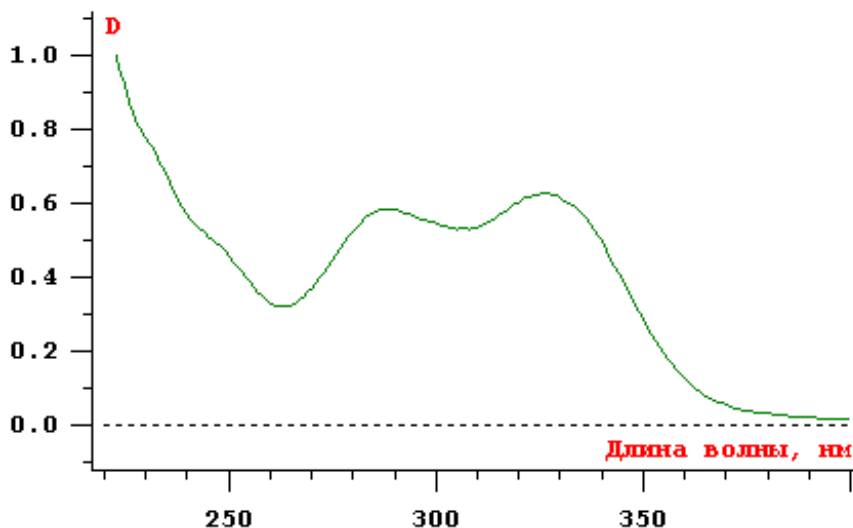


Рис. 1. УФ-спектр вещества Ф1

При использовании шифт-пробы с алюминия хлоридом не наблюдалось батохромного сдвига обеих полос поглощения, что свидетельствует об отсутствии свободной гидроксильной группы в 5 положении.

При добавлении натрия ацетата наблюдалась батохромия первой полосы поглощения, что свидетельствует о свободной гидроксильной группе в положении 7 (рис. 2).

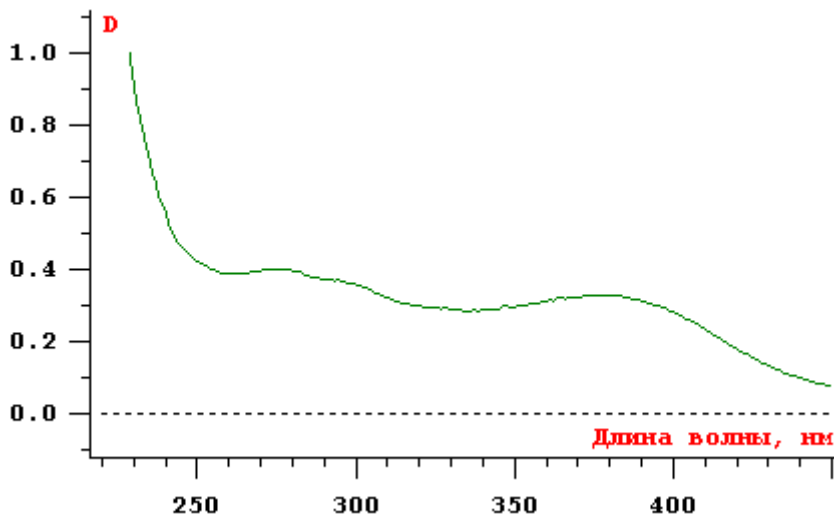


Рис. 2. УФ-спектр вещества Ф1 с использованием шифт-реактива натрия ацетата

При добавлении этилата натрия не наблюдалось батохромии, что свидетельствует об отсутствии гидроксила в положении 7 или его замещении.

В УФ-спектре вещества Ф2 – наблюдалось два максимума поглощения при $\lambda = 268$ и 322 нм, что свидетельствует о флавоновой природе вещества (рис. 3).

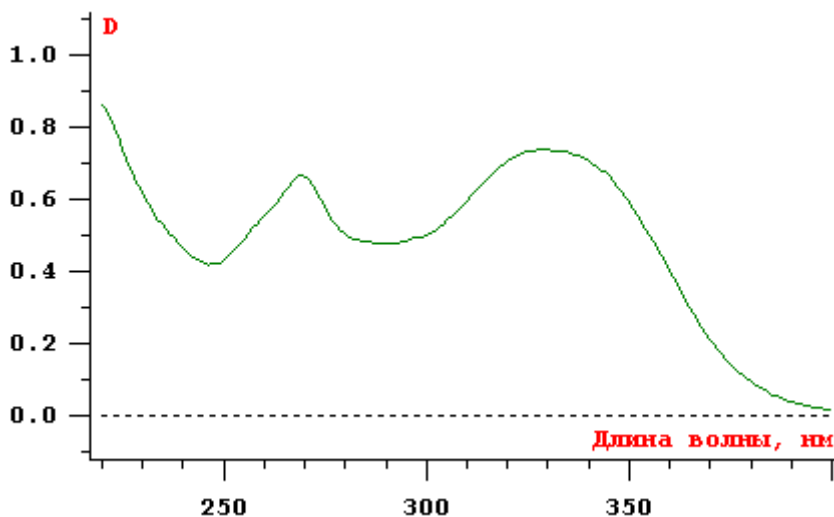


Рис. 3. УФ-спектр вещества Ф2

При использовании шифт-пробы с алюминия хлоридом наблюдался батохромный сдвиг обеих полос поглощения, который понижался при добавлении кислоты хлористоводородной, что свидетельствует о свободной гидроксильной группе в 5 положении (рис. 4 и 5).

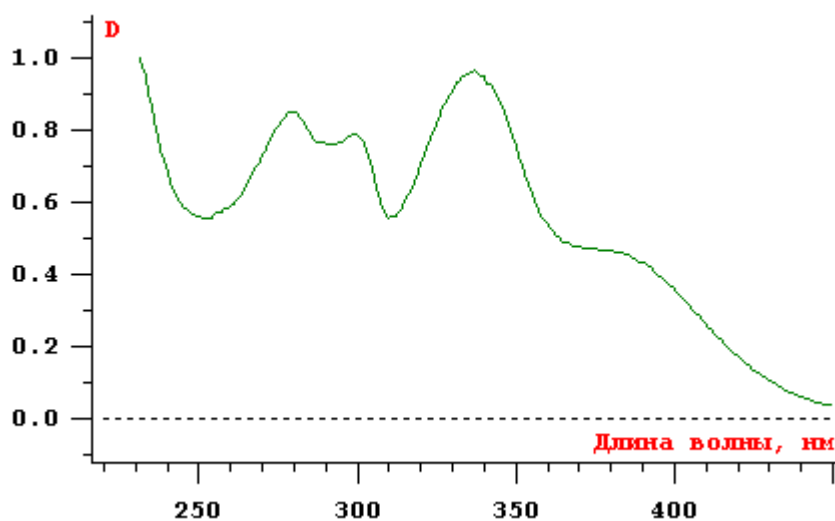


Рис. 4. УФ-спектр вещества Ф2 с использованием шифт-реактива алюминия хлорида

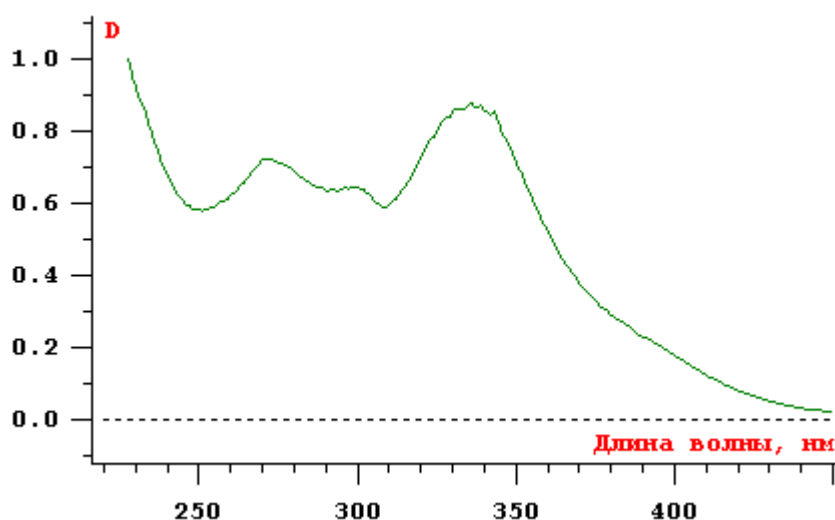


Рис. 5. УФ-спектр вещества Ф2 с шифт-реактивом алюминия хлоридам в присутствии кислоты хлористоводородной концентрированной

При добавлении ацетата натрия не наблюдалось батохромии первой полосы поглощения, что свидетельствует об отсутствии свободной гидроксильной группе в положении 7.

При добавлении этилата натрия не наблюдалось батохромии, что свидетельствует об отсутствии гидроксила в положении 7 или его замещении.

Масс-спектры изучаемых веществ регистрировали на аппарате Autoflex II, с использованием в качестве матрицы – α-цианокоричной кислоты (рис. 5). В масс-спектре обоих изучаемых веществ наблюдался один наиболее интенсивный пик иона m/z иона = 285,306 соответствующий агликону акацетину, и менее выраженный пик иона m/z = 469,129, отвечающий их гликозидной структуре в виде натриевой формы.

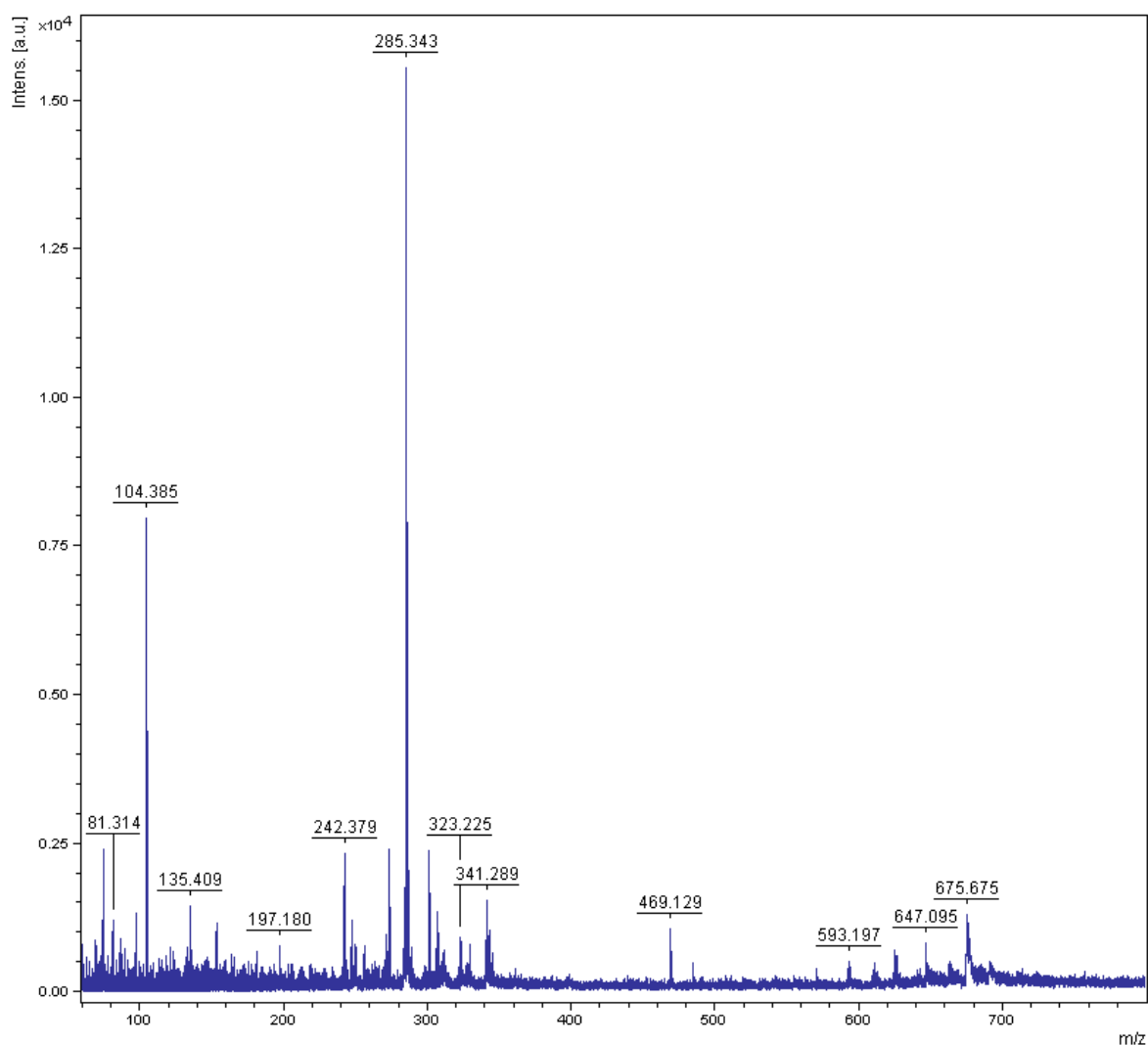


Рис.6. Масс-спектр веществ Ф 2-3

Таким образом, по совокупности результатов исследования можно предположить, что вещество Ф1 является акацетин-5-гликозидом, Вещество Ф2 также является гликозидом акацетина, содержащим сахарный компонент в 7-м положении.

Выводы. В результате наших исследований выделена сумма флавоноидов травы лофанта анисового. Используя сочетание химических реакций, тонкослойной хроматографии, УФ-спектроскопии с шифт-реактивами и масс-спектрометрии удалось установить, что основными флавоноидными компонентами травы лофанта анисового являются гликозиды акацетина.

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг., Государственный контракт № П425 от 12 мая 2010 г.

Литература

1. Дикорастущие полезные растения России / отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.
2. Клышев, Л. К. Флавоноиды растений (распространение, физико-химические свойства, методы исследования) / – Алма-Ата: Наука, 1978. – 220 с.
3. Лавренёв, В. К. Полная энциклопедия лекарственных растений: в 2 т. / В.К. Лавренёв, Г.В. Лавренёва – СПб.: Издательский Дом Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 1999. – Т 2. – 816 с.
4. Органическая химия: учеб. Для вузов: 2 кн. – Кн 2: Специальный курс / Н.А. Тюкавкина, С.Э. Зурабян, В.Л. Белобородов и др.; под ред. Н.А. Тюкавкиной. – М.: Дрофа, 2008. – 592 с.



5. Отто, М. Современные методы аналитической химии. 2-е изд., испр. / М. Отто. – М.: Техносфера, 2006. – 416 с.

6. Черепанов, С. К. Сосудистые растения России и сопредельных государств / С.К. Черепанов – СПб.: Мир и семья – 95, 1995. – 990 с.

STUDY OF FLAVONOID COMPOSITION OF *LOPHANTHUS ANISATUS*

O.S. Voronkova¹, D.I. Pisarev¹
O.O. Novikov¹, V.K. Tokhtar¹
V.S. Kazakova¹, E.G. Yakovleva²

¹ *Belgorod National Research University*

e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

² *Belgorod State Agricultural Academy*

Flavonoid contents of *Lophanthus anisatus* was studied by TLC, UV-spectrometry and mass-spectrometry. It was established that the main flavonoid components are acacetin's glycosides.

Key words: *Lophanthus anisatus*, flavonoids, acacetin, TLC, UV-spectrometry, mass-spectrometry.



ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПЛОДОВ *RIBES NIGRUM* L. В УСЛОВИЯХ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Е.И. Шапошник
В.Н. Сорокопудов
В.В. Картушинский
В.В. Языкова
Д.И. Писарев
Н.И. Мячикова
В.И. Кочкаров

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: sorokopudov@bsu.edu.ru

В Ботаническом саду БелГУ создана коллекция сортов смородины черной различного эколого-географического происхождения. Проводится оценка по хозяйственно – биологическим параметрам. Особое внимание уделяется биохимической оценке по содержанию антоцианов, сахаров и сухих растворимых веществ. Выделены сорта, имеющие наиболее высокое содержание биологически активных веществ, для использования в пищевой и фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: смородина черная, антоцианы, сухие растворимые вещества, сахара, сорта.

Введение. В современной жизни нас постоянно преследуют плохая экология, стресс, нервное перенапряжение и другие неблагоприятные факторы воздействия. В плане противодействия указанным причинам следует отнестись к правильному питанию, где одной из главных составляющих нашего рациона являются витамины и минеральные вещества. Они абсолютно необходимы для роста и развития организма, обновления его тканей, нормального осуществления обмена веществ и всех физиологических функций. Они защищают человека от болезней и вредных факторов окружающей среды. Недостаточное потребление витаминов нарушает обмен веществ, ослабляет защитные силы организма. Длительный и глубокий дефицит витаминов ведет к тяжелым заболеваниям и может явиться причиной гибели организма.

Одним из важнейших витаминов является аскорбиновая кислота. Она имеет огромное значение для организма не только потому, что предохраняет человека от появления цинги, но и потому, что значительно повышает выносливость организма ко всяким внешним воздействиям, способствует лучшей сопротивляемости инфекционным заболеваниям. Богатыми источниками витамина С. являются свежие овощи, зелень, ягоды, фрукты.

Известно, что плоды и ягоды черной смородины являются ценнейшим продуктом питания, так как они обладают диетическими и лечебно-профилактическими свойствами, содержат комплекс жизненно необходимых биологически активных веществ, таких как витамины – С, В₁ (тиамин), В₂, В₆ (пиридоксин), В₉ (фолиевая кислота), А (каротин), Р (цитрин), РР (никотиновая кислота), Е (токоферол), флавоноиды, микроэлементы, а также органические кислоты.

Сорта черной смородины могут различаться по содержанию питательных веществ в ягодах в два и более раза, а по содержанию аскорбиновой кислоты в 4 раза [1]. В настоящее время получены сорта, содержащие в плодах черной смородины: витамины С (до 400 мг %), Р, В₁, каротин; сахара (до 17%); органические кислоты (до 4,5%) – яблочную, лимонную, винную; дубильные вещества (до 0,43%); фенолкарбоновые кислоты и их производные – кофейную, хлорогеновую, п-кумаровую, о-кумаровую, неохлорогеновую, протокатехиновую, хинную; пектиновые вещества (до 1%); эфирное масло (до 0,01%); флавонолы: кемпферол, кверцетин, мирицетин, кемпферол-3-гликозид, изокверцетин, мирицитин-3-гликозид, кемпферол-3-рутинозид; антоцианы – цианидин и дельфинидин-3-софорозиды, пеларгонидин, цианидин и дельфинидин-3-рутозиды, цианидин и дельфинидин-3-гликозиды; катехины.

В плодах содержатся: зола – 5,12%; макроэлементы (мг/г): К – 22,20, Са-5,50, Mg – 2,40, Fe – 0,06; микроэлементы: Mn – 0,09; Cu – 0,57, Zn – 0,55, Co – 0,04, Mo – 0,80, Cr – 0,08, Al – 0,06, Se -1,00, Ni – 0,26, Sr – 0,09, Pb – 0,07, В – 35,60 мкг/г. В листьях содержатся: зола – 7,78%; макроэлементы (мг/г): К – 28,90, Са – 13,40,



Mg – 2,80, Fe – 0,20; микроэлементы: Mn – 0,23, Cu – 0,17, Zn – 1,88, Co – 0,22, Mo – 7,20, Cr – 0,27, Al – 0,07, Ba – 0,31, V – 0,06, Se – 4.1,60, Ni – 0,42, Sr – 0,17, Pb – 0,09, I – 0,28. В – 63,60 мкг/г [2 – 4].

Плоды черной смородины в виде настоя применяют в качестве поливитаминного средства для профилактики и лечения авитаминозов и гиповитаминозов, при гипохромной анемии, атеросклерозе, парадонтозе и др. По содержанию витамина С плоды черной смородины превосходят практически все отечественные ягодные и плодовые культуры (15–20 ягод достаточно для обеспечения суточной потребности в аскорбиновой кислоте). Сиропы из плодов используют для улучшения вкуса лекарственных форм.

В традиционной медицине плоды смородины применяют при повышенном кровяном давлении, нервных расстройствах, склерозе, заболеваниях печени, сердца, желудка. Они также широко применяется в быту, в пищевой и кондитерской промышленности. Употребляются в свежем виде, для получения киселей, соков, морса, варенья, желе, джема, повидла, начинки для конфет. Листья в свежем и сушеном виде содержат витамины и эфирные масла и являются пряностью при квашении капусты, солений огурцов, помидоров и консервировании фруктов.

Объекты и методы исследования. В настоящее время нами изучается коллекция из 38 сортов черной смородины разного эколого-географического и генетического происхождения, заложённая в Ботаническом саду Белгородского государственного университета.

Исследования проводились согласно общепринятым методикам: Программа и методика сортоизучения плодовых, ягодных и орехоплодных культур (Орёл, 1995); Программа и методика селекции плодовых, ягодных и орехоплодных культур (Орёл, 1999).

Содержание сахаров и сухих растворимых веществ определяли с помощью ручного рефрактометра. Содержание антоцианов определялось в лаборатории БелГУ параллельным использованием двух методов: спектрофотометрического и обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии ВЭЖХ.

Результаты и обсуждение. Оценка содержания сухих растворимых веществ и сахаров показала, их максимальное содержание у сорта Перун составило соответственно (21,6% и 13,18%), у сорта Белорусская Сладкая (22,01% и 13,43%), у сорта Зеленая дымка (22,84% и 13,91%). Также высокое содержание СВВ и сахаров отмечено у следующих сортов: Бычковская (22,49% и 13,65%), Орловский Вальс (21,71% и 13,25%), Татьяна день (22,6% и 13,79%), Шалунья (21,6% и 13,18%), 6-21-103 (22,37% и 13,64%).

Наибольшее количество антоцианов содержится в ягодах сорта Орловия (101мг/100г) во второй у сорта Надина (109 мг/100г), в третьей у сортов Рясная (136 мг/100г), Лентяй (123 мг/100г), Тамерлан (116 мг/100г), Зуша (112 мг/100г), Грация (110 мг/100г), Добрыня (101мг/100г).

Таблица 1

Качественная характеристика ягод сортов смородины черной (2005 – 2009 гг.)

| № п/п | Сорт | Содержание | | |
|--|--------------------------|------------|------------|----------------------|
| | | СРВ,% | сахаров,% | антоцианов, мг/100 г |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <i>1. Ribes scandicum</i> Hedl. – смородина скандинавская | | | | |
| 1 | Ершистая | 17,82±1,55 | 10,87±1,18 | 57±9,5 |
| 2 | Орловия | 15,52±1,09 | 9,47±0,67 | 101±10,0 |
| 3 | Перун | 21,60±0,63 | 13,18±0,7 | 77±7,5 |
| | средн. | 18,3±1,09 | 11,2±0,85 | 72±9,0 |
| <i>2. Ribes nigrum ssp. europaeum x Ribes nigrum ssp.sibirikum x Ribes dikuscha.</i> | | | | |
| 4 | Белорусская Сладкая (st) | 22,01±2,81 | 13,43±1,71 | 88±8,5 |
| 5 | Изюмная | 17,47±1,06 | 10,66±0,65 | 88±8,5 |



Окончание таблицы 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|----------------------|------------|------------|-----------|
| 6 | Июньская Кондрашовой | 20,24±2,22 | 12,35±1,35 | 90±8,0 |
| 7 | Надина | 18,41±1,65 | 11,23±1,00 | 109±7,0 |
| | средн. | 19,5±1,93 | 11,9±1,18 | 88±8,0 |
| 3. Сортообразцы, полученные с участием <i>Ribes scandicum Hedl.</i> и 2 группы | | | | |
| 8 | Бинар | 15,93±0,87 | 9,72±0,53 | 87±9,0 |
| 9 | Бычковская | 22,49±2,30 | 13,65±1,40 | 73±5,0 |
| 10 | Гамма | 19,47±3,06 | 11,88±1,87 | 95±10,5 |
| 11 | Грация | 17,52±1,64 | 10,70±1,00 | 110±10 |
| 12 | Гулливер | 18,17±1,65 | 11,09±2,05 | 68±12,0 |
| 13 | Дачница | 17,23±1,04 | 10,52±0,63 | 54±6,0 |
| 14 | Добрыня | 18,59±1,03 | 11,34±0,62 | 101±8,5 |
| 15 | Журавушка | 13,51±0,92 | 8,25±1,05 | 92±8,5 |
| 16 | Зеленая дымка | 22,84±1,38 | 13,91±0,84 | 84±7,0 |
| 17 | Зуша | 18,76±0,99 | 11,45±0,60 | 112±9,5 |
| 18 | Кардинал | 15,70±1,27 | 9,58±0,77 | 87±6,0 |
| 19 | Констанция | 16,23±2,09 | 9,90±1,27 | 57±5,5 |
| 20 | Лентяй | 18,24±1,41 | 11,12±0,86 | 123±10,5 |
| 21 | Муравушка | 16,93±1,11 | 10,34±0,68 | 55±9,0 |
| 22 | Нара | 20,48±1,97 | 12,49±1,20 | 98±9,0 |
| 23 | Орловский Вальс | 21,71±1,12 | 13,25±0,87 | 70±7,0 |
| 24 | Отечественная | 21,30±1,02 | 13,00±0,63 | 49±8,0 |
| 25 | Рясная | 20,71±1,26 | 12,64±0,77 | 136±11,0 |
| 26 | Светлолистная | 17,05±1,85 | 10,41±1,13 | 56±7,5 |
| 27 | Селеченская | 14,75±2,22 | 9,00±1,35 | 80±7,5 |
| 28 | Талисман | 16,88±1,32 | 10,30±0,80 | 97±8,0 |
| 29 | Тамерлан | 14,63±1,20 | 8,93±1,23 | 116±11,0 |
| 30 | Татьянин день | 22,60±1,29 | 13,79±0,80 | 74±5,0 |
| 31 | Чаровница | 18,23±1,37 | 11,13±0,83 | 50±5,5 |
| 32 | Шалуныя | 21,60±1,74 | 13,18±1,06 | 63±6,5 |
| 33 | Экзотика | 18,17±1,32 | 11,09±0,80 | 71±8,5 |
| 34 | Элевеста | 19,71±1,39 | 12,03±0,85 | 93±10,0 |
| 35 | 6-26-70 | 15,22±2,05 | 9,29±1,45 | 82±9,5 |
| 36 | 6_10_42 | 17,46±1,67 | 10,66±1,02 | 67±7,0 |
| 37 | 6-21-103 | 22,37±1,97 | 13,64±1,20 | 98±8,5 |
| | средн. | 18,5±1,53 | 11,3±1,01 | 76±8,16,0 |



Выводы. Оценка сортимента по содержанию биологически активных веществ выявила, что максимальное содержание СРВ и сахаров отмечено у сортов: Бычковская, Орловский Вальс, Татьянин день, Шалунья, 6-21-103, Перун, Белорусская Сладкая, Зеленая дымка; а наибольшее количество антоцианов содержится в ягодах сорта Орловия, Надина, Рясная, Лентяй, Добрыня, Зуша, Грация, Тамерлан.

В качестве источников в селекции на повышенное содержание биологически активных веществ рекомендуются сорта, имеющие высокие показатели по содержанию:

– сахаров и сухих веществ – Бычковская, Орловский Вальс, Татьянин день, Шалунья, 6-21-103, Перун, Белорусская Сладкая, Зеленая дымка;

– содержанию антоцианов – Орловия, Надина, Рясная, Лентяй, Добрыня, Зуша, Грация, Тамерлан.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы, Госконтракт от 14.05.2010 года, проект П508 «Разработка технологии изостатического прессования продуктов растительного происхождения».

Литература

1. Седов, Е. Н. Селекция на улучшение химического состава плодов и ягод / Е.Н.Седов, З.А. Седова. – М.: ВНИИТЭИСХ, 1983. – 72 с.
2. Программа и методика селекции плодовых, ягодных и орехоплодных культур. – Орел: Изд-во ВНИИСПК, 1995.
3. Ловкова, М. Я. Почему растения лечат / М.Я. Ловкова, А.М. Рабинович, С.М. Пономарева и др. – М.: Наука, 1989. – 256 с.

FEATURES OF THE CHEMICAL COMPOUND OF FRUITS *RIBES NIGRUM L.* IN THE CONDITIONS OF THE BELGOROD REGION

E.I. Shaposhnik
V.N. Sorokopudov
V.V. Kartushinsky
V.V. Jazykova
D.I. Pisarev
N.I. Mjachikova
V.I. Kochkorov

Belgorod National Research University
e-mail: sorokopudov@bsu.edu.ru

In the Botanical garden of BelSU the collection of breeds of a black currant with various geographical origin is created. The estimation by economical and biological parameters is made. The special notice is given to biochemical estimation of maintenance of antocians, sugars and dry soluble substances. Breeds, having the highest maintenance of biologically active substances for use in food and pharmaceutical industry were sorted.

Key words: black currant, antocians, dry soluble substances, sugar, breed.



АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ВИДОВ МАЛИНЫ

В.Н. Сорокопудов¹
Н.А. Лучина², О.А. Мостовой³
Н.И. Мячикова¹, О.А. Сорокопудова¹
Д.И. Писарев¹

¹ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

² Сибирский университет
потребительской кооперации,
г. Новосибирск

³ Луганский национальный
аграрный университет

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

Ягоды и листья красной и черной малины оценены как источник антиоксидантов. Выявлены некоторые отличия по накоплению фитохимических соединений в зависимости от вида и сорта малины. Как ягоды, так и лист не отличаются высоким содержанием аскорбиновой кислоты. Основной вклад в формирование антиоксидантных свойств ягод и листьев малины вносят флавоноиды. Они как антиоксиданты эффективнее по сравнению с витаминами С и Е. Экономному расходованию аскорбата и созданию мощной системы антиоксидантной защиты способствуют высокое содержание в ягодах, особенно черной малины, антоцианов, а в листьях – лейкоантоцианов и катехинов.

Ключевые слова: антиоксиданты, антоцианы, лейкоантоцианы, катехины, малина, железо, медь, цинк.

Введение. Дыхание и обмен веществ в живых организмах по сути являются окислительно-восстановительными процессами. Если в системе «окисление-восстановление» нарушается равновесие и появляется избыток свободных радикалов, неотвратимо перекисное окисление, приводящее к повреждению клеточных структур и возникновению патологических изменений. Сдерживать образование излишних свободных радикалов помогают некоторые ферменты (энзимы) и сотрудничающие с ними коэнзимы. Функции последних выполняют витамины группы (В, А, Е, С, Р – активные вещества) и микроэлементы (селен, медь, марганец, цинк, железо).

Целебные свойства плодов и ягод, по мнению академика РАСХН В.А. Гудковского [2] и других исследователей, во многом обусловлены их обеспеченностью природными антиоксидантами [4, 7, 8, 9], которые эффективно нейтрализуют разрушительное действие свободных радикалов. Важнейшими антиоксидантами, поступающими при употреблении растительных продуктов, являются: аскорбат (витамин С), токоферолы, β-каротин и витамин А, фитостерины, полифенолы, ферменты, микроэлементы, особенно такие как железо, медь, цинк, марганец, сера.

Из фитохимических соединений, содержащихся в малине, особую значимость представляют полифенолы, в том числе флавоноиды, для которых в последние годы выявлена антиоксидантная активность.

Наиболее высокая общая антиокислительная способность выявлена [7, 8, 9] для голубики, клюквы, ежевики – свыше 20 ммоль/г. У малины она составляет 10-20 ммоль/г, что значительно выше, чем у других плодов и ягод.

На антиоксидантную способность оказывают влияние видовые и сортовые особенности, степень зрелости, факторы окружающей среды. Антиоксидантная способность отечественных сортов малины не изучалась, что и определило одно из направлений наших исследований. Целью является выявление антиоксидантных свойств малины черной и красной и создание продукта функционального питания на основе малины.

Методы исследований. В настоящем сообщении обобщены результаты, полученные при изучении семи сортов малины. По содержанию антиоксидантов оценивались как ягоды, так и лист малины. Ягоды для исследования использованы в потребительской стадии зрелости. Собраны и высушены листья разного возраста:

- нежные, молодые листочки (первый и второй лист от конечной почки);
- огрубевшие листья, находящиеся у основания побега.

В ягодах и листьях определено содержание флавоноидов (антоцианы, лейкоантоцианы, катехины), аскорбиновой кислоты, железа, меди, цинка. Используются как оригинальные, так и стандартные методики, в том числе:



- для определения антоцианов и лейкоантоцианов – метод Свейна и Хиллиса в модификации Скориковой и Шафтан [5];
- катехины – ванильным методом в прописи Вигирова [1];
- аскорбиновую кислоту определяли индофенольным методом [3];
- железо – колориметрическим методом в соответствии с ГОСТ 13195 [6];
- медь и цинк – методом инверсионной вольтамперометрии с использованием анализаторов типа СТА по ГОСТ Р51301 [7].

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты (табл. 1) свидетельствуют о высокой степени обеспеченности ягод малины черной, в особенности, флавоноидами (катехины, антоцианы), что соответственно обуславливает более высокую общую антиокислительную способность сортов черной малины. Характерно также, что в ягодах черной малины более высокое содержание железа, цинка и меди. Марганца, по нашим данным, в составе ягод красных малин 0,42-0,49 мг/100 г, в ягодах черной малины его больше – до 0,65 мг/100 г.

Таблица 1

Антиоксиданты ягод малины, мг/100 г

| Сорта | Антиоксиданты | Катехины | Витамин С | Металлы | | |
|------------------|---------------|-------------|-----------|-----------|-------------|---------|
| | | | | Fe | Zn | Cu |
| Красная малина | | | | | | |
| Колокольчик | 306,8-583,3 | 34,4-48,0 | 17,6-23,4 | 0,32-0,39 | 0,78 | 0,07; - |
| Поклонная | 365,0-600,0 | 52,5 -64,8 | 17,6-21,2 | 0,36-0,45 | 0,78 | 0,08 |
| Ранний сюрприз | 524,2-784,0 | 48,4 -75,1 | 18,5-31,2 | 0,66-0,83 | 0,78 | 0,08 |
| Сеянец рубиновый | 426,3-609,0 | 45,1 – 75,6 | 16,0-19,7 | 0,64-0,70 | 0,78 | 0,08 |
| Черная малина | | | | | | |
| Кумберленд | 1612-3800 | 76,2- 110,4 | 7,2-16,0 | 0,81-1,25 | 1,38 | 0,61 |
| Поворот | 2620-4550 | 40,8-69,0 | 8,6-13,5 | 0,78-0,91 | 1,16 | 0,43 |
| Уголек | 2531-3400 | 71,8 – 80,4 | 5,8-14,5 | 0,98-1,03 | 1,38 | 0,61 |

Важнейшим свойством антиоксидантов фенольной природы является их способность к обратимому окислению. Окисленные (хинонные) формы имеют слабую антирадикальную активность, почти на 3 порядка ниже, чем восстановленные фенолы.

Для листьев малины характерно наличие наиболее восстановленных форм фенольных соединений, таких как лейкоантоцианы и катехины (табл. 2). Фракция фенольных соединений из листьев малины активно задерживает размножение *Staphylococcus aureus*, *Bac. subtilis*, *Mucor plumbeum*, *Fusarium avenaceum*, а также микобактерии туберкулеза [4].

Таблица 2

Антиоксиданты листьев малины, мг/100 г (в сухом веществе)

| Группы антиоксидантов | Содержание в листьях малины: | |
|-----------------------|------------------------------|---------------|
| | красной | черной |
| Витамин С | 117,0 – 138,4 | 84,2 – 96,6 |
| Флавоноиды: | | |
| - лейкоантоцианы | 480,0 – 530,6 | 340,5 – 722,9 |
| - катехины | 54,0 – 81,1 | 276,2 – 576,9 |
| Металлы: | | |
| - железо | 6,58 – 7,43 | 6,08 – 6,18 |
| - цинк | 0,353 | 0,503 |
| - медь | 0,029 | 0,038 |

Листья красной и черной малины заметно отличаются по уровню содержания флавоноидов и витамина С. Лейкоантоцианов и катехинов гораздо больше синтезируется в листьях черной малины, причем огрубевшие листья превосходят молодые по количеству как лейкоантоцианов, так и катехинов. Аскорбиновой кислотой богаче листья красной малины, интенсивнее ее синтез происходит в молодых листьях. Более вы-



сокий уровень накопления аскорбиновой кислоты в молодых листьях красной малины сочетается с интенсивным накоплением лейкоантоцианов и катехинов.

По содержанию железа листья черной малины уступают листьям малины красной. Огрубевшие листья, отличаясь более высокой степенью минерализации, одновременно богаче железом. Особенно наглядно это проявляется у листьев красной малины, огрубевшие листья которой содержат железа на 13% больше, чем молодые. Листья черной малины превосходят листья красной малины по количеству содержащихся в них цинка и меди.

Выводы. Таким образом, выполненные исследования позволили выявить влияние сортовых особенностей на антиоксидантные свойства малины. Сочетая ягоды малины красной и черной, легко получить сок и сконцентрировать его до желаемого уровня содержания биологически активных веществ и антиоксидантов. Лист малины, как свежий, так и высушенный, эффективен как источник антиоксидантов в составе фиточаев.

Работа выполнена в рамках реализации АВЦП «Развитие научного потенциала высшей школы (2009-2010 годы)» Проект № 2.2.3.1/349 «Скриннинг видового разнообразия растений семейства Grossulariaceae Mill. Ботанического сада Белгородского государственного университета как методологическая основа создания адаптированного сортимента для условий Среднерусской возвышенности».

Литература

1. Вигоров, Л.И. Определение различных форм катехинов в плодах и ягодах / Л.И. Вигоров // Труды II Всесоюзной конф. по биологически активным веществам плодов и ягод. – Свердловск, 1964. – С. 310 – 332.
2. ГОСТ 13195. Вина, виноматериалы и коньячные спирты. Соки плодово-ягодные спиртованные. Метод определения железа. – М.: Изд-во стандартов, 2001. – 4 с.
3. ГОСТ 51301. Продукты пищевые и продовольственное сырьё. Инверсионно-вольтамперометрические методы определения токсичных элементов (кадмия, свинца, меди, цинка). – М.: Изд-во стандартов, 1999. – 25 с.
4. Гудковский, В.А. Антиокислительные (целебные) свойства плодов и ягод и прогрессивные методы их хранения / В.А.Гудковский // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2001. – № 12. – С.13 – 15.
5. Ермаков, А.И. Методы биохимического исследования растений./ А.И. Ермаков, В.В. Арасимович, М.И. Смирнова-Иконникова и др. – Ленинград: Колос. – 456 с.
6. Зелепуха, С.И. Антимикробные свойства некоторых ягод (обзор) / С.И. Зелепуха// Вопросы питания. – 1964. – № 4. – С. 78 – 81.
7. Скорикова, Ю.Г. Методы определения антоцианов в плодах и ягодах / Ю.Г. Скорикова, Э.А. Шафтан // Труды III Всесоюзной конф. по биологически активным веществам плодов и ягод – Свердловск, 1968. – С. 451 – 460.
8. Wang, H. Total antioxidant capacity of fruits / H. Wang, G.Cao, R.L. Prior // J. Agr. Food. Chem. – 1996. – 45. – P. 304 – 309.
9. Wang, H. The oxygen radical absorbing capacity of fruits / H. Wang, G.Cao, R.L. Prior // J. Agr. Food. Chem. – 1996. – 44. – P. 701 – 705.

ANTIOXIDANT PROPERTIES OF THE RASPBERRY

V.N. Sorokopudov¹
N.A. Luchina², O.A. Mostovoj³
N.I. Mjachikova¹, O.A. Sorokopudova¹
D.I. Pisarev¹

¹ *Belgorod National Research University*

² *Siberian University
of Consumer Cooperatives*

³ *Lugansk National Agrarian University*

e-mail: sorokopudov@bsu.edu.ru

Berries and leaves of a red and black raspberry are estimated as a source of antioxidants. Some differences on accumulation of phytochemical compounds depending on a kind and a raspberry grade are revealed. Both berries and sheet don't have high maintenance of ascorbic acid. The basic in formation of antioxidants properties of berries and raspberry leaves bring flavonoids. As antioxidants, they are more effective in comparison with vitamins C and E. Antioxiants protection promote an economical expenditure of an ascorbate and creation of powerful system the high maintenance in berries, especially black raspberry, antocians, and in leaves – leicoantocians and katehins.

Key words: antioxidants, antocians, leicoantocians, katehins, a raspberry, iron, copper, zinc.



УДК 615.322:582

ПЛОДЫ РЕДКИХ КУЛЬТУР БОТАНИЧЕСКОГО САДА БЕЛГОРОДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА КАК ОСНОВА ДИЕТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ И СЫРЬЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

**В.Н. Сорокопудов, Н.И. Мячикова
И.А. Навальнева, С.А. Сазонов
В.Ю. Жиленко, Е.Н. Свиначев
С.А. Бакшуттов, А.В. Степанова
Е.В. Гаврюшенко, О.В. Огнева
С.М. Шевченко, В.И. Кочкаров**

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: sorokopudov@bsu.edu.ru

В Ботаническом саду БелГУ создана коллекция редких культур (жимолости, ежевики, барбариса, вишни, сливы, абрикоса, боярышника, хеномелеса, ирги, шиповника, рябины, аронии, калины), которые являются источниками биологически активных веществ для фармацевтической и пищевой промышленности. Проводится определение в плодах каротиноидов, антоцианов, сахаров, сухих веществ для выделения наиболее ценных для использования в различных целях.

Ключевые слова: биологически активные вещества, антиоксиданты, антоцианы, сахара, редкие растения, сорта.

Введение. Одной из причин снижения иммунитета организма, преждевременного старения, развития многих заболеваний и сокращения продолжительности жизни в настоящее время является дефицит в организме антиоксидантов и избыток свободных радикалов СР принято считать фрагменты молекул, имеющих неспаренный электрон на молекулярной или внешней орбите. Недостаток антиоксидантов и наличие избытка СР определяет их способность переокислять липиды мембран, разрушать белки-ферменты, нуклеиновые кислоты, изменять структуру макромолекул и митохондрий, ослаблять иммунитет и вызывать поражение многими заболеваниями (всего более 50 видов) в том числе онкологическими, сердечно-сосудистыми, артритами, инфекционными, простудными, катарактой, болезнями Паркинсона. В связи с этим, человечество поставлено перед выбором – либо серьезно относиться к своему здоровью, либо болеть и умирать от болезней цивилизации [1 – 4].

В организме человека свободные радикалы образуются в качестве побочного продукта при всех ферментативных реакциях биологического окисления. Избыточный их уровень может образоваться за счет вдыхания табачного дыма, загрязненного воздуха (озон, двуокись серы, окислы азота), употребления загрязненной воды, пищи (пестициды, гербициды, красители, консерванты, тяжелые металлы), лекарственных препаратов, воздействия различных видов излучений (ультрафиолетовое, электромагнитное, радиационное), магнитных бурь, нервного и эмоционального перенапряжения, употребления рафинированной, переработанной и жирной пищи [5 – 9].

Повышенный уровень антиоксидантов в организме сдерживает процесс старения. Продолжительность человеческой жизни всего лишь отражает уровень окислительных процессов и повреждений клеточных структур, вызванных свободными радикалами. Когда накапливается достаточное количество повреждений, клетки не способны функционировать и погибают [11].

Таким образом, годами а шагом, окислители, в первую очередь свободные радикалы, атакуют нервную, иммунную системы, систему кровообращения, органы, клетки и даже молекулы ДНК и вызывают развитие многих заболеваний. Поэтому одним из эффективных методов замедления процессов старения является насыщение организма антиоксидантами [5,7]. Приведем несколько примеров механизмов предупреждения развития некоторых заболеваний с помощью антиоксидантов. Многие АО (витамин С, витамин Е, бета-каротин, глутатион, кверцетин, лютеин) сдерживают окисление холестерина (липопротеидов) низкой плотности, образование холестеринных «бляшек» в артериях и предотвращают развитие многих сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что клетки мозга имеют повышенное содержание ненасыщенных жирных кислот, легко окисляемых СР. В клетках мозга также содержится повы-

шенное количество железа – катализатора образований СР. Достаточный уровень АО (глутатион, каталаза, селен) сдерживает повреждение клеток мозга и развитие болезней (потеря памяти, болезни Альцгейма). При недостатке АО происходит развитие катаракты в результате окисления белков хрусталика глаза (кристаллинов) свободными радикалами, образующимися при фотоокислении в результате воздействия УФ-излучения. Повышенный уровень некоторых АО (витамин С, витамин Е, бета-каротин, лютеин) эффективно сдерживает развитие катаракты [4].

Установлено, что фрукты и ягоды являются богатейшим источником природных антиоксидантов. К этой группе соединений относятся: ферменты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, пероксидаза), витамины (бета-каротин, витамин С, витамин Е), фенольные соединения (флавоноиды, оксибензойные и оксикоричные кислоты, кумарины, дубильные вещества), каротиноиды, серосодержащие аминокислоты и некоторые минеральные вещества (селен, цинк). Наш организм не способен синтезировать многие АО, поэтому в современных экологических условиях рацион человека должен в обязательном порядке содержать биологически активные вещества АО ряда, повышающие устойчивость организма к неблагоприятным факторам окружающей среды, в том числе к химическим канцерогенам и радиации.

Проводимые исследования и обобщение литературных данных позволили выделить группу плодовых и ягодных культур, наиболее богатых АО (таблица): облепиха, шиповник, жимолость, калина, боярышник, барбарис, рябина, черемуха, ирга, голубика, черника, абрикос, алыча, слива, вишня, смородины черная и красная, малина, яблоня, груша, кизил, хеномелес, земляника. Богатейшим источником АО является виноград. Свежие плоды и ягоды, кроме общеизвестных витаминов-АО (бета-каротин, а-токоферол, витамин С), содержат противораковые соединения – эллаговую, хлорогеновую, кофейную, коричную кислоты, обладающие АО-эффектом. Эти соединения способны защищать наши хромосомы от повреждений и блокировать канцерогенные воздействия многих загрязнителей (полициклические ароматические углеводороды – бензопирин). Значительное количество этих соединений содержится в яблоках, ягодах земляники, вишне, винограде. В плодах яблони, в ягодах малины содержатся салицианты – натуральные вещества, из которых производится аспирин, предупреждающий развитие рака прямой кишки [10 – 15]. Значительная положительная роль в защите организма от СР, канцерогенов и радиации принадлежит биофлавоноидам (антоцианиды, катехины, бифлавины, 4-оксофлавоноиды), каротиноидам, хлорофиллу, содержащимся в свежих плодах и ягодах [1 – 4]. Высокий уровень биофлавоноидов, по нашим данным, (в первую очередь катехинов) имеют темноокрашенные плоды черной смородины, жимолости, ежевики, барбариса, черники, вишни, сливы, абрикоса, боярышника, голубики..) Каротиноиды (наиболее распространенный бета-каротин) содержатся в плодах облепихи, абрикоса, персика, золотистой смородины).

Таблица

Содержание БАВ в плодах редких культур

| КУЛЬТУРА | Содержание | | | | |
|-----------------|-----------------|------------|-----------|-------------------------|-------------|
| | витамина С, мг% | сахаров, % | кислот, % | Р-активных веществ, мг% | пектина, % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Абрикос | 2 – 29 | 5-20 | 0,3 – 0,6 | 3730 | 1,1 |
| Актинидия | 400 – 2200 | 8 – 10 | 2,4 | 730 – 850 | 0,6 |
| Арония | 9,0 – 264 | 6,6-10,5 | 1,3 | 4350 | 0,56 – 1,67 |
| Айва | 12 – 32 | 1,2 – 4,8 | 1,5 – 5,0 | 250 – 2280 | 1,3 |
| Барбарис | 13,4 – 53,5 | 4 – 7 | до 7 | 500 – 700 | 0,6 |
| Боярышник | 20 – 100 | 14 | 0,9 | 230 – 1980 | 1,1 |
| Бузина черная | 49 – 280 | 5,2 – 7,4 | 1,3 | 2400 | 1,0 |
| Вишня войлочная | 30 – 35 | 8 – 10 | 0,8 – 1,2 | 1000 | 0,4 |
| Жимолость | 40 – 60 | 13 | 2,6 – 3,1 | 738 – 1800 | 0,9 – 1,64 |
| Ирга | 5 – 21 | 12 | 1 | 1000 | 0,5 – 3,7 |
| Калина | 50 – 75 | 32 | 1,5 – 2,5 | 300 – 500 | 0,4 – 0,6 |
| Кизил | 82 | 6 – 10 | 1,4 – 3 | 2400 | 0,6 |
| Магония | 20 | 8,3 – 11 | 1,6 – 4,3 | 259 – 2350 | 0,33 |
| Облепиха | 227 – 1300 | 3,7 | 2,6 – 4,0 | 700 – 3700 | 0,3 |



Окончание табл.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-----------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| Рябина | 13 – 29,6 | 16 | 2,7 | 1453 | 0,9 – 1,15 |
| Смородина золотистая | 43 – 125 | 8 – 15 | 1,9 | 450 – 1200 | 2,8 |
| Смородина альпийская | 23 – 85 | 9 – 13 | 0,4 | 450 – 750 | 1,7 |
| Хеномелес | 35 – 450 | 2,5 – 4,5 | 5,8 | 1000 | 0,7 – 1,3 |
| Черемуха виргинская | 3 – 8 | 9 – 13 | 0,3 – 0,7 | 790 | 0,9 |
| Черемуха обыкновенная | 32 | 5,0 – 11,3 | 1,0 – 2,3 | 2000 | 0,7 |
| Шиповник | 400 – 3800 | 5,8 – 9,9 | 0,8 – 1,3 | 500 – 4800 | 2,0 – 3,2 |

Свежие плоды и ягоды содержат глутатион – мощный АО. Он является противораковым агентом, а также детоксикатором тяжелых металлов, пестицидов, загрязнителей. Глутатион способен дезактивировать более 30 канцерогенных веществ. Высокий уровень глутатиона содержится в ягодах земляники, плодах персика, грейпфрута, апельсина.

К АО, блокирующим гетероциклические амины, относятся: кверцетин, п-кумариновая кислота, витамин С, витамин Е, глутатион, селен.

В свежих плодах и ягодах в значительных количествах содержатся пищевые волокна (пектин, лигнин, клетчатка), которые способны связывать (адсорбировать) и выводить из организма тяжелые металлы, радионуклиды и снижать содержание холестерина.

Плоды и ягоды богаты минеральными веществами, некоторые из которых (Са, J, Fe, К, S, Zn) сдерживают поступление в организм радиоактивных элементов, так как близки к ним по химической структуре. Плоды яблони – хороший источник пектина и минеральных солей (Са, Mg, P, К).

Доказано, что избыточное содержание гомоцистеина при недостатке фолиевой кислоты и других витаминов группы В (В₆, В₁₂) способствует развитию многих сердечно-сосудистых заболеваний. Высокий уровень фолиевой кислоты содержится в ягодах черной малины, земляники, малины, плодах апельсина. Важнейшую роль в осуществлении обмена веществ и поддержании на высоком уровне защитной системы организма играют ферменты. Свежие плоды и ягоды также являются одним из основных источников ферментов – биологических катализаторов.

Ферменты осуществляют обмен веществ, играют важнейшую роль в пищеварительных процессах, усвоении питательных веществ, а также в процессах очищения организма от «шлаков». От них зависит функциональное состояние защитной системы организма, которая препятствует проникновению инфекции, обезвреживает яды и удаляет продукты жизнедеятельности клеток. В конечном итоге ферменты участвуют в выработке энергии, которая необходима всему организму и каждому её органу для нормального функционирования. Ощущение старения в возрасте после сорока лет проявляется в результате снижения в организме уровня ферментов и способности их синтезировать. Недостаток ферментов способствует развитию ряда болезней, включая дегенеративные нарушения (остеоартрит, эмфизему лёгких, остеопороз, нарушение пищеварения), а также аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию) и рак.

Изучено, что многие ферменты разрушаются при температуре 50°С, поэтому максимальное количество ферментов содержится в свежих плодах и ягодах. Например, в свежих плодах яблони содержится свыше 1500 различных ферментов, поэтому ежедневное употребление свежих плодов и ягод в значительной мере обеспечит организм не только АО, минеральными солями, но и ферментами.

В 90-х годах выявлено отрицательное воздействие на здоровье человека пищевых мутагенов, которые могут попадать в пищу несколькими путями и вызывать наследственные изменения. Они могут быть аккумулированы из внешней среды в процессе жизнедеятельности растений и животных. Исследования показали, что мутагенными свойствами обладает не менее половины 230 тестируемых пестицидов. Их аккумуляция в пищевых растениях и остаточные количества в продуктах питания могут представлять генетическую опасность для человека. Пищевое сырьё может быть за-



грязнено мутагенами при хранении, например, в результате накопления перекисных соединений липидов, мутагенность которых хорошо известна, или поражения плесневыми грибами – продуцент антимуtagenных микотоксинов. Мутагены могут образоваться и в процессе термической обработки пищевого сырья. Например, прожаривание или проваривание пищевого сырья продуцирует полициклические ароматические углеводороды, нитрозамины, гетероциклические амины и другие мутагены [10]. Определенную опасность представляют пищевые добавки, используемые в качестве консервантов, ароматизаторов, красителей, подсластителей, загустителей. Мутагены могут образоваться и при воздействии физических факторов (ионизирующие и УФ-излучения).

Результаты. Исходя из сказанного, перед учеными стоит задача защиты человека от различных воздействий на организм. Большую роль в этом играют плоды и ягоды редких культур, поэтому в Ботаническом саду БелГУ в настоящее время интродуцировано более 20 редких плодовых и ягодных культур, среди которых проведен селекционный отбор, выделены и переданы в ГСИ сорта:

1. *Магония* – МАЛЫШКА, ТИМОШКА, СЛАСТЕНА, НАТАХА, РУСАЛКА. Сорта крупноплодные, сладкоплодные, имеют высокое содержание БАВ, декоративный вид, достаточную урожайность.

2. *Смородина золотистая* – БУСИНКА, СЕНСАНС, МЕДОВЫЙ СПАС, ДРАГУНСКАЯ. Сорта имеют хорошую урожайность, высокое содержание БАВ, комплекс хозяйственно-ценных признаков, декоративность.

3. *Смородина альпийская* – ТЕОДОР, ДУНЯША, КРАСНЫЙ ШАР, УСЛАДА, ВОРСКЛА, ЗАРА, МУЛАТКА. Сорта имеют высокие декоративные качества в течение всего периода вегетации, высокоурожайны, с крупными ягодами и с высоким содержанием БАВ.

Кроме того, нами выделены перспективные формы калины, черемухи виргинской, шиповника, ирги, черемухи обыкновенной, кизила, смородины красной, смородины черной, крыжовника.

Установлено, что многие БАВ и, в первую очередь, АО (витамины, флавонолы, растительные фенолы, каротиноиды, полифенольные кислоты, ароматические изотиоцианаты, хлорофилл, пищевые волокна, кальций), содержащиеся в плодах и ягодах, являются эффективными антимутагенами, которые рассматриваются как агенты, предупреждающие индукцию и развитие злокачественных образований.

Открыто много новых БАВ, но большая часть их ещё не выявлена, в том числе и АО, содержащихся в плодах и ягодах, поэтому необходимо направить все усилия на выявление полезных БАВ, предупреждающих развитие злокачественных образований.

Заключение. Таким образом, плоды и ягоды оказывают всестороннее положительное действие на здоровье человека. Для надежной защиты человеческого организма от заболеваний важно ежедневно употреблять плоды и ягоды. По данным Всемирной организации здравоохранения суточное потребление плодов должно составлять 600 – 800 г, причем большая их часть должна потребляться в свежем виде. Учитывая тот факт, что плоды и ягоды являются ценнейшим источником АО и других БАВ, необходимо селекцию этих культур вести на повышенное содержание БАВ и АО.

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы, Госконтракт от 14.05.2010 года, проект П508 «Разработка технологии изостатического прессования продуктов растительного происхождения».

Литература

1. Абрамова, Ж. И. Человек и противooksидлительные вещества / Ж.И. Абрамова, Г.И. Оксенгендлер. – Л.: Наука, 1985. – 232 с.
2. Барабой, В. А. Растительные фенолы и здоровье человека / В.А. Барабой. – М.: Наука, 1984. – 160 с.
3. Букин, В. Н. Бета-каротины и витамины-антиоксиданты / В.Н. Букин, Ю.А. Владимиров, М.А. Каплан. – М., 1997. – 48 с.



4. Гудковский, В. А. Экология, здоровье, питание / В.А. Гудковский // Проблемы интеграции экологической, хозяйственной и социальной политики : Материалы III Тамбовской областной научно-практической конференции. 4-5 сентября 1997 г. (часть 1). Мичуринск, 1997. С.23-30.
5. Клегер, К. Витамины-источник здоровья: Пер. с нем./ К. Клегер. – М.: КРОН-ПРЕСС, 1997. – 128 с.
6. Мюррей, М. Т. Целительная сила пищи: Пер. с англ. / М.Т. Мюррей. – Ростов н/Д.: Феникс, 1997. – 640 с.
7. Обербайль, К. Витамины – целители: Пер. с нем./ К. Обербайль. – Минск: Парадокс, 1997. – 448 с.
8. Harman, D. The aging process: Major risk factor for disease and death. / D. Harman // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1991. – Vol. 88. –P. 60-63.
9. Harman, D. Aging: Prospects for further increases in the functional life span / D. Harman // Age. – 1994. –Vol. 17. P. 119-146.
10. Дурнев, А. Д. Мутагены и антимутагены в продуктах питания / А.Д. Дурнев// Генетика. – 1997. – Т.33, № 21. – С.165-170.
11. Vaca, C. T. Interaction of lipid peroxidation products with nuclear macromolecules/ C.T.Vaca, M. Harms-Ringdahl // Biochem. et Biophys. Acta. Lipids and Lipids Metab. – 1989. – Vol.1001. – P.35-43.
12. Hatch, F. T. A current genotoxicity for heterocyclic thermic food mutagens. 1. Genetically relevant endpoints/ F.T. Hatch // Environ. Health Perspect. – 1986. – V.67. – P.93-103.
13. Stavrik, B. Antimutagens and anticarcinogens in foods/ B. Stavrik// Food Chem. Toxicol.- 1994. –Vol.32. – P.79-80.
14. Ferguson, L. R. Antimutagens--asxaiicer- shciflpreventive agents in the Diet/ L.R. Ferguson // Mutat. Res. -1994.-Vol.307, N.1. – P.395-410.
15. Ames, D. N. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging/ D.N. Ames // Proceedings of the New York Academy of Sciences. – 1994. – Vol. 738. – P. 44-53.

FRUITS OF RARE CULTURES OF THE BOTANICAL GARDEN OF THE BELGOROD STATE UNIVERSITY AS THE BASIS OF A DIETARY FOOD AND RAW MATERIALS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

**V.N. Sorokopudov, N.I. Mjachikova
I.A. Navalneva, S.A. Sazonov
V.Ju. Zhilenko, E.N. Svinarev
S.A. Bakshutov, A.V. Stepanova
E.V. Gavryushenko, O.V. Ogneva
S.M. Shevchenko, V.I. Kochkarov**

Belgorod National Research University

e-mail: sorokopudov@bsu.edu.ru

In the Botanical garden of BelSU the collection of rare cultures (a honeysuckle, a blackberry, a barberry, a cherry, plum, an apricot, a hawthorn, henomeles, mespiluses, a dogrose, a mountain ash, roses) which are sources of biologically active substances for pharmaceutical and the food-processing industry is created. Definition in fruits of carotinoids, antocians, sugars, solids for allocation of the most valuable to use in the various purposes is spent.

Key words: biologically active substances, antioxidants, antocians, sugar, rare plants, grades.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

- Абдуллина С.Г.** – кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии Казанского государственного медицинского университета
- Артемова О.В.** – аспирант кафедры управления и экономики фармации Курского государственного медицинского университета
- Арустамова А.А.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Бакуштов С.А.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Барсук А.А.** – аспирант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Белоус А.С.** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Ботов А.Ю.** – аспирант кафедры биоорганической химии Курского государственного медицинского университета
- Братчиков О. И.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии Курского государственного медицинского университета
- Бубенчиков Р. А.** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник Курского государственного медицинского университета
- Васильев Г.В.** – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Воронкова О.С.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Гаврилюк В.П.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней №2 Курского государственного медицинского университета
- Гаврюшенко Е.В.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Голивец Т.П.** – кандидат медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Григорян Э.Р.** – аспирант Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Гудырев О.С.** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры клинической фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Гуреев В.В.** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры клинической фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Даниленко Л.М.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Дейнека В.И.** – доктор химических наук, профессор кафедры общей химии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Денисова Н.Н.** – аспирант кафедры фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета
- Долгарева С.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физики, информатики и математики Курского государственного медицинского университета
- Дроздова И.Л.** – доктор фармацевтических наук, декан фармацевтического факультета, профессор кафедры фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета
- Егорова С.Н.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Казанского государственного медицинского университета
- Жиленко В.Ю.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета



- Жилякова Е.Т.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Зинченко А.А.** – кандидат химических наук, сотрудник Украинского фармакопейного центра контроля качества лекарственных средств, г.Харьков
- Казакова В.С.** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Карданов Н.Т.** – генеральный директор ООО «Биотехнология – 07», г.Нальчик
- Картушинский В.В.** – аспирант очного обучения кафедры биологии и экологической генетики Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Климова Е.А.** – студентка лечебного факультета Курского государственного медицинского университета
- Кобелева Ю.И.** – врач акушер-гинеколог Областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород
- Ковалевская Е.Г.** – аспирант кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Коваленко Б.С.** – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Колесник И.М.** – аспирант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Кондратова Ю.А.** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета»
- Коновалов Д.А.** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Коновалова Д.С.** – аспирант кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Конопля А.А.** – доктор медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета
- Корокин М.В.** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры нормальной физиологии Курского государственного медицинского университета
- Корокина Л.В.** – ассистент кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Королев А.Е.** – аспирант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Кочкаров В.И.** – доктор биологических наук, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Крюков А.А.** – аспирант кафедры урологии Курского государственного медицинского университета
- Кулешова С.А.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Кульгав Е.А.** – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Лебедева О.Е.** – доктор химических наук, профессор, декан биолого-химического факультета Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Лежнева Л.Л.** – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Лица О.А.** – провизор-интерн кафедры фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Казанского государственного медицинского университета
- Лучина Н.А.** – кандидат технических наук, доцент кафедры экспертизы товаров Сибирского университета потребительской кооперации, г. Новосибирск
- Мостовой О.А.** – ассистент кафедры биологии растений Луганского национального аграрного университета, Украина, г. Луганск
- Мячикова Н.И.** – кандидат технических наук, заведующая кафедрой технологии продуктов питания и сферы услуг Белгородского государственного национального исследовательского университета



- Навальнева И.А.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Назарова Н.В.** – техник кафедры общей химии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Нестерова А.В.** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры аналитической, токсикологической и фармацевтической химии Курского государственного медицинского университета
- Науменко Е.Н.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Новиков О.О.** – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Новикова М.Ю.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Огай М.А.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного университета
- Огнева О.В.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Орлова Т.В.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии фармацевтического факультета Курского государственного медицинского университета.
- Панкрушева Т.А.** – доктор фармацевтических наук, профессор, член-корреспондент академии РАЕН, заведующая кафедрой фармацевтической технологии фармацевтического факультета Курского государственного медицинского университета.
- Париков Е. М.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом «in vitro» радионуклидной диагностики ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России
- Писарев Д.И.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Подвязников С.О.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ГОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования
- Покровский М.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармацевтических дисциплин ИПМО Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Покровская Т.Г.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ИПМО Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Полухина Т.С.** – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Полянская О.С.** – студентка лечебного факультета Курского государственного медицинского университета
- Попов Н.Н.** – студент фармацевтического факультета Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Почечун А.П.** – студент лечебного факультета Курского государственного медицинского университета
- Придачина Д.В.** – аспирант фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Рагулина В.А.** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биоорганической химии Курского государственного медицинского университета
- Раздорская И.М.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации Курского государственного медицинского университета
- Резанова Т.А.** – ассистент кафедры анатомии и физиологии живых организмов Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Романяк Е.Г.** – аспирант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Руженков В.А.** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и клинической психологии Белгородского государственного национального исследовательского университета



- Сабиржан Р.Р.** – аспирант кафедры фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Казанского государственного медицинского университета
- Северин А.П.** – аспирант кафедры биоорганической химии Курского государственного медицинского университета
- Сазонов С.А.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Свинарев Е.Н.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Селютин О.А.** – директор ГУЗ «Воронежский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств»
- Сипливая Л.Е.** – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Курского государственного медицинского университета
- Сорокопудов В.Н.** – доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Сорокопудова О.А.** – доктор биологических наук, профессор кафедры биоценологии и экологической генетики Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Стабровская Н.В.** – аспирант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Старосельцева О.А.** – аспирант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Степанова А.В.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Степанова Э.Ф.** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Сухотерин И. В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №1 Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Тигиева З.Б.** – аспирант кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Тимошенко Е.Ю.** – старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Тохтарь В.К.** – доктор биологических наук, директор Ботанического сада Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Трифонов Б.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Трифонов Е.Ю.** – аспирант кафедры урологии Курского государственного медицинского университета
- Фадеева Д.А.** – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Халикова М.А.** – ассистент кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Харитонова О.В.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Хмарук А.П.** – соискатель кафедры урологии Курского государственного медицинского университета
- Цепелева С.А.** – аспирантка кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Цуркина М.А.** – врач акушер-гинеколог Оластной клинической больницы Святителя Иоасафа, г.Белгород
- Чуев В.П.** – доктор технических наук, генеральный директор ЗАО «Владмива», г. Белгород
- Чулков А.Н.** – аспирант кафедры биоорганической химии Курского государственного медицинского университета



-
- Шапошник Е.И.** – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры криминалистики Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Шевченко А.М.** – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Шевченко С.М.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Шукри Мохаммед А.А** – аспирант кафедры урологии Курского государственного медицинского университета
- Шумакова Е.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии Курского государственного медицинского университета
- Юдина Н.В.** – аспирант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Языкова В.В.** – научный сотрудник Ботанического сада Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Яковлева Е.Г.** – доктор ветеринарных наук, профессор кафедры морфологии и физиологии Белгородской государственной сельскохозяйственной академии
- Якусевич Р.В.** – аспирант кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Якушев В.И.** – студент 5-го курса лечебного факультета, председатель студенческого научного общества кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Яцок В.Я.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой биоорганической химии Курского государственного медицинского университета



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги!

Продолжается прием статей для публикации в журнале «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета» серии «Медицина. Фармация», который входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Материалы необходимо высылать в двух экземплярах:

- по адресу: Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Медицинский факультет. Редакция серии журнала «Медицина. Фармация», ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015;
- по e-mail: efremova.bgu@gmail.com или doctor_ol@bk.ru (тема – журнал).

Материалы, присланные без соблюдения настоящих требований, редколлегией не рассматриваются.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ БелГУ» СЕРИИ «МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

В материалы статьи включается следующая информация:

- | | | |
|---|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) УДК научной статьи; 2) аннотация статьи (не более 1200 знаков); 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах (Ф.И.О., должность с указанием места работы (без сокращений), ученая степень, ученое звание, почтовый адрес, адрес электронной почты (если имеется), контактные телефоны); 5) внешняя рецензия доктора наук; 6) текст статьи; 7) ссылки. | } | <p><i>на русском и английском языках</i></p> |
| | } | <p><i>на русском языке</i></p> |

Технические требования к оформлению текста

1. Текст набирается в Microsoft Word. Параметры страницы: лист А4, без переносов. Поля: правое – 2,0 см; левое – 3,0 см; нижнее – 2,0 см; верхнее – 2,0 см.
2. Шрифт: **Impact** (размер в УДК – 11 пт, в названии статьи – 14 пт, Ф.И.О авторов – 11 пт); текст – **Georgia** (размер в тексте – 11 пт; в таблице – 9 пт; в списке литературы – 10 пт).
3. Абзац: отступ 1,25 мм, выравнивание – по ширине; межстрочный интервал – одинарный.
4. Ссылки: номер ссылки размещается в квадратных скобках перед знаком препинания (перед запятой, точкой); нумерация – автоматическая, сквозная; текст сноски внизу каждой страницы; размер шрифта – 10 пт.
5. Объем статей: до **8 страниц**.
6. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института (на втором экземпляре). К текстовому варианту статьи прилагается версия в формате Word. На ти-



тульном листе статьи делается запись: «Текст вычитан, термины проверены», заверенная подписями всех составителей. В конце статьи сообщаются фамилии, полные имена и отчества, места работы, должности, ученые степени, научные звания, контактные адреса и номера телефонов **всех** авторов.

7. При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется оформлять их по следующей схеме: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.

8. При наличии большого количества ошибок текст возвращается составителям на доработку. Повторно в редакцию представляется готовый исправленный материал на диске и на бумаге, распечатанный в 1-м экземпляре. Для иногородних авторов возможна пересылка статьи по электронной почте.

9. Представляемый материал должен являться оригинальным неопубликованным ранее в других печатных изданиях.

10. Все буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом использовании.

11. Указывать только международное название препаратов с маленькой буквы. Химические и математические формулы, дозировки, цитаты визируются автором. Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

12. При написании десятичных чисел для обозначения разрядов использовать только запятые (0,5 или 25,45 и т.д.). Писать без пропуска: «%»(10%), «больше»— «меньше» ($P > 4$), « \pm » ($0,3 \pm 7$). Тире между цифрами использовать без пропуска (10–20%). Сокращения года давать как: 2001 г., 1998–2005 гг.

13. Изображение графического объекта не должно выходить за пределы полей страницы и не должно превышать одной страницы.

14. Рисунки, фотографии, рентгенограммы вставляются в текст после ссылки на них, но не далее следующей страницы. Графические файлы рекомендуется сохранять в режимах TIFF, PCX, JPG; если нет возможности обработать иллюстрацию самостоятельно, следует вложить ее в текстовый оригинал с указанием номера и места в работе; она должна иметь четкое, контрастное изображение (зернистость мешает обработке и не позволяет добиться хорошего результата); обязательна последовательная нумерация иллюстраций в соответствии с расположением в тексте; рентгенограммы должны хорошо читаться на просвет и не иметь значительных повреждений в рабочей зоне.

15. Все ссылки на исследования и работы других авторов приводятся в квадратных скобках, с нумерацией согласно соответствующему документу в списке литературы.

16. Библиографический список должен содержать работы за последние 7 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируется не более 20, а в передовых статьях и обзорах литературы – не более 40 источников. В список литературы не включаются неопубликованные работы.

17. Список литературы к статье должен соответствовать стандарту библиографического описания ГОСТ 7.1-2003 "Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления". Литературные источники необходимо перечислять в алфавитном порядке или в порядке упоминания в статье.

18. Требования к оформлению статей, таблиц, рисунков приведены в прил. 1, 2, 3.

Условия публикации. В одном номере журнала каждым автором (авторским коллективом) может быть опубликовано не более двух статей.



Приложение 1. Оформление статьи

УДК 616.36

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

А.В. ИВАНОВ¹
Л.Н. ПЕТРОВ²

¹⁾ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

²⁾ *Городская больница №2, г. Белгород*

e-mail: aybolit@bk.ru

В статье изложены данные о молекулярных нарушениях при стеатозе печени и к неалкогольному стеатогепатите. Синтез жирных кислот в печени регулируется инсулином и глюкозой с помощью активации липогенеза связанными с мембраной медиаторами транскрипции – белка, связывающегося с регуляторным элементом стерола-1с и белка, который связывается с карбогидрат-ответственным элементом. Третьим фактором транскрипции, причастным к развитию стеатоза печени, признан рецептор, активирующийся пролифератором пероксисом. Совокупность таких факторов можно объединить в две больших категории: факторы, которые вызывают повышение окислительного стресса и экспрессы провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, окислительный стресс, цитокины, жирные кислоты, факторы транскрипции.

Далее идет текст статьи:

Инсулинорезистентность (ИР), ожирение, диабет, дислиппротеидемия и неалкогольная жировая печень – компоненты метаболического синдрома, комплексной болезни, приобретающей широкую распространенность [1, 3, 6].

TRANSCRIPTION FACTORS AND MOLECULAR MEDIATORS OF HEPATIC STEATOSIS

A.V. IVANOV¹
L.N. PETROV²

¹⁾ *Belgorod National Research University*

²⁾ *Municipal hospital №2, Belgorod*

e-mail: aybolit@bk.ru

In the review the data on molecular events contributing to hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis have been presented. Synthesis of fatty acids in liver is regulated independently by insulin and glucose with activation of lipogenesis of transcriptionally mediated by the membrane-bound transcription factors – sterol regulatory element-binding protein-1 c and carbohydrate response element-binding protein. The third transcription factor that participates in the development hepatic steatosis is peroxisome proliferator-activated receptors. A large number of these factors can be grouped into two big categories: factors causing an increase in oxidative stress and factors promoting expression of pro-inflammatory cytokines

Key words: hepatic steatosis, steatohepatitis, oxidative stress, cytokines, fatty acids, transcription factors.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Александр Васильевич

– кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета

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

e-mail: aybolit@bk.ru, тел. 33-22-44



Приложение 2. Оформление таблиц

1. Каждая таблица должна быть пронумерована справа, должна иметь заголовки в полужирном наборе, расположенный по центру сверху.
2. Таблицы не должны выходить за границы полей страницы слева и справа.
3. Если таблица располагается на двух страницах, ее столбцы должны быть пронумерованы на каждой новой странице, так же, как на первой.
4. Большие горизонтальные таблицы необходимо набирать в этом же файле, выбрав альбомный параметр страницы.

Таблица 1

Рейтинговая оценка ЦФО за 1999-2004 гг.

| Регионы | 1999 г. | 2000 г. | 2001 г. | 2002 г. | 2003 г. | 2004 г. | В среднем за | |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|---------------|
| | | | | | | | 1999-2001 гг. | 2002-2004 гг. |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| РФ | 1,3222 | 1,5091 | 1,3470 | 1,4661 | 1,5940 | 1,6954 | 1,3928 | 1,5852 |
| ЦФО | 1,5028 | 1,9389 | 1,7210 | 1,6149 | 1,6888 | 1,6930 | 1,7209 | 1,6656 |

Таблица, расположенная на первой странице.

Продолжение табл. 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Белгородская область | 1,2620 | 0,4169 | 2,2612 | 1,0176 | 1,2012 | 0,6413 | 1,3134 | 0,9534 |
| Брянская область | 0,9726 | 0,4817 | 0,5612 | 1,8653 | 0,9064 | 1,6898 | 0,6718 | 1,4872 |

Таблица, расположенная на следующей странице.

Приложение 3. Оформление графических объектов

1. Изображение каждого графического объекта должно иметь номер и заголовок, расположенные по центру рисунка внизу.

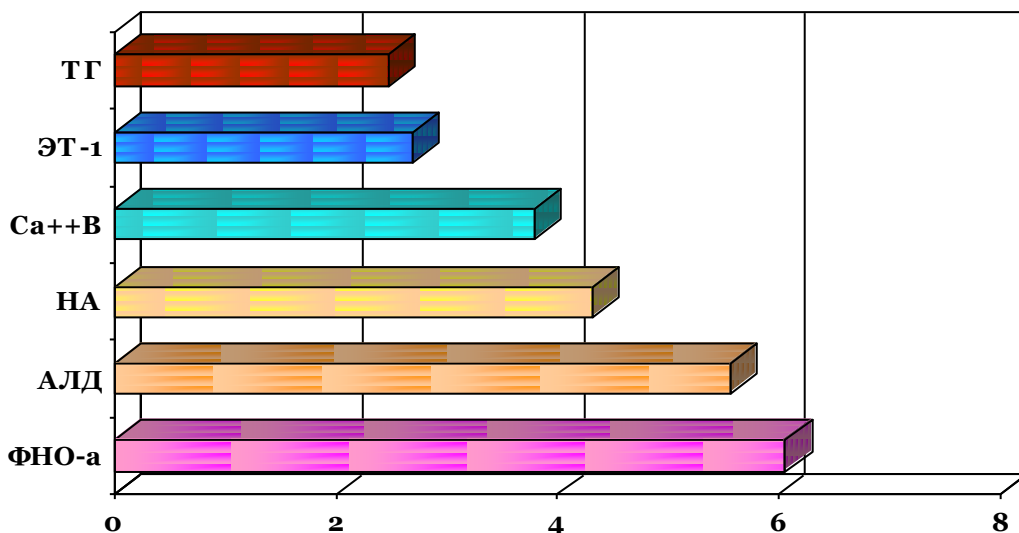


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

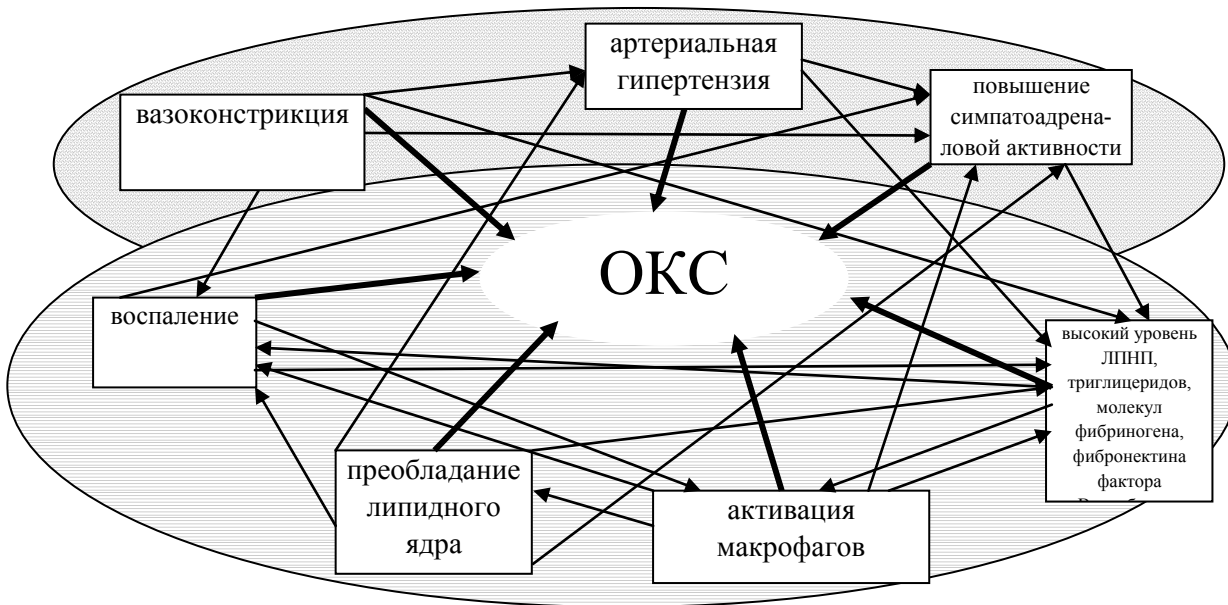


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления при- сланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны снова поступить в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения. Воз- вращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.