



№ 3 / 1 (35), 2011 г.

# ВЕСТНИК УРАЛЬСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИЧЕСКОЙ НАУКИ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК ПО ФАРМАЦИИ

**Главный редактор:**

В.А. Черешнев, академик РАН и РАМН (г. Екатеринбург)

**Заместители главного редактора:**

В.Г. Климин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); С.М. Кутепов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
Б.Г. Юшков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

**Ответственный секретарь:**

С.Л. Леонтьев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

**Редакционная коллегия:**

Н.А. Агаджанян, академик РАМН (г. Москва); Ф.И. Бадаев, д.м.н. (г. Екатеринбург);  
А.Б. Блохин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); В.Н. Большаков, академик РАН (г. Екатеринбург);  
О.В. Бухарин, член-корреспондент РАН, академик РАМН (г. Оренбург);  
А.М. Дыгай, академик РАМН (г. Томск); В.Н. Журавлев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
Н.В. Зайцева, член-корреспондент РАМН (г. Пермь); Ю.М. Захаров, академик РАМН (г. Челябинск);  
О.П. Ковтун, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Новицкий В.В., академик РАМН (г. Томск);  
М.И. Прудков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); К.В. Судаков, академик РАМН (г. Москва);  
Р.М. Хайтов, академик РАМН (г. Москва); М.В. Черешнева, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
В.И. Шевцов, член-корреспондент РАМН (г. Курган);  
А.П. Ястребов, член-корреспондент РАМН (г. Екатеринбург)

**Редакционный совет:**

Я.Б. Бейкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); А.А. Белкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
С.А. Берзин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Ф.Х. Камилов, д.м.н., профессор (г. Уфа);  
Б.А. Кацнельсон, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Л.А. Ковальчук, д.б.н. (г. Екатеринбург);  
С.А. Коротких, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); С.В. Кузьмин, д.м.н. (г. Екатеринбург);  
Л.П. Ларионов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Г.И. Ронь, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
С.В. Сазонов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

# Содержание

## Управление и экономика фармации

<i>Абрашкина Е.А., Джупарова И.А.</i> Оптимизация выбора глюкометров на региональном рынке .....	6
<i>Андреанова Г.Н., Подоляк Т.Л., Боярский С.Н., Пастухова Т.П.</i> Результаты ABC/VEN анализа закупаемых и используемых лекарственных средств в отделении хирургии новорожденных .....	6
<i>Горбатюк Т.В., Джупарова И.А.</i> Оптимизация управления аптечной организацией в рамках системы менеджмента качества .....	7
<i>Желткевич О.В., Желткевич С.Н.</i> Проблемы выписывания и отпуска рецептурных лекарственных препаратов .....	8
<i>Карабинцева Н.О., Бойко М.П., Клепикова С.Ю., Лебедева Т.А., Голубева И.А.</i> Анализ лекарственного обеспечения больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии .....	9
<i>Каракулова Е.В., Каракулов А.В., Зенкова Ж.Н.</i> Анализ структуры назначений противоастматических лекарственных средств с использованием коэффициента структурных сдвигов К. Гатевы .....	10
<i>Кирицина И.А., Солонинина А.В.</i> О роли аптеки в мониторинге безопасности лекарственных средств .....	11
<i>Куликова О.А., Желткевич О.В.</i> Разработка алгоритма изучения ассортимента аптечных организаций для повышения доступности фармацевтической помощи населению .....	12
<i>Лаврентьева Л.И.</i> Социологическое исследование решений, принимаемых руководителями аптечных организаций .....	12
<i>Павлов А.А., Андреанова Г.Н.</i> Анализ льготного лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом на примере города Екатеринбурга .....	13
<i>Петров А.Л., Андреанова Г.Н.</i> Оценка скорости внедрения на рынок препаратов группы тамсулозина .....	14
<i>Соколова О.В., Лаврентьева Л.И., Соколова К.С.</i> Исследование социально-психологической готовности руководителей аптечных организаций к управленческой деятельности .....	15
<i>Сулейманов С.Ш., Шамина Я.А.</i> Анализ потребления ненаркотических анальгетиков и противовоспалительных препаратов по данным розничных продаж аптечных организаций в Дальневосточном федеральном округе .....	16
<i>Шарахова Е.Ф., Ширишова И.М.</i> Факторы развития организационной приверженности фармацевтических специалистов .....	17

## Экспериментальная фармакология

<i>Азарова О.В.</i> Антиоксидантные свойства полифенольного комплекса маакии амурской в эксперименте .....	19
<i>Азарова О.В.</i> Непропротективная активность некоторых фитокомплексов клеточных культур при экспериментальном гломерулонефрите .....	20
<i>Бабаева М.В.</i> Изучение специфической активности экстракта сбора «Нефросед» .....	21
<i>Бойко Т.В., Герунова Л.К., Конвай В.Д.</i> Биохимические изменения в сыворотке крови кроликов при введении в рацион кормов, обработанных конфидором экстра® .....	22
<i>Бондарев А.А., Смирнов И.В., Постников П.С., Фильмонов В.Д., Еремин О.А., Удут В.В.</i> Влияние карбоксильной группы в структуре фуросемида на его диуретическую активность, геометрию и электронное строение .....	23
<i>Волобой Н.Л., Мазко О.Н.</i> Изучение механизма мочегонной активности арбутина в эксперименте на крысах .....	24
<i>Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Лампатов В.В., Талалаева О.С.</i> Антилитогенное действие пиоглитазона при экспериментальном оксалатном нефролитиазе .....	25
<i>Жариков А.Ю., Мотин Ю.Г., Зверев Я.Ф., Замятина С.В.</i> Благоприятное влияние натрия цитрата и натрия фитата на оксидативное повреждение почек при экспериментальном нефролитиазе .....	26
<i>Зверева А.Я.</i> Устранение хлорпромазином суточных колебаний в действии фуросемида у крыс .....	27
<i>Зверева А.Я., Брюханов В.М.</i> Влияние хронической водной депривации на почечные эффекты фуросемида у крыс .....	27
<i>Ким Т.В., Грек О.Р., Шарпов В.И., Шинкарева Н.В., Толстикова Т.Г.</i> Оценка ан-	

## Management and Economy of Pharmacy

<i>Abrashkina E.A., Dguparova I.A.</i> Optimization of choice glucometers in the regional market .....	6
<i>Andrianova G.N., Podolyak T.L., Boyarskiy S.N., Pastuhova T.P.</i> Results of ABC/VEN- analysis in branch of surgery of newborns.....	6
<i>Gorbatyuk T.V., Dzhuparova I.A.</i> Optimization of management pharmacy organization withinthe quality management system.....	7
<i>Zheltkevich O.V., Lavrentjeva L.I, Zheltkevich S.N.</i> Problems of prescribed medicine realization.....	8
<i>Karabintseva N.O., Boyko M.P. Klepikova S.Y., Lebedeva T.A., Golubeva I.A.</i> Analysis of medic-inal maintenance of patients with chronic obstructive pulmonary disease professional etiology.....	9
<i>Karakulova E.V., karakulov A.V., Zenkova Z.N.</i> Analysis of appointments asthma drugs using factor structural shifts K.Gatev .....	10
<i>Kirschina I.A., Soloninina A.V.</i> The role of pharmacies in monitoring drug safety .....	11
<i>Kulikova O.A., Zheltkevich O.V.</i> Working out of algorithm to studying of assortment of the drugstores for increase of availability of the pharmaceutical care .....	12
<i>Lavrentjeva L.I.</i> Social research of decisions that are taken, by head managers of chemist's or-ganizations .....	12
<i>Pavlov A.A., Andrianova G.N.</i> The analysis of the patients requiring favorable medical provision suffering from the diabetes by example of the city Ekaterinburg .....	13
<i>Petrov A.L., Andrianova G.N.</i> Estimate the rate of market penetration of drugs tamsulosin .....	14
<i>Sokolova O.V., Lavrentjeva L.I., Sokolova K.S.</i> Investigation socially psychological preparedness manager pharmacy.....	15
<i>Suleymanov S.Sh., Shamina Y.A.</i> Analysis of consumption non-steroidal anti-inflammatory drugs according to retail pharmacies in the far Eastern federal district .....	16
<i>Sharahova Y.A.F., Shirshova I.M.</i> Factors of organizational commitment of pharmaceutical spe-cialists .....	17

## Experimental pharmacology

<i>Azarova O.V.</i> Antioxidant properties of polyphenol complex from amur maackia under experimental conditions .....	19
<i>Azarova O.V.</i> Nephroprotective activity of some cell culture phytocomplexes in experimental glomerulonephritis .....	20
<i>Babaeva M.V.</i> Investigation of specific activity of “Nefrosed” composition.....	21
<i>Boyko T.V., Gerunova L.K., Convaj V.D.</i> Biochemical changes in the rabbits blood serum after inclusion in the diet of forage treated with konfidor extra® .....	22
<i>Bondarev A.A., Smirnov I.V., Postnikov P.S., Filimonov V.D., Eremim O.A., Uдут V.V.</i> Influence of the furosemide carboxyl group on it diuretical activity, geometry and electronical structure .....	23
<i>Voloboy N.L., Mazko O.N.</i> Study of the mechanism of diuretic activity of arbutin in experiment on rats .....	24
<i>Zharikov A.Yu., Bryukhanov V.M., Lampatov V.V., Talalaeva O.S.</i> Antilitogenic action of pioglitason at the experimental oxalate nephrolithiasis .....	25
<i>Zharikov A.Yu., Motin Yu.G., Zverev Ya.F., Talalaeva O.S., Zamyatina S.V.</i> Beneficial effect of sodium citrate and sodium phytate on kidneys oxidative damage at the experimental nephrolithiasis .....	26
<i>Zvereva A.Ya.</i> Elimination by chlorpromasine of daily fluctuations of furosemide action in rats .....	27
<i>Zvereva A.Ya., Bryukhanov V.M.</i> Effects of chronic water deprivation on renal actions of furosemide in rats .....	27
<i>Kim T.V., Grek O.R., Sharapov V.I., Shinkareva N.V., Tolstikova T.G.</i> Evaluation of antioxidative activity of betulin's derivatives during treatment with cytostatic agents.....	28
<i>Kolesova M.E., Khripko O.P.</i> Preclinical trials nanoencapsulated form of recombinant human erythropoietin for oral administration.....	29
<i>Kolpakov A.R.</i> Regional pharmacology: to be or not to be? .....	30

тиокислительной активности производных бетулина на фоне применения цито-статических средств .....	28
<i>Колесова М.Е., Хрипко О.П.</i> Доклинические испытания нанокapsулированной формы рекомбинантного эритропоэтина человека для перорального применения .....	29
<i>Колпаков А.Р.</i> Быть или не быть региональной фармакологии? .....	30
<i>Кудинов А.В.</i> Оценка эффективности различных путей снижения пересыщения мочи оксалат-ионами при экспериментальном оксалатном нефролитиазе.....	31
<i>Кудинов А.В., Лампатов В.В.</i> Фармакологическая коррекция экспериментального нефролитиаза натрия сульфитом.....	32
<i>Кулаков А.В.</i> Фармакологическая характеристика сока хрена обыкновенного .....	33
<i>Куськова И.А., Юшкова Т.А.</i> О гипогликемической активности настойки герани .....	34
<i>Кутяков В.А., Салмина А.Б., Мазняк Н.В., Морозова А.П., Лосев В.Н.</i> Атомно-абсорбционное определение свинца и цинка при моделировании процесса экзогенной интоксикации соединениями свинца .....	35
<i>Ларина О.Н., Лыков А.П., Гольдина И.А., Сафронова И.В., Гайдюль К.В.</i> Терапевтическая эффективность механохимически модифицированного с сорбцией на наноструктурированном диоксиде кремния фосфомидина при экспериментальной инфицированной термической ране кожи .....	36
<i>Ларионов Л.П., Зуев М.Г., Стрекалов И.М., Соковнин С.Ю.</i> Новые рентгеноконтрастные средства на основе микро- и наночастиц танталатов редкоземельных элементов.....	37
<i>Лыков А.П., Ларина О.Н., Гольдина И.А., Сафронова И.В., Гайдюль К.В.</i> Антибактериальная активность механокомпозигов из цефалоспориновых антибиотиков и наноструктурированного диоксида кремния в культуре и при экспериментальном сепсисе у мышей .....	38
<i>Мотин Ю.Г., Мотина Н.В., Зверев Я.Ф., Лепилов А.В.</i> Цитопротективное действие $\alpha$ -токоферола при экспериментальном нефролитиазе .....	39
<i>Мухамадияров Р.А., Торопова Я.Г.</i> Сравнительное исследование кардиопротекторного эффекта «пустых» липосом различного диаметра при реперфузии изолированного сердца крысы после нормотермической ишемии .....	40
<i>Новикова В.В., Томилов М.В., Дубровина С.С., Одегова Т.Ф.</i> Поиск перспективных веществ, обладающих противогрибковой активностью .....	41
<i>Панцуркин В.И., Калинин Д.В., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И., Кишманова Е.И., Варламова И.В.</i> Поиск поверхностноанестезирующих веществ среди ариламидов $\alpha$ -азациклоалканкарбоновых кислот.....	42
<i>Попов П.В., Сыропятов Б.Я., Одегова Т.Ф.</i> Лимфотропная химиотерапия как способ профилактики развития антибиотикорезистентности .....	43
<i>Русских А.А., Юшков В.В., Ивашев М.Н.</i> О влиянии альфа-фетопroteина на центральную нервную систему .....	44
<i>Серёгина Е.К., Васильева С.Б.</i> Оценка влияния новых композиций адаптогенов на основе сиропа шиповника на состав периферической крови .....	45
<i>Словеснова Н. В.</i> Влияние совместного применения экстракта гинкго и винпоцетина на работоспособность крыс .....	46
<i>Смирнов И.В., Бондарев А.А., Волобой Н.Л., Еремич О.А., Удут В.В.</i> Активность фуросемида при различных значениях рН мочи у крыс .....	47
<i>Талалаева О.С.</i> О взаимосвязи противовоспалительного и антиоксидантного эффектов гистохрома .....	48
<i>Тосова И.Н., Хонина Т.Г.</i> Новое иммулотропное средство для местного применения .....	49
<i>Филиппова Г.Ф., Ларионов Л.П., Филиппова Е.В., Мезенцев В.Е., Коломиец О.В.</i> Хронофармакологические особенности действия фенотропила на спонтанную ориентировочно-исследовательскую и двигательную активность экспериментальных животных .....	50
<i>Шарапов В.И., Грек О.Р., Шинкарева Н.В., Ким Т.В., Шарапов И.В., Толстикова Т.Г.</i> Влияние производных бетулоновой кислоты на активность кислой фосфатазы при сочетанном повреждении печени.....	51
<i>ЩербакOVA О.В.</i> Влияние сухих экстрактов из травы льнянки обыкновенной на уровень диуреза и экскрецию натрия и калия у крыс.....	52
<i>Юшкова Т.А., Юшков В.В., Краснова А.И.</i> О перспективах использования модели аллоксанового диабета для фармакологической характеристики гипогликемических средств.....	53
<i>Kudinov A.V.</i> Evaluating the effectiveness of various ways to reduce the supersaturation of urine oxalate ions in experimental oxalate nephrolithiasis.....	31
<i>Kudinov A.V., Lampatov V.V.</i> Pharmacological correction of experimental urolithiasis with sodium sulfite.....	32
<i>Kulakov A.V.</i> Pharmacological characteristic of juice of a horse-radish ordinary roots .....	33
<i>Kuskova I.A., Yushkova T.A.</i> About hypoglycemic activity of tincture of a geranium.....	34
<i>Kutyakov V.A., Salmina A.B., Maznyak N.V., Morozova A.P., Losev V.N.</i> Atomic absorption definition of lead and zinc at modelling process экзoгенной of the intoxication by connections of lead.....	35
<i>Larina O.N., Lykov A.P., Goldina I.A., Safronova I.V., Gaidul K.V.</i> The therapeutic effect of the mechanically and chemically modified with sorption on nanostructured particles of silicium dioxide phosphomycin at experimental infectious burn wound of skin.....	36
<i>Larionov L.P., Zuev M.G., Strekalov I.M., Sokovnin S.Yu.</i> Radiopaques on the basis of micro- and nanoparticles of re-tantalates .....	37
<i>Lykov A.P., Larina O.N., Goldina I.A., Safronova I.V., Gaidul K.V.</i> Antibacterial activity of mechanocomposites from cephalosporine antibiotics and nanostructured silicium dioxide in vitro and on experimental sepsis in mice .....	38
<i>Motin Yu.G., Zharikov A.Yu., Zverev Ya.F., Lepilov A.V.</i> Cytoprotective effects $\alpha$ -tocopherol in experimental nephrolithiasis.....	39
<i>Muhamadiyarov R.A., Toropova Y.G.</i> Comparative study of cardioprotective effect “empty “ liposomes with different diameters during reperfusion of isolated rat heart after normothermic ischemia .....	40
<i>Novikova V.V., Tomilov M.V., Dubrovina S.S., Odegova T.F.</i> Search for perspective substances with antifungal activity .....	41
<i>Pantsurkin V.I., Kalinin D.V., Syropyatov B.J., Vahrin M.I., Kilimanova E.I., Varlamov I.V.</i> Search local anesthetic substances among arylamides $\alpha$ -azacycloalkancarboxylic acids .....	42
<i>Popov P.V., Syropyatov B.J., Odegova T.F.</i> lymphotropic chemotherapy as a way of preventing the development of antibiotic resistance .....	43
<i>Russkikh A. A., Yushkov V.V., Ivashov M.N.</i> About influence an alpha-fetoprotein on the central nervous system .....	44
<i>Seregina E.K., Vasil'eva S.B.</i> Assessing the impact of new pharmaceutical compositions of adaptogens on the basis of rosehip syrup in the composition of peripheral blood .....	45
<i>Slovesnova N.V.</i> Influence of cooperative ginkgo biloba extract and vinpocetine application on rat's workability.....	46
<i>Smirnov I.V., Bondarev A.A., Voloboy, N.L., Eremin O.A., Udut V.V.</i> The activity of furosemide for different values of pH of urine of rats .....	47
<i>Talalaeva O.S.</i> Interrelation between anti-inflammatory and antioxidant effects of hystochrome .....	48
<i>Tosova I.N., Khonina T.G.</i> New immunotropic drug for local use.....	49
<i>Filippova G.F., Larionov L.P., Filippova E.V., Mezentshev V.E., Kolomiyeys O.V.</i> Chronopharmacological features of phenotropil effect on spontaneous orientating and examining and a motor activityof laboratory animals.....	50
<i>Sharapov V.I., Grek O.R., Shinkareva N.V., Kim T.V., Sharapov I.V., Tolstikova T.G.</i> Effect of betulonic acid derivatives on activity of acid phosphatase in the combined liver damage .....	51
<i>Scherbakova O.V.</i> Influence of yellow toadflax dry extracts on diuresis and potassium-ions and sodium-ions excretion .....	52
<i>Yushkova T.A., Yushkov V.V., Krasnova A.I.</i> About prospects of use of model alloxan diabetes for the pharmacological characteristic of hypoglycemic drugs .....	53

### Pharmacognosy and pharmaceutical chemistry

<i>Batanina I.A., Turetskova V.F.</i> Ascertainment of optimal parameters of factors influencing on the extraction of flavonoids from sprouts of pentaphylloides fruticosa (L) O. Schwarz .....	55
<i>Belonogova V.D., Korotkov I.V., Turyshev A.Yu., Kuritzyn A.V.</i> Resource estimation of coenopopulations of the cowberry ordinary growing in the Perm region.....	56
<i>Dvornikova L.G.</i> Research on the ascertainment of quality indicators of corn silk, gathered in Altay region .....	57
<i>Zhavoronkova M. E., Belousov M. V., Fursa N. S.</i> The HPLC-analysis of rhododendron caucasicum leaf phenolic compounds .....	58
<i>Zorina E.V., Oleshko G.I.</i> Determination of optimal concentration of Alchemilla	

### Фармакогнозия и фармацевтическая химия

*Батанина И.А., Турецкова В.Ф.* Выбор оптимальных параметров факторов, влияющих на процесс извлечения флавоноидов из побегов курильского чая ку-

старникового .....	55
<i>Белоногова В.Д., Коротков И.В., Турышев А.Ю., Курицын А.В.</i> Ресурсная оценка ценопопуляций брусники обыкновенной, произрастающей в Пермском крае.....	56
<i>Дворникова Л.Г.</i> Исследования по установлению показателей качества кукурузы столбиков с рыльцами, заготовленных в Алтайском крае.....	57
<i>Жаворонкова М.Е., Белоусов М.В., Фурса Н.С.</i> ВЭЖХ-анализ фенольных соединений листьев рододендрона кавказского .....	58
<i>Зорина Е.В., Олешко Г.И.</i> Определение оптимальной концентрации настоя травы манжетки – антидиабетического средства .....	59
<i>Калинина С.А., Бомбела Т.В., Петриченко В.М.</i> Разработка современного метода стандартизации экстракта коровьяка черного .....	60
<i>Касьянов З.В., Белоногова В.Д., Турышев А.Ю., Олешко Г.И.</i> Ресурсоведческая характеристика дикорастущих лекарственных растений Юрлинского, Кудымкарского и Юсьвинского районов Коми-Пермяцкого округа Пермского края .....	61
<i>Кирьякова В.О., Куперман Е.П.</i> Изучение содержания витамина К <sub>1</sub> в надземной части растений рода <i>Urtica</i> .....	62
<i>Корж А.П., Гурьев А.М., Белоусов М.В., Юсубов М.С., Белянин М.Л.</i> Фракционный состав и химическая структура биологически активных растительных полисахаридов .....	63
<i>Кроткова О.А., Бомбела Т.В., Петриченко В.М.</i> Полисахариды <i>Euphrasia brevipila</i> (scrophulariaceae).....	64
<i>Круглов Д.С.</i> Кластерный анализ элементного состава лекарственных растений .....	65
<i>Кудрикова Л.Е., Бабаева М.В.</i> Исследование флавоноидов и фенолоксидов экстрактов сухих «Нефролав», «Нефролим», «Нефросед» методом ВЭЖХ.....	66
<i>Лобанова И.Ю.</i> Фенольные соединения листьев осины обыкновенной как основа создания препарата противовоспалительного действия .....	67
<i>Мальцева Е.М., Егорова Н.О., Егорова И.Н.</i> Количественное определение суммарного содержания флавоноидов в траве кровохлебки лекарственной.....	68
<i>Марахова А.И., Федоровский Н.Н., Баурин П.В., Сорокина А.А.</i> Разработка методик потенциометрического титрования суммы органических кислот и дубильных (окисляемых) веществ в извлечениях из лекарственного растительного сырья .....	69
<i>Непегодина Е.А., Березина Е.С., Чекрышкина Л.А.</i> Количественная оценка нового БАВ на основе экстракционного титрования .....	70
<i>Пулина Н.А., Собин Ф.В., Краснова А.И.</i> Изучение биологической активности новых производных 5-арил-1- <i>H</i> -пиразол-3-карбоновых кислот .....	70
<i>Рассылнова С.С., Турецкова В.Ф., Лобанова И.Ю.</i> Обоснование прямого спектрофотометрического определения фенолоксидов коры осины обыкновенной.....	71
<i>Седова А.Б., Липатникова И.А.</i> Экстракционные препараты на основе противодиабетического сбора «Фармитин» .....	72
<i>Талькова Н.М.</i> Изучение фенольных соединений горца птичьего травы.....	73
<i>Тяпова Е.А., Таланов А.А.</i> Сравнительное изучение аминокислотного состава плодов черники и голубики.....	74
<i>Федоровский Н.Н., Баурин П.В., Марахова А.И.</i> Изучение методов повышения эффективности экстракции флавоноидов из лекарственного растительного сырья .....	75
<i>Федосеева Л.М., Дали Балтах Башар</i> Изучение флавоноидов ферулы хермонской корней.....	76
<i>Федосеева Л.М., Кирьякова В.О.</i> Изучение анатомического строения крапивы коноплевой травы .....	77
<i>Ханина М.Г., Никулч В.В., Иванова В.В., Ханина М.А., Родин А.П.</i> Аминокислоты <i>Agrimonia pilosa ledeb.</i> , <i>Arctium tomentosum mill.</i> .....	77
<i>Шкроботко П.Ю., Панченко С.В., Попов Д.М., Фурса Н.С.</i> Определение седативно активных веществ в сырье и препаратах <i>Valeriana officinalis l.s.l.</i> флоры Украины .....	78

### Технология лекарств и биотехнология

<i>Воробьева В.М.</i> Технология и показатели качества экспериментального сухого дреннующего сорбента «Ранесорб» .....	79
<i>Воробьева В.М., Кудрикова Л.Е., Макарова О.Г.</i> Валидация ВЭЖХ-методики анализа состава для терапии ожогов пищевода в фазу воспаления .....	80
<i>Иванова Н.А., Разепина Я.А., Самбулова А.А., Баранова А.А., Селянинов А.А., Вихарева Е.В., Сульдін А.В.</i> Выбор оптимального состава мягких желатиновых капсул с использованием нормированной целевой функции .....	81

<i>vulgaris l.infusion</i> .....	59
<i>Kalina S.A., Bombela T.V., Petrichenko V.M.</i> Development of modern methods standardization of extract of <i>verbascum nigrum</i> .....	60
<i>Kasyanov Z.V., Belonogova V.D., Turyshev A.Yu., Oleshko G.I.</i> Resource characteristics of wild-growing medicinal plants of Yurinskiy, Kudymkarskiy and Yuvinskiy districts of Komi-Permyak area of Perm region .....	61
<i>Kiryakova V.O., Kuperman E.P.</i> Investigation of vitamin content in overground parts of <i>urtica plant</i> .....	62
<i>Korz A.P., Guriev A.M., Belousov M.V., Yusubov M.S., Belyanin M.L.</i> Fractional composition and chemical structure of biologically active plant polysaccharides .....	63
<i>Krotkova O.A., Bombela T.V., Petrichenko V.M.</i> Polysaccharides of <i>Euphrasia brevipila</i> (scrophulariaceae) .....	64
<i>Kruglov D.S.</i> Cluster analysis of the elemental composition of medicinal herbs.....	65
<i>Kudrikiva L. E., Babaeva M.V.</i> Investigation dry extracts of flavonoids dry and phenol-acids “Nefrolav”, “Nefrolim”, “Nefrosed” with help of the method of hplc.....	66
<i>Lobanova I.Yu.</i> Phenolic compounds of leaves of <i>populus tremula l.</i> as the basis for creation of preparation of anti-inflammatory action .....	67
<i>Malceva E.M., Egorova N.O., Egorova I.N.</i> Quantitativ determination of the sum of flavonoids in the herb of <i>sanguisorba officinalis</i> .....	68
<i>Marakhova A.I., Fedorovsky N.N., Baurin P.V., Sorokina A.A.</i> Qualitative determination of total organic acids and oxydable substances composition of extractions from herbal materials .....	69
<i>Nepogodina E.A., Beresina E.S., Chekryshkina L.A.</i> Quantitative evaluation of a new bas based on the extraction titration .....	70
<i>Pulina N.A., Sobin F.V., Krasnova A.I.</i> Researching biological activity of new derivatives of 5-aryl-1- <i>H</i> -pyrazol-3-carboxylic acids .....	70
<i>Rassypnova S.S., Turetskova V.F., Lobanova I.Yu.</i> Substantiation of direct spectrophotometry determination of phenolic acid of <i>populus tremula l.</i> .....	71
<i>Sedova A.B., Lipatnikova I.A.</i> Extraction drugs based on antidiabetic collection «Farmitin» .....	72
<i>Talykova N.M.</i> Studying of phenolic compounds of benot grass herbs.....	73
<i>Tyapova E. A., Talanov A.A.</i> The comparative study of <i>vaccinium myrtillus</i> and <i>vaccinium uliginosum</i> fruit amino acid composition .....	74
<i>Fedorovsky N.N., Baurin P.V., Marakhova A.I.</i> New methods of intensification of extraction processes from medicinal plants.....	75
<i>Fedoseeva L.M., Daly Baltah Bashar</i> Investigation of flavonoids of <i>ferula hermonis</i> roots .....	76
<i>Fedoseeva L.M., Kiryakova V.O.</i> Studying of the anatomic structure herbs of <i>urtica canabina</i> .....	77
<i>Khanina, M.G., Nikulich V.V., Ivanova V.V., Khanina M.A., Rodin A.P.</i> Amino acids <i>Agrimonia pilosa ledeb.</i> , <i>Arctium tomentosum mill</i> .....	77
<i>Shkrobotko P. Ju., Panchenko S. V., Popov D. M., Fursa N. S.</i> Determination of sedatively active compounds in the raw material and preparations of <i>Valeriana officinalis</i> of the flora of Ukraine.....	78

### Technology of medicines and biotechnology

<i>Vorobyova V.M.</i> Technology and specifications for quality of “Ranesorb” investigational solid drainer sorbent.....	79
<i>Vorobyova V.M., Kudrikova L.E., Makarova O.G.</i> Validation of hplc technique in assaying formulations for esophageal burn therapy in inflammatory phase.....	80
<i>Ivanova N.A., Razepina Y.A., Sambulova A.A., Baranova A.A., Seljaninov A.A., Vikhareva E.V., Suldin A.V.</i> Choice of optimal composition of soft gelatin capsules with a normalized objective function .....	81
<i>Kazjanin A.V., Volkova L.V., Buzmakova D.Y.</i> Optimization of erythromass enzymatic hydrolysis to get the peptide substance .....	82
<i>Kaplina O. N., Karpenko L.I., Oreshkova S.F., Bogrjantseva M. P., Gamidova I.S., Frumuzaki O. S., Ilyichev A.A.</i> Studying of immunogenic properties of the HIV-1 vaccine, manufacturing for clinical trials.....	83
<i>Klepikova S.U., Karabintseva N.O., Boyko M.P., Lebedeva T.A.</i> Aspects of technology and standardization of medical products of the animal origin .....	84
<i>Kovyazina N.A., Funkner E.V., Reshetnikov V.I., Efimova M.G.</i> Development of the polymer medicinal form of <i>Sextaphage</i> .....	85

<i>Казьянин А.В., Волкова Л. В., Бузмакова Д. Ю.</i> Оптимизация ферментативного гидролиза эритроплазмы для получения пептидной субстанции.....	82
<i>Каплина О.Н., Карпенко Л.И., Орешкова С.Ф., Богрянцева М.П., Гамидова И.С., Фрумузаки О.С., Ильичёв А.А.</i> Изучение иммуногенных свойств вакцины против ВИЧ-1, изготовленной для проведения клинических испытаний .....	83
<i>Клепикова С.Ю., Карабинцева Н.О., Бойко М.П., Лебедева Т.А.</i> Аспекты технологии и стандартизации препаратов животного происхождения.....	84
<i>Ковязина Н.А., Функнер Е.В., Решетников В.И., Ефимова М.Г.</i> Разработка полимерной лекарственной формы Секстафага .....	85
<i>Крылова Т.В., Несчисляев В.А., Чистохина Л.П.</i> Пробиотическая активность метаболитных комплексов бифидобактерий .....	85
<i>Молохова Е.И., Сорокина Ю.В.</i> Сравнительное исследование состава ультрафильтратов культуральной жидкости лактобактерий.....	86
<i>Николаева А.М., Сперанская В.Н., Соснина О.Ю., Устюгов Я.Ю.</i> Иммунологические свойства комбинированной вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом .....	87
<i>Пирожкова Д.С., Смирнова О.Ю., Бажан С.И., Чикаев Н.А., Волкова О.Ю., Карпенко Л.И.</i> Конструирование противораковой ДНК-вакцины, кодирующей поли-CTL-эпитопный иммуноген .....	88
<i>Пучнина С.В., Решетников В.И.</i> Оценка технологических свойств субстанции теоритина и базового состава для таблетирования.....	89
<i>Трегубчак Т.В., Непомнящих Т.С., Шелкунов С.Н.</i> Изучение фно-связывающего белка вируса натуральной оспы как основы для создания ФНО-блокаторов.....	90
<i>Шаблакова А.С., Петров А.Ю., Уломский Е.Н.</i> Значимые технологические свойства субстанции лекарственного вещества .....	91
<b>Клиническая фармация</b>	
<i>Волчегорский И.А., Рассохина Л.М.</i> Оригинальные российские производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты – эффективные средства дополнительного лечения диабетических нейропатий .....	92
<i>Кетова Г.Г., Панова И.С.</i> Организация мониторинга безопасности лекарственных средств в противотуберкулезной службе Челябинской области .....	93
<i>Отделёнов В.А., Дмитриев А.В., Сычев Д.А., Поройков В.В., Дмитриев В.А., Курес В.Г.</i> Назначение субстратов основных изоферментов цитохрома P450 больным цереброваскулярными болезнями: значение для оценки ингибирующих и индуцирующих влияний новых антиоксидантов .....	93
<i>Редькин Ю.В., Долгих Т.И., Редькина В.Ю.</i> Эпидемиологические и фармакотерапевтические аспекты оппортунистических инфекций .....	95
<i>Роскошина Д.В., Скальский С.В., Ступакова Л.В., Титов Д.С.</i> Клинико-фармакологические предикторы эффективности антидепрессантов у больных опийной наркоманией.....	100
<i>Судейманов С.Ш., Шамина Я.А.</i> Оценка уровня распространенности самолечения боли и использования листка-вкладыша как источника информации о лекарственных препаратах .....	101
<i>Фоминих С.Г., Скальский С.В., Вахрамеева Е.В.</i> Способы взаимодействия клинико-фармакологической и провизорской служб для оптимизации лекарственного сопровождения лечебного процесса в многопрофильном стационаре .....	101
<i>Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Ефремов А.В., Пустоветова М.Г., Сафронов И.Д., Тепляков А.Т., Торим Ю.Ю.</i> Полиморфизм I/D гена ангиотензинпревращающего фермента и эффективность лечения эналаприлом хронической сердечной недостаточности .....	102
<i>Krylova T.V., Neschislyayev V.A., Chistokhina L.P.</i> The probiotic activity of metabolic complexes bifidobacteria .....	85
<i>Molokhova E.I., Sorokina Y.V.</i> Comparative study of the ultrafiltrate composition of lactic acid bacilli's culture liquid.....	86
<i>Nikolaeva A.M., Speranskaya V.N., Sosnina O.Yu., Ustyugov Ya. Yu.</i> Immunobiological properties of combined vaccine with acellular pertussis component.....	87
<i>Pirozhkova D.S., Smirnova O.Yu., Bazhan S.I., Chikaev H.A., Volkova O.Yu., Karpenko L.I.</i> Design of the anti-cancer dna-vaccine coding for poli-CTL-epitope immunigen.....	88
<i>Puchnina S.V., Reshetnikov V.I.</i> Evaluation of technological properties of the substance teoritin and the basic composition for tableting .....	89
<i>Tregubchak T.V., Nepomnyashchikh T.S., Shchelkunov S.N.</i> Studying of TNF-binding protein of the virus of the natural smallpox as bases for creation TNF- blockers .....	90
<i>Shablakova A.S., Petrov A.U., Ulomsky E.N.</i> Pharmaceutical substance important technical properties .....	91
<b>Clinical pharmacy</b>	
<i>Volchegorskii I.A., Rassokhina L.M.</i> Original russian 3-oxypyridine and succinic acid derivatives – effective additional means of diabetic neuropathy therapy.....	92
<i>Ketova G. G., Panova I.S.</i> Experience of drug safety monitoring organization in Chelyabinsk region tuberculosis service.....	93
<i>Otdelenov VA, Dmitriev AV, Sychev DA, Poroikov VV, Dmitriev VA, Kukes VG.</i> Administration of substrates of major cytochrome P450 isoenzymes to patients with cerebrovascular disease: background to the studying of inhibitory and inducing properties of new antioxidants .....	93
<i>Redkin Yu.V., Dolgikh T.I., Redkina V.Yu.</i> Epidemiologic and pharmacotherapeutic aspects of opportunistic infections .....	95
<i>Roskoshnaya D.V., Skal'sky S.V., Stupakova L.V., Titov D.S.</i> Clinical-pharmacology predictors of effectiveness of antidepressants in patients with opiate dependence.....	100
<i>Suleymanov S.Sh., Shamina Y. A.</i> Evaluation of the prevalence self-medication of pain and use of the product leaflet an agent as a source of information on pharmaceuticals.....	101
<i>Fominykh S.G., Skalskyi S.V., Vachrameeva E.V.</i> Methods of interaction clinical pharmacology and pharmacy services for the pharmacotherapy maintenance in hospital.....	101
<i>Shilov S.N., Berезikov E.N., Efremov A.V., Pustovetova M.G., Safronov I.D., Teplyakov A.T., Thorim J.J.</i> Polymorphism I/D angiotensin-converting enzyme gene and effectiveness of treatment with enalapril of chronic heart failure .....	102

Адрес редакции: 620014, Екатеринбург, ул. 8 Марта, 12а, оф. 917. Тел./факс (343) 310-03-06. Эл. почта: vestnik-ural@mail.ru  
www.vestnikural.ru

Издатель: Автономная некоммерческая организация «Редакция журнала "Вестник уральской медицинской академической науки"»  
Свидетельство о регистрации ПИ № 77-15434 от 19 мая 2003 г.

Сдано в набор 01.08.11 Подписано в печать 14.08.11 Формат 60x84 1/8.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 10,3. Уч.-изд. л. 11. Тираж 150 экз.

Типография «Артикул», г. Екатеринбург, ул. Декабристов, 20, тел. (343) 251 61 75

Все права защищены.

Перепечатка материалов и использование их в любой форме, в том числе и в электронных СМИ, возможны только с разрешения редакции.

Абрашкина Е.А., Джупарова И.А.

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА ГЛЮКОМЕТРОВ НА РЕГИОНАЛЬНОМ РЫНКЕ**

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Новосибирск, Россия

**Резюме.** Проведена оценка конкурентоспособности глюкометров, рассчитаны глобальные приоритеты для глюкометров, составлен список наиболее конкурентоспособных глюкометров.

**Ключевые слова:** глюкометры, конкурентоспособность, метод анализа иерархий.

Современное лечение сахарного диабета (СД) направлено на максимально эффективное предупреждение и контроль прогрессирования заболевания. Для своевременного контроля осложнений СД: инсультов, инфарктов, сердечной недостаточности, катаракты и др., больным СД необходим ежедневный контроль уровня сахара крови. Рынок глюкометров в г. Новосибирске характеризуется широкой номенклатурой, производителями которой в большей степени являются иностранные фармацевтические компании Roche (Швейцария, модель Accu-Chek) – 33,3%, у Johnson&Johnson (США, модель OneTouch) – 44,5% и Bayer (Германия, модель Ascensia) – 11,1%; на долю глюкометров отечественного производства приходится 11,1%.

Цель исследования: разработка методики оценки конкурентоспособности глюкометров для оптимизации их выбора потребителями.

Объекты исследования: реестр изделий медицинского назначения и медицинской техники, данные об используемых марках глюкометров больными СД за 2010 г. Городского диабетологического центра (ГДЦ) г. Новосибирска, анкеты врачей-эндокринологов и больных СД.

Методы исследования: контент-анализ, социологический метод, метод экспертных оценок, методы математической статистики, метод анализа иерархий (МАИ).

Результаты: Для адекватного выбора основных показателей глюкометров был разработан алгоритм экспертного опроса с оценкой компетентности экспертов и определением коэффициента аргументации. Были составлены 2 анкеты, одна анкета для эксперта – врача-эндокринолога, вторая – для больного СД. Каждая анкета состояла из двух частей: 1 часть – сведения об эксперте / социально-демографические сведения о больном СД, 2 часть – оценка важности критериев, показателей критериев и сравнение глюкометров по показателям конкурентоспособности. В результате анализа специальной литературы было отобрано 34 критерия конкурентоспособности глюкометров.

В соответствии с методом МАИ была проведена декомпозиция и структурирование проблемы, которая представляет собой разноуровневую иерархию. Вершину иерархии составляет цель исследования – определение конкурентоспособности глюкометров. Для определения предпочтительности критериев 2-го уровня эксперты-эндокринологи осуществляли попарное сравнение критериев по степени их воздействия на конкурентоспособность глюкометра. Установление относительной важности каждого критерия проводилось по шкале относительной важности от 1 до 9.

В результате проведенного опроса врачей-эндокринологов (было опрошено 15 экспертов-эндокринологов при  $r=95\%$  и  $r=0,5$ , уровень аргументации 0,48) и больных СД (50 респондентов) из 34 критериев для 2-го уровня были отобраны 7 критериев конкурентоспо-

собности: технические характеристики (время анализа, точность измерения), технико-эксплуатационные (наличие памяти у прибора, возможность статистической обработки результатов), эксплуатационные (удобство пользования прибором и возможность выхода в интернет и связи с врачом через персональный компьютер), экономические (стоимость глюкометра и тест-полосок). В результате попарного сравнения критериев конкурентоспособности глюкометров экспертами-эндокринологами были установлены их приоритеты.

Затем для 3-го уровня по критериям сравнения были составлены матрицы парных сравнений по 8 глюкометрам.

В соответствии с разработанной методикой был произведен расчет векторов приоритетов, проверка согласованности (отношение согласованности составило 0,1), вычислены глобальные приоритеты (табл. 1).

**Выводы**

В результате апробации методики оценки конкурентоспособности глюкометров выбрано 7 значимых критериев, рассчитаны величины глобального приоритета и составлен перечень наиболее конкурентоспособных глюкометров для оптимизации их выбора промежуточными и конечными потребителями.

Таблица 1

Результаты многокритериального анализа глюкометров, представленных на рынке г. Новосибирска

№№ пп	модель глюкометра	глобальный приоритет
1.	Accu-Chek Perfoma	0,19059
2.	OneTouch Select	0,15307
3.	OneTouch Horizon	0,15306
4.	OneTouch Ultra	0,13159
5.	OneTouch Ultra Easy	0,1238
6.	Accu-Chek Active	0,10739
7.	Accu-Chek Go	0,08388
8.	Сателлит Плюс	0,05097

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Саати Т.Л. Принятие решений. Метод анализа иерархий. М.: Радио и связь, 1989. 316 с.

*Abrashkina E.A., Dguparova I.A.*

**OPTIMIZATION OF CHOICE GLUCOMETERS IN THE REGIONAL MARKET**

**Summary.** The competitiveness estimation glucometers is spent, global priorities for glucometers are calculated, the list of the most competitive glucometers is made.

**Key words:** glucometers, competitiveness, analitic hierarchy process.

Андрианова Г.Н., Подоляк Т.Л., Боярский С.Н., Пастухова Т.П.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ABC И VEN АНАЛИЗА ЗАКУПАЕМЫХ И ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОТДЕЛЕНИИ ХИРУРГИИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, Екатеринбург, Россия;

Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия

**Резюме.** В настоящее время больницы сталкиваются с острой проблемой рационального использования бюджетных средств. Фармакоэкономика помогает решить эти проблемы. Для ЛПУ наиболее простым и информативным методом фармакоэкономики является ABC/VEN-анализ. Результаты анализа показали, что 49,03% всех лекарственных средств были жизненно-важными, 15,48% необходимыми, 35,48% второстепенными.

**Ключевые слова:** ABC/VEN-анализ, фармакоэкономика, раци-

ональное использование ЛС.

В настоящее время, как никогда, актуален вопрос стоимости лечения, правильного выбора лекарственного средства по принципу оптимального соотношения стоимость-эффективность и эффективности-безопасность. С государственной точки зрения, грамотное распределение денежных ресурсов может принести колоссальный экономический эффект. Важность и необходимость изучения и применения ме-

тодов фармакоэкономического анализа в практике здравоохранения уже осознаны во всем мире, потому что они не только повышают качество терапии и улучшают здоровье людей, но и снижают расходы на лечение больных при высокой результативности [1].

В современных условиях, когда отмечаются неблагоприятные тенденции в показателях общественного здоровья, а на рынке появляется множество препаратов не всегда надлежащего качества, проблема рационального использования бюджетных средств, выделенных на лекарственную помощь, приобретает особую актуальность и значимость. Для медицинской организации (МО) наиболее простым и информативным методом фармакоэкономики является метод функционального учета затрат – ABC/VEN-анализ [2].

**Цель исследования** – провести ABC и VEN-анализы закупаемых и используемых лекарственных препаратов в отделении хирургии новорожденных областной детской клинической больницы №1 г. Екатеринбурга.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе областной детской клинической больницы №1 г. Екатеринбург (ОДКБ №1). Для проведения анализа использовали требования-накладные отделения за 2009 г. В качестве метода исследования были выбраны частотный, ABC и VEN-анализы.

#### **Результаты исследования и их обсуждения**

В ходе ABC-анализа все лекарственные препараты по международным (МНН) наименованиям и расходный материал, закупленные за анализируемый период (2009 г.) для отделения хирургии новорожденных ОДКБ №1, были внесены в электронную программу («ABC-анализ») и сформированы в 3 группы «А», «В», «С».

Из 155 препаратов по МНН в группу «А» вошло 24 наименования, что составило 15,5%. При этом 21 наименование относится к лекарственным препаратам: в основном это антибактериальные препараты и растворы для парентерального питания. В группу «А» вошли также изделия медицинского назначения (ИМН): лейкопластырь, перчатки хирургические нестерильные, перчатки хирургические стерильные.

Группу «В» составило 31 наименование (20%), в основном это антибактериальные препараты. 6 позиций группы «В» приходится на ИМН.

В группу «С» вошло 100 наименований (64,5%), среди них антибиотики, противовирусные средства, анальгетики-антиперетики и др.

Результаты ABC/VEN-анализов показали, что 49,03% всех лекарственных средств, используемых в отделении хирургии новорожденных, были жизненно-важными, 15,48% необходимыми, 35,48% вто-

ростепенными. При этом в группу «А» (85% общих затрат) вошло 75% препаратов группы V, 0% группы E и 25% группы N. В группу «В» (10% общих затрат) вошло 45,2% препаратов группы V, 19,4% группы E и 35,4% группы N. Группу «С» (5% общих затрат) составили 44% препаратов группы V, 18% группы E и 38% группы N.

#### **Выводы**

Таким образом, можно было бы считать, что представленные данные ABC и VEN-анализа отражают весьма благоприятную картину использования лекарственных препаратов в отделении хирургии новорожденных, поскольку подавляющая часть расходов приходится на закупку жизненно-важных лекарственных средств. Однако, в результате проведенного нами анализа обнаружили, что часть расходного материала попадает в высокочрезмерную группу «А». Среди затратных ЛС (группа «А») присутствует тизоль, целесообразность его применения нуждается в обсуждении.

Таким образом, имеются определенные резервы для оптимизации лекарственной терапии в этом отделении.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Рациональное использование лекарств – инструмент фармацевтического менеджмента./Р.Даулбаева// Казахстанский фармацевтический вестник, 2000. – С.25-27.

2. Задача у всех ЛПУ одна – своевременное обеспечение стационарных больных лекарствами./ Т.Дмитрюк// Фармацевтический вестник, 2008. – С.36.

*Andrianova G.N., Podolyak T.L.,  
Boyarskiy S.N., Pastuhova T.P.*

## **RESULTS OF ABC/VEN- ANALYSIS IN BRANCH OF SURGERY OF NEWBORNS**

**Summary.** Nowadays hospitals are facing an acute problem of rational use of budgetary funds. Pharmacoeconomics helps to solve this problem. ABC/VEN – analysis is one of the most simple pharmacoeconomic methods for hospitals. In our research we used this method. All drugs for one department have been divided into three groups: «А», «В» and «С». Research has shown that 49,03 % of all drugs were vital, 15,48% - essential, 35,48% – non-essential.

**Key words:** ABC/VEN-analysis, pharmacoeconomics, rational prescription.

УДК.614.2:338.24]:615.12

*Горбатюк Т.В., Джупарова И.А.*

## **ОПТИМИЗАЦИЯ УПРАВЛЕНИЯ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ В РАМКАХ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА**

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Рассмотрен подход к оптимизации процессов управления аптечной организацией в рамках системы менеджмента качества. Дано обоснование применения процессного подхода в управлении аптеками в сравнении с функциональным подходом.

**Ключевые слова:** система менеджмента качества, аптечная организация.

В условиях современных рыночных отношений наблюдается преобразование структур и способов управления аптечными организациями в направлении максимизации эффективности и роста конкурентоспособности. Одним из инструментов успешного функционирования аптек в условиях напряженной конкурентной среды является внедрение системы менеджмента качества (СМК), которая позволяет оптимизировать работу организации и создать прозрачную структуру деятельности организации и ее сотрудников, качественную организацию работ.

Целью нашего исследования являлась разработка подхода к оптимизации процессов управления аптечной организацией в рамках СМК для повышения качества фармацевтической помощи. Исследование проводилось на базе 10 аптек аптечной сети г. Новосибирска. Изучаемые аптеки реализуют готовые лекарственные препараты, товары фармацевтического ассортимента, производственные функции не выполняют. В процессе исследования использовались методы контент-анализа, обобщения, наблюдения, экспертных оценок, логического анализа, системного подхода.

Исследование фармацевтической деятельности показало, что в на-

стоящее время в основе управления изучаемых аптечных организаций лежит функциональный подход, который использует иерархическую структуру управления, дает возможность эффективно использовать ресурсы, преимущественно в условиях плановой экономики. В рамках СМК в качестве способа управления организацией используется процессный подход. В основе управления деятельностью, ориентированной на процессы организации, лежит принцип регулирования последовательности выполняемых операций, что позволяет оптимизировать работу, дает возможность легко проследить весь цикл работ организации, а также позволяет руководителям определять и управлять ключевыми процессами и результатами деятельности аптечной организации.

При построении процессного управления нами осуществлялся выбор способа визуализации процессов. На основе сравнительного анализа существующих видов нотаций (IDEFO, IDEF3 (ALLFusion), VAD, eEPC (ARIS), кросс-функции (MS Visio) и др.), выделения их достоинств и недостатков при описании деятельности небольших предприятий: аптек с персоналом менее 50 человек, - нами выбрано кросс-функциональное представление бизнес-процессов. По нашему мнению, данный формат описания бизнес-процесса дает возможность детального описания хода выполнения процесса, наглядно представляя алгоритм его выполнения.

В исследуемых аптечных организациях были выделены и идентифицированы бизнес-процессы. Для обоснования выбора в качестве экспертов привлекались руководители аптечных организаций (15 экспертов при  $p=95\%$  и  $r=0,5$ , уровень аргументации 0,48). При

идентификации бизнес-процессов к основным процессам были отнесены: «Процесс приемки и хранения товара»; «Процесс реализации товара»; «Процесс закупки товара». К вспомогательным – процессы управления документацией, инфраструктурой, персоналом, средствами мониторинга измерения, записями, несоответствующей продукцией. Основные и вспомогательные процессы образуют единую систему функционирования аптечной организации, удовлетворяющей потребности посетителей аптеки в фармацевтической помощи и приносящей прибыль. Для представления взаимосвязи данных процессов и понимания входов и выходов процессов, последовательности их осуществления в работе составлены и проанализированы схемы основных процессов, осуществляемых в аптечных организациях, определены входы и выходы процессов, потребители и потоки информации.

Основные процессы в аптечных организациях были представлены совокупностью процедур. Описание их содержания и осуществление регламентации позволило формализовать существующую систему управления аптечных организаций. Применительно к выбранным аптечным организациям разработаны пошаговые регламенты процессов с указанием конкретных действий сотрудников. Описание и регламентация процессов позволяют увидеть направления, по которым они могут быть улучшены: устранение дублирования функций сотрудниками; более быстрое обучение новых сотрудников; выполнение дальнейших работ по разработке показателей эффективности процессов - KPI (Key Performance Indicators); использование информационных технологий, позволяющих оптимизировать во времени сам процесс проектирования бизнес-процессов и др.

На основе выполненных исследований предложены изменения в

системе управления аптечных организаций, даны рекомендации по повышению эффективности их работы и переходу на новый, более качественный уровень управления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Елиферов В.Г. Стандарт ИСО 9001:2000 и процессный подход / В.Г. Елиферов // Все о качестве. - 2004. - №1(28). - 19-31.
2. Неволлина Е.В. Моделирование системы менеджмента качества (СМК) для аптечной организации / Е.В.Неволина, И.В.Косова - в сб. материалов научно-практической конференции Человек и лекарство 2009.
3. Устинова Л.В., Логунова Л.Н. Опыт внедрения управления процессами на аптечном предприятии. 2008. URL: [http://www.apteka91.ru/rus/news/farm\\_soob/opit/](http://www.apteka91.ru/rus/news/farm_soob/opit/) (дата обращения 04.05.2011)

### *Gorbatyuk T.V., Dzhuparova I.A.* **OPTIMIZATION OF MANAGEMENT PHARMACY ORGANIZATION WITHIN THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM**

**Summary.** The approach to optimization of managerial processes by the pharmacy organization within the limits of quality management system is considered. The substantiation of the application process approach in the management of pharmacies, compared with functional approach.

**Key words:** quality management system, pharmacy organization.

УДК 614.27

## *Желткевич О.В., Желткевич С.Н.* **ПРОБЛЕМЫ ВЫПИСЫВАНИЯ И ОТПУСКА РЕЦЕПТУРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

ГОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Ярославль, Россия

**Резюме.** Существующая в настоящее время система рецептурного отпуска лекарственных препаратов несовершенна. Требования действующего законодательства не выполняются всеми участниками системы здравоохранения. Для решения проблем рецептурного отпуска необходимы комплексные и хорошо продуманные меры.

**Ключевые слова:** проблемы, рецептурные лекарственные препараты, отпуск.

За время становления рыночных отношений в Российской Федерации было утеряно деление лекарственных препаратов (ЛП) на безрецептурные и отпускаемые по рецепту врача, закрепленное законодательно.

Согласно данным профессора Р.И. Ягудиной [1,2], каждый четвертый пациент в России (23,3% опрошенных из 68 городов) обращается за консультацией по назначению лекарственного препарата (ЛП) непосредственно в аптеку, минуя врача, и 68,5% респондентов приобретают в аптеке рецептурные препараты без рецепта. При этом никто не подсчитывал ущерба, нанесенного здоровью населения от неконтролируемой продажи рецептурных лекарственных препаратов (РЛП).

**Целью исследования** стало изучение проблем выписывания и отпуска РЛП в Ярославской области. В ходе анализа использовали следующие методы: наблюдения, социологического исследования в форме анкетирования фармацевтических работников и врачей.

В ходе исследования было обработано 2800 запросов на отпуск РЛП. Из них отпуск по правильно оформленным рецептам составил всего 15%. Чаще всего (41%) препарат приобретался по вторичной упаковке; в 20% случаев врач выписывал РЛП на обычной листке бумаги; в 15% – запрашивался устно. В 9% обращений ЛП отпускался по листку бумаги со штампом ЛПУ и подписью врача.

По результатам опроса фармацевтических работников, в выписанных рецептах наиболее часто встречались следующие ошибки врачей (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что наиболее частой ошибкой при выписывании рецептов является заполнение не всех реквизитов рецептурного бланка. Также достаточно часто встречаются такие ошибки, как отсутствие печатей, несоответствие прописи бланку и неправильно выписанное наименование ЛП. Из приведенных данных видно, что в большом числе случаев РЛП либо не выписывается врачами, либо выписывается с нарушением требований законодательства.

Для выявления причин сложившейся ситуации был проведен опрос 98 врачей медицинских организаций Ярославской области. 89%

опрошенных составили врачи-терапевты.

Основной причиной «невывисывания» рецептов 56% назвали недостаток времени. По литературным данным [3] на одного больного врачу отводится 10–15 минут, из них на оформление медицинской документации тратится до 60–70% времени, за оставшиеся 3–5 минут врач должен осмотреть больного, поставить диагноз, назначить лечение и выписать рецепт.

Таблица 1

Структура врачебных ошибок при выписывании РЛП

№ п/п	Ошибки при выписывании рецептов	Уд. вес, %
1	Заполнение не всех реквизитов рецептурного бланка	56,4
2	Отсутствие печатей, либо несоответствие их бланку	35,9
3	Неправильно выписано наименование ЛП, либо выписано на русском языке	35,9
4	Неправильно указана дозировка РЛП	29,9
5	Несоответствие рецептурного бланка выписанному РЛП	13,7
6	На одном бланке выписано большее количество РЛП, чем разрешено	9,4

В результате исследования установили, что 44% врачей вообще не считают необходимым выписывать рецепты, так как рецептурный отпуск, по их мнению, совершенно не контролируется.

В числе основных трудностей при выписывании рецептов были названы: незнание дозировок препаратов (33%), затруднения в латинских названиях препаратов (22%).

Большее половины врачей (56%) лояльно относятся к бесконтрольному отпуску РЛП, 44% – нетерпимо. При этом с последствиями самолечения часто сталкиваются 56% опрошенных.

Нетерпимое отношение к бесконтрольному отпуску РЛП врачи объясняют опасностью затягивания лечения, возникновением аллергии, других побочных реакций (по 56%), неэффективностью лечения (44%).

Для пресечения неконтролируемого самолечения среди населения и соблюдения требований законодательства сотрудники аптек в подобных случаях не должны отпускать ЛП. Однако исследование показало, что только 18,8% работников аптек при отсутствии рецепта направляют покупателя к врачу, не отпускают ЛП. Большинство фармацевтических специалистов (76,1%) отпускают РЛП, предупреждая, что при последующем обращении обязательно должен быть рецепт.

Без всякого возражения РЛП отпускают 27,5% респондентов, никаких мер при этом не принимая; 2,6% опрошенных созваниваются с врачом.

Приведенные факты подтверждают, что проблема рецептурного отпуска масштабна и должна привлекать к себе больше внимания. Требования действующего законодательства не выполняются всеми участниками системы здравоохранения. Для решения данных проблем необходимы комплексные и хорошо продуманные меры.

По нашему мнению, такая система мер должна включать:

На уровне медицинских учреждений – организация работы по выписыванию рецептов, усиление мер ответственности за назначение и надлежащее оформление рецептурных бланков; разработка краткого справочника для врачей с указанием латинского названия и дозировки ЛП.

На уровне аптечных организаций: усиление мер контроля за выполнением законодательно установленных правил отпуска РЛП, повышение профессионального уровня фармацевтических работников, усиление информационного взаимодействия с медицинскими организациями.

На уровне образовательных учреждений: разработка и проведение циклов тематического усовершенствования по правилам назначения и выписывания РЛП - для врачей; по правилам отпуска РЛП, мерам ответственности и вопросам консультирования – для фармацевтических работников.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ягудина Р.И. Что делить врачу и фармацевту? [Текст] / Р.И. Ягудина // Новая Аптека. Эффективное управление. – 2009. – № 4. – С. 52-53.

2. Ягудина Р.И. Что посоветует провизор пациенту? [Текст] / Р.И.

Ягудина // Новая Аптека. Эффективное управление. – 2008. – № 5. – С. 40-41.

3. Бахарева, Т.Н. Из-за недостатка времени врач не выписывает рецепты [Текст] / Т.Н. Бахарева // Московские аптеки. – 2008. – № 6 (172). – С. 12.

*Zheltkevich O.V., Lavrentjeva L.I., Zheltkevich S.N.*

## PROBLEMS OF PRESCRIBED MEDICINE REALIZATION

**Summary.** Most of medical and pharmaceutical specialists don't think that a prescription is a very important regulator in the health care system. To estimate the results of prescription turnover in Yaroslavl we made a research. We processed 2800 requests for prescribed medicine realization, using the observation method. Only 15% of all prescriptions were written right. In 29% the realized prescriptions were written not on a special form but a simple paper. In 41% the medicine were bought when a patient showed a package of a used medicine. In 15% a patient simply asked for a medicine. Only 19% of all pharmacists send a patient without a prescriptions to a doctor and don't sell any medicine. According to 56% doctors inquiry, the main reason why they don't write a prescription is lack of time. 44% of doctors don't think that it is necessary to write prescriptions at all, because prescribed medicine realization is not controlled.

All these results show us that the system of prescribed medicine realization is far from perfection. The demands of the existing legislation are not carried out by all the participants of the health care system. To solve this problem, complex and thoroughly thought out activities are necessary.

**Key words:** problems, prescribed, medicine, realization

УДК 616:24–008.24:615.12

### *Карбинцева Н.О., Бойко М.П., Клепикова С.Ю., Лебедева Т.А., Голубева И.А.* **АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Приведены данные анализа структуры врачебных назначений при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии на стационарном этапе, выявлена структура ассортимента лекарственных средств и их соответствие международным рекомендациями и отечественным нормативным документам.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, ассортимент, хроническая обструктивная болезнь легких.

#### Актуальность

В настоящее время заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) очень высокая и имеет тенденцию к росту. По данным исследования, опубликованного Всемирным банком и Всемирной организацией здравоохранения, к 2020 г. это заболевание выйдет на пятое место по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе. Особое внимание привлекают ХОБЛ, развитие которых связано с воздействием вредных производственных факторов. Решение вопросов оказания фармацевтической помощи этим больным является в настоящее время чрезвычайно актуальным.

В связи с этим целью нашего исследования явилось исследование ассортимента лекарственных средств (ЛС), назначаемых больным ХОБЛ профессиональной этиологии на стационарном этапе.

#### Материалы и методы

Объектом исследования явились 203 истории болезни за 2008–2010 г., отобранные методом свободной выборки на базе МУЗ ГКБ №2 г. Новосибирска. В работе использовались методы системного, логического, фармакоэкономического и статистического анализа.

#### Результаты

По результатам анализа анкет было установлено, что пациенты с ХОБЛ профессиональной этиологии составили 14,8% от общего числа больных ХОБЛ в клинике за указанный период. Из них мужчины составили 51,6%, средний возраст которых  $58,8 \pm 3,2$  года, средний возраст женщин –  $55,2 \pm 4,7$ . Сопутствующие заболевания имели 68,8 % мужчин и 60% женщин. При этом II стадию имеют 93,7% мужчин и 60% женщин, III стадию 6,3% мужчин и 13,3% женщин, I стадию имели только женщины (26,7%), пациентов с IV стадией не наблюдалось. Средний срок госпитализации у всех групп пациентов в среднем составил  $13,81 \pm 0,4$  дня.

Анализ структуры врачебных назначений показал, что в 97,2% слу-

чаев назначались лекарственные препараты, а в 2,8% случаев - медицинские процедуры. В среднем за период лечения одного больного с общей этиологией назначали  $6,8 \pm 3,2$  лекарственных средства (ЛС), с профессиональной этиологией –  $5,5 \pm 2,6$  ЛС. При этом минимальное количество составлял один препарат, максимальное – 19.

Всего больным ХОБЛ с профессиональной этиологией было назначено 33 ЛС по международным непатентованным наименованиям из 12 фармакотерапевтических групп, что соответствовало 52 торговым наименованиям ЛС.

Результаты частотного анализа показали, что средства, влияющие на органы дыхания, составляют 39,4% всех врачебных назначений, в том числе противоастматические – 59%, муколитики – 41%. При этом ЛС этой группы назначались всем больным. Сердечно-сосудистые средства составили 19,3% всех назначений ЛС и были назначены 58,1% больных. Гормональные и средства, влияющие на эндокринную систему, в общей структуре назначений составили 13,6% (38,7% больных), средства для лечения инфекционных заболеваний – 10,3% (61,3% больных), растворы, электролиты, средства коррекции кислотно-щелочного равновесия, средства питания – 7,1% назначений (29% больных).

Результаты исследования соответствия назначаемых препаратов списку GOLD, стандарту лечения ХОБЛ и протоколу ведения больного ХОБЛ (V/N анализ) свидетельствуют, что 44,44% ЛС относятся к группе V по всем спискам; 27,8% назначаемых ЛС присутствуют только в протоколе (NNV); 11,1% ЛС отсутствуют в программе GOLD, но имеются в стандарте и протоколе (NVV); 16,5% ЛС присутствуют в GOLD, из них 5,5% представлены в протоколе и отсутствуют в стандарте (VNV), 5,5% имеются в стандарте и отсутствуют в протоколе (VNN), 5,5% отсутствуют в протоколе и в стандарте (VNN). Установлено, что присутствуют в протоколе и отсутствуют в рекомендациях GOLD преимущественно препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Отхаркивающие препараты амброксол и ацетилцистеин присутствуют только в отечественных документах. Отсутствует в протоколе цефтриаксон.

Анализ назначаемых лекарственных препаратов по лекарственным формам показал, что таблетированные средства назначаются в 52% случаев, инъекционные – в 30%, ингаляционные – в 9%. Исследование назначаемого ассортимента ЛС по странам-производителям показало, что 59% препаратов являются импортными и 41% – отече-

ственными.

#### Заключение

Результаты исследований позволили нам установить портрет пациента – больного ХОБЛ профессиональной этиологии на стационарном этапе лекарственного назначения; выявить структуру назначаемого ассортимента ЛС по фармакотерапевтическим группам, стране происхождения, лекарственным формам; определить структуру назначений ЛС; выявить соответствие назначаемых ЛС международным рекомендациям и отечественным нормативным документам. Полученные результаты необходимы в дальнейшем для использования в качестве информационной основы для разработки программы оптимизации лекарственного обеспечения этой категории больных.

Karabintseva N.O., Boyko M.P. Klepikova S.Y.,  
Lebedeva T.A., Golubeva I.A.

## ANALYSIS OF MEDICINAL MAINTENANCE OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PROFESSIONAL ETIOLOGY

**Summary.** The data on the analysis of the structure of medical appointments in chronic obstructive pulmonary disease patients occupational etiology at the stationary stage, revealed the structure of drugs and their compliance with international recommendations and national regulatory documents.

**Key words:** medicines, assortment, chronic obstructive pulmonary disease.

УДК 615.036.2

Каракулова Е.В., Каракулов А.В., Зенкова Ж.Н.

## АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ НАЗНАЧЕНИЙ ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОЭФФИЦИЕНТА СТРУКТУРНЫХ СДВИГОВ К. ГАТЕВА

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия;

Томский государственный университет, г. Томск, Россия

**Резюме.** Исследовано с использованием коэффициента структурных сдвигов изменение структуры назначений лекарственных средств больным бронхиальной астмой в рамках программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами в Томской области за период 2005–2009 гг. Показано, что произошло постепенное улучшение структуры назначений лекарственных средств.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, назначение лекарственных средств.

В России, как и в других странах мира, одним из ключевых и затратных элементов системы здравоохранения является лекарственное обеспечение. В настоящее время по распространенности, тяжести течения, сложности терапии и затратам одно из ведущих мест среди других хронических заболеваний занимает бронхиальная астма (БА), на терапию которой, независимо от страны и региона, расходуются значительные материальные средства [4]. Существенного прогресса по снижению глобального бремени астмы достигли в тех регионах, где стали внедрять положения международного консенсуса по БА (GINA) [1]. Примером могут служить Финляндия, Дания и ряд других стран, где больные БА являются преимущественно амбулаторными пациентами. В ряде исследований показано, что в нашей стране значительна дистанция между положениями GINA и реальной клинической практикой [2]. Поскольку многие больные БА включены в программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС), нам представлялось важным оценить изменения в назначении лекарственных средств в рамках реализации данной программы в Томской области. Анализ структуры назначений препаратов больным БА за период 2005 – 2009 гг. проводился с помощью коэффициента структурных сдвигов К.Гатева. Для оценки структуры совокупности во времени используют различные обобщающие показатели структурных сдвигов, в том числе – коэффициент К. Гатева. Интегральный коэффициент К. Гатева рассчитывается по формуле:

$$K_{\Gamma} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k (d_1 - d_0)^2}{\sum_{i=1}^k d_1^2 + \sum_{i=1}^k d_0^2}}$$

где k – число выделяемых элементов (групп) в совокупности;  $d_1$ ,  $d_0$  – удельные веса отдельных элементов совокупности в отчетном и базисном периодах. Коэффициент К. Гатева изменяется в пределах от 0 до 1, чем ближе к 1, тем сильнее изменения структуры [3]. Проведенный анализ показал, что за период реализации программы ОНЛС отмечается ряд позитивных изменений в структуре назначения противоастматических лекарственных средств (табл. 1). Так, существенно уменьшилось назначение системных глюкокортикоидов, теофиллина, кетотифена и кромоглициевой кислоты. К 2007 г. прекратилось назначение аминофиллина, а также салметерола и флутиказона в виде монотерапии. В качестве достижения программы ОНЛС следует отметить увеличение доли назначений высокоэффективных современных комбинированных противоастматических препаратов – серетиды и симбикорта, и заметное снижение доли назначений симптоматиче-

ских средств. Анализ структурных сдвигов показал, что между последовательно идущими годами существенных изменений в структуре назначений препаратов нет. Коэффициент К. Гатева составил 0,1287; 0,2314; 0,1086; 0,1034 соответственно. Различия наблюдались лишь между 2005 и 2009 гг. Коэффициент К. Гатева составил 0,4363.

Таблица 1

Изменение структуры назначений противоастматических лекарственных средств в процессе реализации программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами в Томской области

МНН	Доля в назначении				
	2005 г., %	2006 г., %	2007 г., %	2008 г., %	2009 г., %
Аминофиллин	2,58	2,66	0,48	0	0
Беклометазон	10,41	9,05	10,53	12,29	11,75
Будесонид	3,74	2,07	1,47	1,38	1,00
Будесонид+Формотерол	1,21	2,53	4,94	9,31	10,95
Дексаметазон	0,60	0,44	0,01	0,01	0,03
Ипратропия бромид	3,71	3,38	3,65	4,01	3,41
Ипратропиябромид+Фенотерол	11,10	10,48	15,13	15,07	16,69
Кетотифен	1,18	0,84	0,36	0	0,01
Кромоглициевая кислота	0,52	0,54	0,29	0,29	0,04
Метилпреднизолон	0,02	0,02	0,05	0,12	0,18
Преднизолон	5,69	4,31	1,13	1,08	0,76
Салметерол	0,21	0,37	0	0	0
Салметерол+Флутиказон	7,43	12,02	19,26	18,21	20,71
Сальбутамол	17,09	15,64	14,42	13,94	10,16
Теофиллин	2,29	2,70	1,25	0,37	0,20
Тиотропия бромид	0,26	1,40	3,72	2,99	4,07
Триамцинолон	3,38	3,25	1,23	0,96	0,54
Фенотерол	22,04	21,12	19,46	16,99	16,26
Флутиказон	5,39	4,40	0	0	0
Формотерол	1,16	2,81	2,63	2,96	3,23
Общий итог	100	100	100	100	100

Таким образом, показано, что, в ходе реализации программы ОНЛС имело место постепенное, но устойчивое улучшение структуры назначений противоастматических лекарственных средств.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Издательский дом «Атмосфера», 2007. – 104 с.

2. Ленская Л. Г. Менеджмент бронхиальной астмы в Томской области / Л. Г. Ленская, Л. М. Огородова, М. В. Малаховская. – Томск : Печатная мануфактура, 2004. – 154 с.

3. Статистика: учеб. для вузов / И.И. Елисеева [и др.]; под ред. И.И. Елисеевой. – М.: КНОРУС, 2006. – 552 с.

4. The costs of asthma / P. J. Barnes, B. Jonsson, J. B. Klim // Eur. Respir. J. – 1996. – V. 9. – P. 636–642.

*Karakulova E.V., karakulov A.V., Zenkova Z.N.*  
**ANALYSIS OF APPOINTMENTS ASTHMA  
DRUGS USING FACTOR  
STRUCTURAL SHIFTS K. GATEV**

**Summary.** Restructuring of prescribing patients with asthma at a rate of structural change has been investigated in the program of providing essential drugs in the Tomsk region for the period 2005–2009. It was shown a gradual improvement in the structure of drug administration.

**Key words:** asthma, use of medicines.

УДК 615.1

*Кирицина И.А., Солонинина А.В.*

## **О РОЛИ АПТЕКИ В МОНИТОРИНГЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрави, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Изложены существующие проблемы регламентации мониторинга безопасности лекарственных препаратов, обоснована роль аптеки в мониторинге безопасности ЛП, предотвращении нежелательных последствий от применения лекарств и обеспечении информированности населения о грамотном применении лекарственных препаратов с позиций их эффективности и безопасности для потребителя.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, мониторинг безопасности, аптека.

Современные лекарственные препараты (ЛП) способны избавить пациентов от множества серьезных заболеваний, облегчить состояние больного и улучшить качество жизни пациента. Однако применение большей части лекарственных препаратов может быть сопряжено с риском для здоровья, а иногда и жизни пациента. По данным специалистов ВОЗ, во многих странах мира неблагоприятные реакции от применения лекарственных препаратов входят в число десяти ведущих причин смерти населения. Считается, что 2–3% в общей популяции людей страдают от побочных эффектов лекарств [1], причем дети, беременные женщины и пожилые пациенты являются теми группами населения, которые наиболее часто страдают от лекарственных осложнений. Побочные эффекты лекарств, указанные в инструкциях по медицинскому применению ЛП, в основном выявляются в результате клинических испытаний. Однако существующие в большинстве стран правила проведения клинических испытаний имеют ряд ограничений по числу больных и по срокам применения лекарственного средства, что не позволяет выявить все возможные побочные эффекты лекарственной терапии у разных групп населения на данном этапе обращения ЛП. По данным Правительственного агентства Министерства здравоохранения и социальных услуг США FDA (Food and Drug Administration), почти половина ЛС, внедряемых в клиническую практику, имеют серьезные побочные эффекты, которые выявляются лишь на стадии их широкого применения [2]. В этой связи чрезвычайно важен непрерывный процесс изучения свойств препаратов после их регистрации и выхода на рынок, реализация которого в большинстве развитых стран осуществляется путем формирования национальной системы мониторинга безопасности ЛП.

В России работа по созданию системы мониторинга безопасности ЛП, или Фрмконадзор, начата Росздравнадзором еще в 2008 году. С 2009 г. в структуре Росздравнадзора начал функционировать отдел мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции, в компетенцию которого входит организация и координация мероприятий, направленных на выявление новых, ранее неизвестных нежелательных реакций ЛП, внесение изменений в действующие инструкции по применению, сбор и анализ информации о развитии побочных реакций при использовании лекарственных средств, а также формирование объективной информации для всех субъектов обращения ЛП.

Порядок осуществления мониторинга безопасности ЛП регламентируется рядом нормативных правовых документов. Так, ФЗ от 12 апреля 2010г. №61-ФЗ «Об обращении ЛС» предусматривает осуществление мониторинга безопасности на всех этапах жизненного цикла ЛП и обязывает всех субъектов обращения ЛП сообщать в установленном порядке обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению ЛП, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении ЛП, об особенностях взаимодействия ЛП с другими ЛП, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении ЛП.

Однако изучение фактического состояния организации фармаконадзора показывает, что в настоящее время в процедуре мониторинга

безопасности ЛП в той или иной степени участвуют лишь производители лекарств и специалисты медицинских организаций. Как правило, мониторинг безопасности ограничивается ЛП, применяемыми в стационарной практике, либо при амбулаторном лечении, но лишь в отношении ЛП, назначенных врачом. При этом из системы мониторинга выпадают ЛП, которые можно приобретать без рецепта (это более 6 000 номенклатурных позиций ЛП). К тому же методические рекомендации по взаимодействию участников системы фармаконадзора (разработанные Росздравнадзором в 2009 г) не предполагают участие аптечных организаций при выявлении и работе со спонтанными сообщениями о нежелательных реакциях ЛП. Анализ существующей ситуации мониторинга безопасности ЛП также не позволяет констатировать соблюдение требований Федерального закона, т.к. проведенное нами изучение потребительского поведения при приобретении и использовании ЛП показывает, что более 60% покупателей чаще приобретают ЛП без назначения врача, при этом каждый седьмой покупатель отмечает, что хотя бы однажды испытывал нежелательные реакции, связанные с применением лекарств.

Еще один аспект, на котором необходимо остановить внимание в контексте обозначенной проблемы – это сигналы покупателей об отсутствии ожидаемого эффекта ЛП при его применении. Анализ показывает, что зачастую при выборе ЛП потребители отдают предпочтение конкретному производителю, мотивируя тем, что аналогичный ЛП другого производителя «не помогает» либо «имеет более выраженные побочные эффекты». По нашему мнению, такие случаи также должны быть объектом мониторинга безопасности ЛП.

Практический опыт фармацевтической деятельности подтверждает, что при возникновении проблем, связанных с применением ЛП, потребители чаще всего обращаются в аптеку, как наиболее доступное звено системы здравоохранения, что обуславливает необходимость активного участия аптечных организаций в выявлении, сборе и анализе нежелательных реакций ЛС. Таким образом, аптека, являясь связующим звеном между производителем, врачом и потребителем лекарств, должна выполнять ведущую роль в мониторинге безопасности ЛП, предотвращении нежелательных последствий от применения лекарств и обеспечении информированности населения о грамотном применении лекарств с позиций их эффективности и безопасности для потребителя.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Овчинникова Е.А. Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования /Е.А. Овчинникова //Электронный ресурс] Электронные текстовые данные. Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru/articles/article.aspx?articleid=2925>

2. Хаджиев А.К. Актуальные проблемы безопасности лекарственной терапии. Terra medica.2008 № 4 (54).

*Kirschina I.A., Soloninina A.V.*  
**THE ROLE OF PHARMACIES IN MONITORING  
DRUG SAFETY**

**Summary.** Regulation sets out the existing problems of monitoring drug safety, unsubstantiated role in monitoring the safety of pharmacy LP, prevention of undesirable consequences from the use of medicines and ensuring public awareness of the competent application of drugs in terms of their efficacy and safety for the consumer.

**Key words:** drugs, safety monitoring, pharmacy

## РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ИЗУЧЕНИЯ АССОРТИМЕНТА АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

ГОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Ярославль, Россия

**Резюме.** Предложенный алгоритм изучения ассортимента аптечных организаций включает анализ внешней среды, разработку системы маркетинговых исследований ассортимента, анализ ассортимента аптечных организаций, изучение сложившейся ситуации в области формирования аптечного ассортимента, а также анализ результатов и разработка предложений по оптимизации аптечного ассортимента для повышения доступности фармацевтической помощи населению.

**Ключевые слова:** ассортимент, аптечная организация, фармацевтическая помощь.

Необходимым условием обеспечения доступности фармацевтической помощи является постоянное наличие в аптеках достаточного ресурса лекарственных препаратов (ЛП) [1]. В связи с этим, необходима разработка методики оценки существующего ассортимента аптечных организаций на региональном уровне.

**Целью исследования** явилась разработка алгоритма комплексной оценки деятельности аптечных организаций по формированию ассортимента для повышения доступности фармацевтической помощи населению на региональном уровне.

Предложенный алгоритм включает в себя пять этапов исследования.

I этап состоит из анализа состояния внешней среды, оказывающей существенное влияние на формирование ассортимента товаров в аптечных организациях на региональном уровне. В качестве факторов внешней среды изучаются демографическая, социально-экономическая и экологическая ситуация в Ярославской области; состояние санитарно-эпидемиологической и медицинской помощи населению; инфраструктура розничного и оптового фармацевтического рынка региона.

II этап предусматривает разработку системы маркетинговых исследований аптечного ассортимента, включающих в себя:

а) Исследование рынка ассортиментных групп товаров аптечного ассортимента в денежном выражении и в единицах продукции.

б) Исследование рынка ЛП:  
 - анализ показателей ассортимента ЛП;  
 - анализ лекарственных форм ЛП;  
 - исследование рынка фармакотерапевтических классов ЛП;  
 - соотношение рецептурных и безрецептурных ЛП;  
 - анализ цен на ЛП;  
 - структура производителей ЛП;  
 - сравнительный анализ рынка ЛП Ярославской области с данными по России.

в) Исследование ассортимента отдельных групп товаров, разрешенных, наряду с ЛП, к реализации в аптечных организациях.

На данном этапе проводится выбор базы исследования и источника информации, сбор и обработка информации, выбор классификации для последующего анализа, создание базы данных, анализ аптечного рынка с помощью созданной базы данных.

III этап заключается в оценке аптечного ассортимента посредством

социологического опроса промежуточных и конечных потребителей товаров аптечного ассортимента (населения и врачей) по следующим показателям: установление предпочтений при выборе аптечных товаров; выявление неудовлетворенных потребностей посетителей аптечных организаций, оценка степени удовлетворенности представленным в аптеках ассортиментом товаров.

IV этап предусматривает оценку деятельности руководителей аптечных организаций по формированию аптечного ассортимента. На основе анкетирования устанавливается: уровень их знаний и использование на практике методов анализа и планирования ассортимента; показатели, используемые при планировании ассортимента; влияние различных факторов на формирование ассортимента, формы сотрудничества с врачами, проблемы при формировании ассортимента. Методом наблюдения выявляется частота и структура отказов на требующие посетителям ЛП.

V (заключительный) этап включает анализ результатов и разработку предложений по оптимизации аптечного ассортимента с целью повышения доступности фармацевтической помощи населению.

Использование предложенного алгоритма позволит получить достоверные результаты, на основании которых можно сделать выводы о закономерностях, тенденциях и особенностях развития регионального фармацевтического рынка и предложить направления совершенствования деятельности аптечных организаций по формированию ассортимента товаров для повышения доступности фармацевтической помощи населению.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Музыра, Ю.А. Инструменты оценки территориальной доступности фармацевтической помощи населению [Текст] / Ю.А. Музыра // Вестник Российского университета дружбы народов.- 2007.- № 7.- С.154-160.

*Kulikova O.A., Zheltkevich O.V.*

## WORKING OUT OF ALGORITHM TO STUDYING OF ASSORTMENT OF THE DRUGSTORES FOR INCREASE OF AVAILABILITY OF THE PHARMACEUTICAL CARE

**Summary.** The algorithm of studying of assortment of the drugstores includes the environment analysis, system engineering of marketing researches of assortment, analysis of assortment of the drugstores, situation studying in sphere of formation of assortment, the analysis of results and working out of offers on optimization of assortment for increase of availability of the pharmaceutical care.

**Key words:** assortment, drugstore, pharmaceutical care

## СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕШЕНИЙ, ПРИНИМАЕМЫХ РУКОВОДИТЕЛЯМИ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗАГоловок

ГОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Ярославль, Россия

**Резюме.** Социологическое исследование выявило ряд общих особенностей в управленческой деятельности руководителей аптечных организаций: направленность на решение проблем преимущественно оперативного характера, недостаток всех видов ресурсов для решения проблем, низкий уровень обратной связи и недостаточное участие сотрудников в разработке управленческих решений, недостаток информации и специальных знаний для принятия управленческих решений, что приводит к возникновению ошибок. Большинство опрошенных применяют традиционные упрощенные методы принятия решений, основанные на опыте и фактах. Во многом указанные недостатки обусловлены отсутствием целенаправленной работы по организации эффективного процесса принятия решений. Руководителям аптечных организаций требуется совершенствование своего

профессионального уровня и знаний в области принятия управленческих решений.

**Ключевые слова:** управленческие решения, аптечные организации, исследование.

На современном этапе перед руководителями аптечных организаций стоит большое количество разнообразных проблем, которые определяют актуальность принимаемых решений. Исследование процессов принятия управленческих решений (УР) является одним из важнейших мероприятий, позволяющих на основе полученных результатов более рационально организовать управленческую деятельность руководящего звена и более эффективно решать возникающие проблемы.

В связи с этим, целью нашего исследования стало изучение особенностей и недостатков в процессе разработки и принятия УР в аптечных организациях, позволяющее достоверно выявить основные причины допусаемых ошибок при их разработке и принятии. Исследование проводили с помощью социологического метода. Сбор необходимой информации осуществляли с помощью специальной разработанной нами анкеты. В опросе приняли участие 92 руководителя различного уровня: директора, заведующие аптечных организаций различных форм собственности и их заместители.

В результате исследования принимаемых руководителями УР установлено, что большинству из них приходится заниматься преимущественно решением оперативных проблем и задач, не уделяя достаточно внимания стратегическим задачам, т.е. решения вырабатываются в основном по мере возникновения проблем и носят текущий характер.

Наиболее важными причинами, вызывающими возникновение проблем в современных аптечных организациях и необходимость выработки рациональных УР, были названы: высокий уровень конкуренции на современном фармацевтическом рынке (60,6%), низкий уровень оплаты труда (36,8%), недостаточный уровень профессиональных знаний и компетентность персонала (21,1%). Для разрешения данных проблем опрошенным руководителям не хватает финансовых (42,1%), кадровых (34,2%) и временных (31,6%) ресурсов.

В затруднительных ситуациях при принятии УР опрошенные руководствуются в основном советами вышестоящего руководства (84,2%), в меньшей степени – сотрудников организации (60,5%) и деловых партнеров (28,9%).

Процесс окончательного выбора оптимального решения зачастую вызывает у опрошенных руководителей трудности, которые обусловлены следующими причинами: низким уровнем обратной связи (37,2%), сложностью реализации принятого решения (36,8%), а также большими затратами времени на его разработку и реализацию (26,3%). В конечном счете это может отражаться на деятельности всех звеньев организации и приводит к принятию необдуманных и неэффективных решений.

По данным опроса, 76,3% руководителей указали на невозможность полностью выполнять свои обязанности. В результате за последние три года 65,8% опрошенных в принятии УР допускали те или иные ошибки, 31,6% – затруднились ответить на данный вопрос. Основными причинами ошибок в принятых решениях были названы – отсутствие необходимой информации (60,5%), недостаток специальных знаний (31,6%), недооценка факторов внешней среды (26,3%).

Наиболее сложными этапами в принятии УР, по результатам опроса, явились: выбор из множества альтернативного варианта решения (36,8%); выработка различных вариантов (29,7%), сбор исчерпывающей и объективной информации (28,9%), корректировка решения в ходе его реализации (21,1%).

В этом контексте наиболее интересной проблемой являются мето-

ды, применяемые руководителями аптечных организаций в процессе выработки и принятии УР. По данным нашего исследования, в большинстве случаев принимаемые решения базируются на имеющемся опыте (76,3%). Меньшая часть респондентов используют факты (65,8%) и научные знания (55,3%), необходимые для управления различными функциями, в том числе для управления финансами, оперативного управления организацией в целом, стратегического планирования, управления персоналом. Практически все опрошенные (94,7%) считают необходимым эффективное повышение уровня своих знаний.

В ходе проведения исследований выявлено, что основными причинами, снижающими качество выполнения решений являются: изменение внешней ситуации (73,7%), порождающее неопределенность и формирование рисков, неумение сотрудников работать в команде (26,3%), а также нерациональное использование выделенных ресурсов (15,8%).

Степень риска и неопределенности, в которой работают аптечные организации, в основном отметили как среднюю (73,7%).

Следовательно, исследование выявило существование ряда общих недостатков, присущих управленческой деятельности руководителей аптечных организаций. В исследуемых организациях решения вырабатываются по мере возникновения проблем и носят в основном оперативный характер, недостаточно внимания уделяется решению проблем стратегического характера. На качестве принимаемых решений существенно сказывается отсутствие соответствующей информационной проработки, в частности, не всегда учитываются важнейшие факторы конкурентной среды. Полученные данные позволили заключить, что основная масса руководителей мало знакома с современными методами выработки решений. Во многом данные недостатки обусловлены отсутствием целенаправленной работы, связанной с организацией эффективного процесса принятия УР. В этой связи руководителям для повышения эффективности управленческой работы требуется совершенствование как своего профессионального уровня, так и знаний в области принятия УР.

*Lavrentjeva L.I.*

## SOCIAL RESEARCH OF DECISIONS THAT ARE TAKEN, BY HEAD MANAGERS OF CHEMIST'S ORGANIZATIONS

**Summary.** All chief managers of chemist's organization have some general shortcomings. It happens because they don't carry out purposeful work for organizing a process of taking any administrative decisions. To increase the effectiveness of their work the leaders have to develop their professional level and knowledge in the field of taking any administrative decisions.

**Key words:** administrative decisions, chemist's organizations, research.

УДК 615.03:614.27

*Павлов А.А. Андрианова Г.Н.*

## АНАЛИЗ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ПРИМЕРЕ ГОРОДА ЕКАТЕРИНБУРГА

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** В Российской Федерации больные сахарным диабетом (СД) имеют право на обеспечение лекарственными препаратами инсулина на льготных основаниях. В статье проведен анализ основных показателей потребления лекарственных препаратов инсулина больными СД в системе ОНЛС за период 2008–2010 гг. При сокращении финансирования территориальной заявки на 5% на препараты инсулина, увеличении доли отечественных инсулинов до 28%, снижении средней стоимости рецепта на 17% сохранился уровень лекарственного обеспечения больных СД как в препаратах инсулина, так и в аналогах зарубежного производства.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, потребление инсулинов амбулаторными больными, организация закупа.

### **Актуальность**

Анализ уровня финансирования льготного лекарственного обеспечения больных СД в рамках фармакоэкономического анализа «анализ стоимости болезни» позволяет оценить достаточность и доступность лекарственной помощи больным [1]. На лекарственную составляющую приходится 23% прямых затрат, связанных с лечением СД, из ко-

торых 12% расходуются на закуп препаратов инсулина [2]. Больные СД на территории Свердловской области обеспечиваются лекарственными препаратами инсулина за счет средств федерального и областного бюджетов.

**Цель исследования** – на основе анализа основных показателей потребления лекарственных препаратов инсулина дать оценку доступности лекарственной помощи больным СД на территориальном уровне.

### **Материалы и методы**

Проведен анализ электронной базы данных аптечной сети г. Екатеринбурга «Реестр льготных рецептов» по программе ОНЛС за 2008–2010 гг. по препаратам инсулина для лечения больных СД, данных Фармацевтического управления МЗ СО о проведении аукционов на противодиабетические препараты (2008–2010 гг.). Для оценки тенденций была сформирована целевая группа потребителей в количестве 1000 человек за период наблюдения 2,5 года. Используемые статистические методы: описательной статистики, корреляционного анализа.

### **Результаты и обсуждение**

В качестве основных показателей, характеризующих доступность льготного лекарственного обеспечения, были выбраны среднее коли-

чество льготных рецептов на 1 больного, стоимость лечения препаратами инсулина на 1000 больных, средняя стоимость одного рецепта, доля рецептов и средний срок их отсроченного обслуживания. Общая характеристика оказанной лекарственной помощи представлена в таблице 1.

Таблица 1  
Характеристика потребления инсулинов за период 2008-2010 годы по программе ОНЛС

Наименование показателя	Значение показателя за период времени				
	2008 год (1 пол.)	2008 год (2 пол.)	2009 год (1 пол.)	2009 год (2 пол.)	2010 год (1 пол.)
Количество больных СД, чел.	1000				
Количество льготных рецептов на инсулин, шт.	11254	12551	12817	14318	14595
Среднее количество льготных рецептов на инсулин на 1 больного, шт.	11,3	12,5	12,8	14,3	14,5
Стоимость лечения инсулинами за полугодие на 1000 больных, руб.	11605316,5	12611873,4	15694478,8	16454422,8	13327865,6
Средняя стоимость одного льготного рецепта на инсулин, руб.	1031,21	1004,85	1224,5	1149,21	913,18
Количество льготных рецептов на инсулин, находящихся на отсроченном обслуживании, шт.	3150	2448	2936	3380	3522
Средний срок отсроченного обслуживания, дней	4	3	5	4	5
Количество рецептов, находящихся на отсроченном обслуживании свыше 10 дней, шт.	336	146	348	404	337
Средний срок отсроченного обслуживания рецептов, находящихся на отсроченном обслуживании свыше 10 дней, дней	16	16	16	15	14
Доля затрат на инсулины отечественного производства, %	0,48	3,04	1,37	19,13	28,64

В первом полугодии кризисного 2010 года 24,1% льготных рецептов на препараты инсулина находились на отсроченном обслуживании в аптеках г. Екатеринбурга, в том числе 10% рецептов со средним сроком отсроченного обслуживания 14 дней. Отсрочка в отпуске лекарственных препаратов инсулина имеет характерные сезонные закономерности,

связанные со временем проведения централизованного закупа, и обусловлена сложными логистическими схемами распределения препаратов уполномоченной фармацевтической организацией.

Несмотря на снижение бюджетного финансирования на закуп препаратов инсулина (на 5% по состоянию на первое полугодие 2010 года по сравнению со средним показателем за анализируемый период 2008–2009 гг.), наблюдается увеличение доли затрат на отечественные препараты инсулина и сохраняется уровень льготного лекарственного обеспечения.

При этом нами установлено, что в первом полугодии 2010 г. отмечается снижение средней стоимости одного льготного рецепта на инсулин на 17% по сравнению со среднесложившейся величиной за 2 года (2008–2009 гг.). Это обусловлено изменением внутривидового соотношения отечественных и импортных препаратов инсулина в территориальной заявке. Так, в результате реализации программы «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации до 2020 года» за 2,5 года в Свердловской области отмечается изменение структуры закупа отечественных препаратов инсулина с 0,48% в первом полугодии 2008 г. до 28,64% в первом полугодии 2010 г. (Росинсулин С, Росинсулин Р). Проведенный статистический анализ позволил установить среднюю корреляционную зависимость между анализируемыми показателями: уровнем затрат на инсулины отечественного производства и средней стоимостью одного льготного рецепта ( $r = -0,42$ ), что привело к увеличению количества закупаемых отечественных инсулинов с 6130 упаковок в 2008 г. до 44410 упаковок в 2010 г.

В сложных экономических условиях и перераспределении финансирования для больных СД удалось сохранить широту ассортимента потребляемых препаратов инсулина и дорогостоящих аналогов: быстрого действия (Новорапид Флекспен, Хумалог) с 4395 упаковок в 2008 г. до 6700 упаковок в 2010 г.; длительного действия (Левемир Флекспен, Лантус) с 5208 упаковок в 2008 г. до 7020 упаковок в 2010 г.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о рациональном расходовании средств федерального бюджета и реализации основных принципов лекарственной политики для больных СД.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Васькова Л.Б., Мусина Н.З. Методы и методики фармакоэкономических исследований. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 15-16.
2. American Diabetes Association. Economic costs of Diabetes in the U.S. in 2007 // Diabetes Care. - 2008. - Vol.31, № 3. - P.596-615.

*Pavlov A.A. Andrianova G.N.*

## THE ANALYSIS OF THE PATIENTS REQUIRING FAVORABLE MEDICAL PROVISION SUFFERING FROM THE DIABETES BY EXAMPLE OF THE CITY EKATERINBURG

**Summary.** In the Russian Federation patients suffering from the Diabetes can get medical products on favorable reason. The analysis of the main indices of the consumption of medical products of insulin by patients suffering from the Diabetes in the system of favorable provision in the time period of 2008-2010 on the territory level (in the pharmacies of Ekaterinburg) is presented in the article. With the decrease of financing of the territorial request by 5% for insulin medical products, with the increase of part of domestic insulin's by 28% and the decrease of the average cost of the prescription by 17% the level of medical provision of patients suffering from Diabetes didn't change as with foreign analogues of insulin.

**Key words:** diabetes, insulin consumption by outpatients, purchase organization.

УДК 614.27.007

*Петров А.Л., Андриянова Г.Н.*

## ОЦЕНКА СКОРОСТИ ВНЕДРЕНИЯ НА РЫНОК ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ТАМСУЛОЗИНА

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Оценка ежегодных приростов в реализации тамсулозина в розничной аптечной сети показывает четкую положительную динамику. Это говорит о том, что группа препаратов тамсулозина является перспективной как с медицинской точки зрения (препараты обладают высокой селективностью, эффективностью и безопасностью в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы), так и с экономической (препараты имеют положительную конъюнктуру спроса в перспективе).

**Ключевые слова:** альфа-блокаторы, тамсулозин, конъюнктура рынка.

#### Актуальность

На данный момент доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является часто встречающейся урологической патологией, наиболее распространенной среди мужчин возрастной категории выше средней.

Следует отметить, что данная патология имеет четкую корреляцию с возрастом пациента [1]. Учитывая тот факт, что население развитых стран в последние несколько десятилетий имеет тенденцию к увеличению средней продолжительности жизни и трудоспособного возраста, можно сделать вывод, что ДГПЖ приобретает характер социально значимой патологии. Учитывая очевидную связь ДГПЖ с репродуктивной функцией мужчины, становится актуальна и демографическая значимость этой патологии.

На данный момент наиболее перспективным и приоритетным является ранняя диагностика и лечение ДГПЖ. В рамках национального проекта «Здоровье» сформированы территориальные целевые программы урологического профиля. В этой связи особую важность приобретает более консервативный метод лечения, связанный со своевременным применением лекарственных средств. Одной из основных групп симптоматического лечения является группа альфа-адреноблокаторов. Наиболее востребованным представителем вышеуказанной группы за счет своей высокой селективности по отношению к  $\alpha 1$  – адренорецепторам на данный момент является тамсулозин.

#### Цель работы

Оценить скорость внедрения на рынок препаратов группы тамсулозина и охарактеризовать качество конъюнктуры рынка тамсулозина в перспективе.

#### Основные результаты

По данным ЦМИ Фармэксперт на начало 2010 года доля рынка тамсулозина составила 57% (в упаковках) [2]. Анализируя ассортиментный состав по торговым наименованиям, мы видим, что группа тамсулозина представлена более чем шестью наименованиями. Помимо оригинального препарата «Омник» (Astellas Pharma), рынок пополнили несколько генерических препаратов, таких как «Фокусин», «Сонизин», «Таниз-К», «Гиперпрост», «Тамсулон ФС», «Тулозин» и др. Таким образом, мы видим, что группа представлена препаратами разных стран-производителей. Крайне важно отметить присутствие в ассортименте препарата российского производства «Тамсулон ФС» (производитель ЗАО «Фарм-Ситнез»).

Таблица 1

Ежегодный прирост реализации лекарственных препаратов группы альфа-блокаторов по отношению к аналогичному периоду предыдущего года (по данным ЦМИ Фармэксперт), в % уп.

МНН	1 кв. 2005	1 кв. 2006	1 кв. 2007	1 кв. 2008	1 кв. 2009	1 кв. 2010
Тамсулозин	13	188	51	33	46	30
Доксазозин	134	90	-14	7	-6	8
Теразозин	83	8	3	14	-11	-8
Альфузозин	91	40	-66	-23	-37	-19
Празозин	-61	-11	-100	0	0	0

УДК 615.19

Соколова О.В., Лаврентьева Л.И., Соколова К.С.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ РУКОВОДИТЕЛЕЙ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ К УПРАВЛЕНЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ГОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Ярославль, Россия

**Резюме.** Исследование показало, что у руководителей аптечных организаций представлены все компоненты организаторских способностей, однако степень их выраженности отличается. Наиболее высоко опрошенные оценивают организационную проницательность и эмоционально-волевые качества своей личности, чем непосредственно готовность к организаторской деятельности. Для повышения эффективности управленческой деятельности необходима разработка рациональной модели подготовки современного руководителя аптечной организации, включающей развитие всех компонентов организаторских способностей с учетом индивидуальных способностей личности.

**Ключевые слова:** руководитель, организационные способности, готовность, управленческая деятельность

Управленческая деятельность требует от руководителя аптечной организации социально-психологической готовности к выполнению различных функций: работе с информацией, распределению обязанностей по выполнению управленческих решений, восприятию критики, оценке работы подчиненных и др., которые предполагают наличие высоко развитых организаторских качеств. [2, 3]. В связи с этим целью исследования стал анализ самооценки организаторских спо-

Наиболее показательным для оценки внедрения препарата на рынок и оценки конъюнктуры дальнейшего спроса на него является анализ ежегодных приростов в реализации лекарственного препарата в розничной аптечной сети. Из таблицы 1 видно, что тамсулозин имеет четкую положительную динамику. Также следует отметить достаточно стремительный вход на рынок в период с 2005 по 2007 гг. Также очевидно, что к 2010 году сохраняется значительный индекс роста тамсулозина на фоне все большего снижения других ранее популярных препаратов этой группы. Этот показатель становится особенно значимым на фоне значительного роста потребления всех препаратов группы альфа-блокаторов [3]. Таким образом, рынок тамсулозина сохраняет положительную конъюнктуру спроса, тем более что в последнее время огромное внимание уделяется первичной и вторичной профилактике ДГПЖ в рамках национального проекта «Здоровье» и территориальных целевых программ мужского здоровья. Нельзя не сказать, что жизненный цикл этих препаратов будет существенно продлен за счет внедрения пролонгированных форм, например, таких как «Омник Окас» и др.

#### Заключение

Таким образом, группа препаратов тамсулозина является перспективной как с медицинской точки зрения (препараты обладают высокой селективностью, эффективностью и безопасностью в лечении ДГПЖ), так и с экономической (препараты имеют положительную конъюнктуру спроса в перспективе).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Горилковский Л.М. Заболевания предстательной железы в пожилом возрасте / Л.М. Горилковский. – М., 1999. – 120 с.
2. ЦМИ «Pharmexpert» total\_Adenoma of prostate drugs 2010 Q1.
3. Краснокутский, А. Фармакоэкономика. Системный анализ мирового фармацевтического рынка / А. Краснокутский, А. Лагунова. - М.: Классик-Консалтинг. — Т. I. 1998. - 344 с.

Petrov A.L., Andrianova G. N.

## ESTIMATE THE RATE OF MARKET PENETRATION OF DRUGS TAMSULOSIN

**Summary.** Assessment of annual increments in the implementation of tamsulosin in the retail pharmacy network shows a clear positive trend, indicating that a group of drugs tamsulosin is promising both from a medical point of view (drugs possess high selectivity, efficiency and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia), and from an economic point of view (drugs have a positive demand conjuncture in the future).

**Key words:** alpha-blockers, tamsulosin, market conjuncture.

собностей руководителей аптек и их заместителей для повышения эффективности управленческой деятельности.

Для достижения поставленной цели использовался тест определения интегральных организационных способностей личности Л.И. Уманского. Тест состоял из 8 блоков, включавших от 7 до 9 вопросов. Блоки составлены по психологическим особенностям: организационная проницательность (психологическая избирательность; практически-психологический ум; психологический такт), эмоционально-волевая результативность (социальная ответственность; требовательность к другим людям; критичность) и готовность к организаторской деятельности (склонность к организаторской деятельности; индивидуальные различия в организаторской деятельности).

Респондентам предлагалось по пятибалльной шкале оценить профили личностных качеств, составляющих структуру их организаторских способностей. Обработка результатов проводилась с помощью математико-статистических методов, ранжирования [1].

В исследовании приняли участие 51 руководитель, из них 71,7% с высшим и 28,3% со средним образованием. Высшую квалификационную категорию имели 3,9%, первую – 11,8% респондентов.

Результаты изучения самооценки организаторских способностей

специалистов фармацевтической отрасли, занимающих руководящие должности, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты самооценки организаторских способностей руководителей

Блок организаторских способностей	Ранг	Балл
Практически-психологический ум	1	4,08
Требовательность к другим людям	2	3,96
Психологический такт	3	3,89
Психологическая избирательность	4	3,85
Социальная ответственность	5	3,73
Критичность	6-7	3,63
Склонность к организаторской деятельности	6-7	3,63
Индивидуальные различия в организаторской деятельности	8	3,38

Из таблицы видно, что у опрошенных руководителей представлены все компоненты организаторских способностей, однако степень их выраженности отличается.

Ранжирование баллов показало, что руководители наиболее высоко оценили у себя такое качество, как «практически-психологический ум» (способность распределять обязанности, учитывать психологическое состояние людей, заинтересовывать людей делом и т.д.). Второму рангу соответствует «требовательность к другим людям», которая выражается в предъявлении высоких моральных требований к человеку и признании его ответственности за их исполнение. Третье место занимает «психологический такт», что необходимо руководителям для общения в зависимости от психологического состояния и индивидуальных особенностей окружающих.

Далее по результатам исследования занял блок «психологическая избирательность» (4 ранг), что дает возможность руководителям определять способности того или иного сотрудника, а также улавливать изменения взаимоотношений в коллективе и группировать людей в зависимости от их симпатий и антипатий. Пятому рангу соответствует «социальная ответственность» – способность «заражать» и «заряжать» энергией других людей, способность воздействовать на них.

При этом следует отметить, что руководители в меньшей степени (6-7 ранг) готовы к критике и выслушиванию мнений, противоречащих собственному, анализу отклонений от принятых норм в деятельности и поведении других людей, а также к собственно организатор-

ской деятельности.

Ниже всего руководители оценили блок «индивидуальные различия в организаторской деятельности», т.е. особенности психических процессов, состояний и свойств, отличающие людей друг от друга (8 ранг).

Следовательно, в целом руководители выше оценивают у себя организационную проницательность и эмоционально-волевые качества личности, чем непосредственно готовность к организаторской деятельности.

Таким образом, исследование свидетельствует о необходимости формирования социально-психологической готовности специалистов фармацевтического профиля для повышения эффективности руководства аптечной организацией. Это предполагает разработку обоснованной рациональной модели подготовки современного руководителя, способствующей развитию организаторских способностей с учетом как индивидуальных качеств личности, так и особенностей управленческой деятельности.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Кривошеева, Н.С. Методики изучения готовности студентов к принятию управленческих решений // Материалы межвузовских психологических чтений студентов, аспирантов и молодых ученых, 24 апреля 2007 г. – М.: РУДН, 2007. – С.57-59.
2. Лаврентьева, Л.И. Роль аттестации сотрудников аптечных организаций для принятия управленческих решений / Л.И. Лаврентьева, И.Н. Каграманян, О.В. Соколова // Ремедиум. – 2011. – №4. – С. 80-81.
3. Соколова, О.В. Профессиональное становление фармацевтических работников / О.В. Соколова, Л.И. Лаврентьева, О.В. Желткевич, О.А. Куликова // Фармация. – 2010. – №8. – С.26-28.

### *Sokolova O.V., Lavrentjeva L.I., Sokolova K.S.* **INVESTIGATION SOCIALLY PSYCHOLOGICAL PREPAREDNESS MANAGER PHARMACY**

**Summary.** Do a study he guidance be possessed managerial abilities, but their intensity differ. Appreciate highly organizational perspicacity and emotional volitional you personality, be of a low opinion preparedness to management activity. We might study rational model management training pharmacy development of skills managerial abilities to increase of effectiveness management activity.

**Key words:** pharmacy, manager, preparedness, managerial abilities, management activity.

УДК 614.272

*Сулейманов С.Ш., Шамина Я.А.*

## **АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ДАННЫМ РОЗНИЧНЫХ ПРОДАЖ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ**

ГОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края», г. Хабаровск, Россия

**Резюме.** Исследована реализация розничных продаж нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в натуральных показателях в шести регионах Дальневосточного федерального округа. Определены основные тенденции потребления данной фармакологической группы. Проведен сравнительный анализ розничных продаж НПВП между аптечными организациями внутри региона и реализацией НПВП в аптечной организации совместного предприятия.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, розничные продажи, Дальневосточный федеральный округ.

Боль – основной симптом большинства заболеваний, с которыми ежедневно в своей практике сталкивается врач. Первостепенное значение в симптоматической терапии боли различного генеза имеют ненаркотические анальгетики и противовоспалительные препараты (НПВП). Помимо анальгетического действия препараты данной фармакологической группы обладают противовоспалительным и жаропонижающим эффектами, что определяет их широкое применение в различных областях медицины. В европейских странах НПВП назначают 82% врачей общей практики и 84% ревматологов поликлиник, около 20% стационарных больных с различными заболеваниями внутренних органов и суставов получают лечение НПВП (Н.В. Топчий, 2011). Согласно опубликованным данным, потребление группы НПВП постоянно растет, их принимает каждый седьмой пациент,

страдающий ревматоидным артритом, и каждый пятый – с другими патологическими состояниями, ассоциирующимися с болью, воспалением, лихорадкой (Е.Г. Шекина, 2007). В США в 2000 г. было выписано 111400000 рецептов на НПВС, кроме того, ежегодно в стране продается более 30 млрд. таблеток безрецептурных препаратов этой группы. (Е.А. Ушкалова, 2006). Изучение розничных продаж анальгетиков – антипиретиков и противовоспалительных средств в шести странах Центрально-Восточной Европы показало увеличение потребления НПВП в среднем на 25,1% за период 2002–2007 гг. (А. Inotai и совт., 2010).

**Цель** данной работы – провести сравнительный анализ потребления нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов по данным розничных продаж аптечных организаций Дальневосточного федерального округа (ДФО).

**Материалы и методы.** Реализация НПВП в натуральных показателях (упаковки). Период исследования – 2010 г. Использовались отчетные данные 36 аптечных организаций в шести регионах ДФО.

**Результаты.** Для сравнительного анализа были использованы данные потребления НПВП (в натуральных показателях) Сахалинской, Еврейской автономной областей, Республики Саха (Якутия), Камчатского, Хабаровского, Приморского краев. Исследование проводилось по 19 международным непатентованным названиям, присутствовавшим в аптечных организациях. Среди большой гетерогенной

группы НПВП, во всех регионах, где проводились исследования, значительный удельный вес занимают лекарственные препараты безрецептурного отпуска - ацетилсалициловая кислота (15,6–25,3%), парацетамол (14,8–21,8%), метамизол натрия (11,4–15,9%), ибупрофен (9,5–15,3%). В ТОП 10 среди рецептурных препаратов вошли - диклофенак натрия (6,5–12,8%), нимесулид (4,9–8,8%), кетопрофен (3,5–5,2%). Реализация индометацина (2,1–1,1%), пироксикама (0,1–1%) отмечается во всех аптечных организациях. Использование декскетопрофена (0,1–0,4%) и напроксена (0,1–0,2%) незначительно. Отличительной чертой потребления НПВП в Хабаровском крае является более высокий процент реализации мелоксикама (3,5%), в Приморском крае – цефекоксиба (1,1%) и лорноксикама (1%) по сравнению с другими регионами, где розничные продажи мелоксикама составляет 0,3–2,5%, цефекоксиба 0,1–0,4%, лорноксикама 0,2–0,4%.

Сравнение реализации НПВП за период 2007–2010 гг. в представленных регионах ДФО показало, что структура розничных продаж принципиально не отличается. На всех территориях, где проводились исследования, наблюдалось увеличение розничных продаж ибупрофена, диклофенака, нимесулида, кеторолака и кетопрофена.

В целом, удельный вес данной фармакологической группы в структуре товарооборота аптечных организаций Хабаровского края и Сахалинской области значительно варьирует от 3,01 до 10,9%

Интересными представляются данные по реализации НПВП в аптечной организации совместного предприятия (СП) в Сахалинской области, где разработаны стандарты оказания фармацевтической и медицинской помощи. Как показывают результаты исследования, значительную долю в реализации занимает ибупрофен (28%), ацетилсалициловая кислота (11%), парацетамол (10,8%). Среди рецептурных препаратов диклофенак натрия (18,7%), кетопрофен (13,5%), нимесулид (4,7%). В большей степени, по сравнению с продажами российских аптечных организаций, используется цефекоксиб, напроксен, практически полностью исключена терапия метамизолом натрия (0,2%) и индометацином (0,3%).

#### **Заключение**

Анализ розничных продаж НПВП в шести регионах ДФО показал высокий процент использования ацетилсалициловой кислоты, метамизола натрия, а также реализацию индометацина и пироксикама,

препаратов, которые обладают высоким риском развития нежелательных реакций, что существенно отличается от международной практики применения НПВП.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Топчий Н.В., Топорков А.С. Оптимизация применения нестероидных противовоспалительных препаратов в общемедицинской практике. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.rm.ru/articles\\_7498.htm](http://www.rm.ru/articles_7498.htm), 25.05.2011. – Загл. с экрана.
2. Щекина Е. Г. Механизмы действия и перспективы применения современных НПВС. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.provisor.com.ua/archive/2007/N11/mechanism.php>, 25.05.2011.
3. Ушкалова Е.А. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства – новый взгляд на эффективность и безопасность // Фарматека. 2006. № 7 (85). С. 31–36.
4. Inotai A, Hankó B, Mészáros A Trends in the non-steroidal anti-inflammatory drug market in six Central-Eastern European countries based on retail information// in Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2010 19(2): 183-90.

## **Suleymanov S.Sh., Shamina Y. A. ANALYSIS OF CONSUMPTION NON- STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ACCORDING TO RETAIL PHARMACIES IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT**

**Summary:** We investigated the sale retails of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) in pickings of six regions of the Far Eastern Federal District. The main trends of consumption of this pharmacological groups were identified. Comparative analysis of retail pharmacy organizations of NSAIDS between intraregional and sale of NSAIDS in pharmacy organizations of joint venture was tested.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, Far Eastern Federal District, retail pharmacies.

УДК615.12:331.108

*Шарахова Е.Ф., Ширшова И.М.*

## **ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ**

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** В статье приведены основные факторы развития организационной приверженности. Проведена оценка уровня организационной приверженности и определена зависимость уровня от социально-индивидуальных различий фармацевтического персонала.

**Ключевые слова:** организационная приверженность, факторы развития.

В настоящее время многие российские компании столкнулись с проблемой низкой организационной приверженности, которая приводит к прямым финансовым затратам. Под организационной приверженностью понимается эмоционально положительное отношение работника к организации, предполагающее готовность разделять её цели и ценности, а также напряженно трудиться в её интересах. Организационная приверженность – это психологическое образование, включающее позитивную оценку работником своего пребывания в организации, намерение действовать на благо этой организации ради её целей и сохранять свое членство в ней [3].

Анализ литературы позволяет выделить несколько направлений теоретических разработок и эмпирических исследований, в которых факторами развития организационной приверженности выступают: социально-индивидуальные различия, основные характеристики и социально-психологические условия деятельности, внутриличностные психологические переменные и особенности взаимодействия персонала и организации [1].

**Цель** настоящего исследования – оценка уровня организационной приверженности и определение зависимости его от социально-индивидуальных различий фармацевтических специалистов.

Изучение и оценку приверженности фармацевтических специалистов своей организации проводили с использованием социологических методов: интервью и заочного анонимного анкетирования по

специально разработанным анкетам. Всего было опрошено 368 специалистов.

Среди социально-индивидуальных характеристик фармацевтических специалистов, оказывающих влияние на степень их приверженности своей аптечной организации, важнейшими являются возраст, стаж работы, пол, уровень образования и семейное положение [2, 4].

Уровень организационной приверженности определяли как процентное отношение числа специалистов, не испытывающих желание сменить место работы, к общему числу респондентов. По результатам исследования только 56% опрошенных специалистов не имеют желания сменить место работы и готовы продолжать деятельность в своей аптеке.

Чем старше специалисты, тем в большей степени они склонны проявлять приверженность своей аптеке. Так, из числа опрошенных специалистов, желающих сменить место работы, 48% составляют специалисты в возрасте до 25 лет; 34,3% – в возрасте от 25 до 35 лет; 12,7% – в возрасте от 35 до 45 лет и только 5% – в возрасте старше 45 лет. Методом ранговой корреляции установлена тесная связь возраста специалистов и уровня приверженности ( $\rho=0,8$ ;  $P<0,05$ ).

Стаж работы также является показателем взаимных обязательств специалиста и аптеки. Чем больше стаж работы специалиста в аптеке, тем более привержены они своей организации по целому ряду причин, включая большую удовлетворенность своей работой, лучшую позицию в организации, что дает больше возможностей для обоснования целесообразности своего нахождения в данной аптеке ( $\rho=0,9$ ;  $P<0,05$ ). Так, среди желающих сменить место работы 80,4% специалистов имеют стаж работы в своей аптеке менее 5 лет, а среди специалистов, имеющих стаж работы в своей аптеке свыше 10 лет, желание сменить место работы лишь у 13%.

Сотрудники, состоящие в браке, более привержены своей органи-

зации, чем не обремененные семьей коллеги. Сказывается уровень ответственности перед близкими. Из числа респондентов, состоящих в браке, 70,5% не проявляют желания сменить место работы, а среди специалистов, не состоящих в браке – 36,5% ( $p = 0,6$ ;  $P < 0,05$ ).

Женщины чаще, чем мужчины, проявляют приверженность своей аптеке ( $Ka = 0,48$ ). Отраслевой спецификой является преимущество женщин в аптечных коллективах. Так, среди опрошенных специалистов, мужчины составили всего 3,5%, из которых почти 70% желают сменить место работы.

Чем выше образовательный уровень фармацевтических специалистов, тем ниже их готовность к проявлению приверженности аптеке (коэффициент Пирсона  $S = 0,72$ ;  $P < 0,05$ ). Так, уровень организационной приверженности своей аптеке провизоров на 20% ниже, чем у фармацевтов, среди специалистов, имеющих незаконченное высшее фармацевтическое образование и обучающихся по заочной форме обучения, более 60% намерены сменить место работы.

Таким образом, можно назвать основные социально-индивидуальные характеристики сотрудников аптеки, чей уровень организационной приверженности ниже, чем у других сотрудников: женщина; не состоит в браке; возраст до 25 лет; высшее образование (либо незаконченное высшее); стаж работы до 5 лет.

Каждый из факторов формирования организационной приверженности имеет свои характерные особенности. Определение переменных социально – индивидуальных различий, которые связаны с организационной приверженностью, является важным этапом для понимания вопроса, позволяет учитывать данные в процессе работы (например, на этапе отбора персонала, целенаправленного формирования организационной приверженности или в процессе адаптации), но влиять на организационную приверженность, используя данные факторы, не представляется возможным, что является отличительной особенностью социально – индивидуальных различий, как одного из факторов формирования организационной приверженности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агейкина В.В. Формирование организационной приверженности персонала: проблемы теории и практики. Современные проблемы менеджмента: Сб. материалов научно-практической конференции. Под ред. Н.М. Чикишевой. Тюмень, 2005. С. 8–11.

2. Доминьяк В.И. Феномен лояльности в разработках зарубежных исследователей. Персонал-микс. 2003. №1. С. 107 - 111.

3. Магура, М.И., Курбатова. Современные персонал-технологии. М.: ООО «Журнал «Управление персоналом». 2003. 388 с.

4. Шарахова Е. Ф. Организационная приверженность фармацевтических специалистов и стабильность аптечных коллективов. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. Вып. 61 – Пятигорск, 2006. С. 632.

*Sharahova YA.F., Shirshova I.M.*

## FACTORS OF ORGANIZATIONAL COMMITMENT OF PHARMACEUTICAL SPECIALISTS

**Summary.** The paper presents the basic factors of organizational commitment. The estimates level of organizational commitment and determined the level of dependency on socio-individual differences of pharmaceutical personnel. estimate of level of organizational adherence is given and dependence of level from socio-individual distinctions of the pharmaceutical personnel is defined.

**Key words:** organizational commitment, factors of development.

Азарова О.В.

**АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ПОЛИФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСА  
МАОКИ АМУРСКОЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** В экспериментах на крысах установлено влияние полифенольного комплекса из ядровой древесины мааки амурской (*Maackia amurensis* Rupr. et Maxim.) на процессы свободно-радикального окисления, которое обеспечивается прямым подавлением активности свободных радикалов и активацией неферментных механизмов антиоксидантной защиты.

**Ключевые слова:** полифенольный комплекс мааки амурской, антиоксидантная активность.

Основными компонентами полифенольного комплекса, выделенного из ядровой древесины дальневосточного растения мааки амурская (*Maackia amurensis* Rupr. et Maxim.) являются растительные полифенолы: изофлавоны, моно- и олигомерные стилибены, изофлавоностилибен, стилибенолигнан и др. [2]. Данный комплекс оказывает защитное действие при экспериментальном панкреатите, обладает желчегонным действием и выраженной гепатопротекторной активностью, которую в значительной степени связывают с его антиоксидантными свойствами [1]. Исходя из важной роли пероксидации в патогенезе воспаления, было исследовано влияние полифенольного комплекса (ПФК) мааки на течение процессов свободно-радикального окисления в условиях воспалительного стресса.

Исследования проведены на белых беспородных крысах обоего пола массой 200–250 г. Опыты проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных (Страсбург, 1986).

Окислительный стресс, индуцированный воспалительным отеком задних конечностей крыс, моделировали путем сублантарного введения 0,2 мл 3% формалина после двухнедельного курса применения ПФК внутрь в дозе 100 мг/кг в виде крахмальной слизи. Контрольным животным на протяжении такого же времени вводили эквивалентные количества крахмальной слизи. На пике воспалительной реакции через 2–3 суток после применения флогистика исследовали биохимические показатели крови животных: общую прооксидантную активность (ОПА), концентрацию малонового диальдегида и других тибарбитуратчувствительных продуктов (ТБРП), образующихся в ходе реакций ПОЛ. Антиоксидантную активность в гемолизате эритроцитов оценивали по изменению интегративного показателя общей антиоксидантной активности (ОАА) и содержания антиоксидантных ферментов: каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы.

Полученные результаты подвергали статистической обработке методом вариационных рядов с использованием критерия Стьюдента.

При сублантарном введении формалина воспроизводилась картина типичного окислительного стресса (таблица), характеризующаяся резким повышением активности прооксидантной системы (показатели ТБРП и ОПА) с последующей активацией ферментов антиоксидантной защиты и интегративного показателя ОАА, что указывает на накопление свободных радикалов в результате окислительного стресса. На этом фоне применение ПФК фактически предотвращало активацию перекисного окисления. При этом содержание ТБРП практически не отличалось от величины, характерной для интактных крыс, а показатель ОПА был в 2 раза ниже контроля, значительно уступая группе интактных животных. Это указывает на прямую способность ПФК «гасить» свободные радикалы, уменьшая их количество в плазме, что обусловлено, возможно, наличием в составе препарата полифенолов, антиоксидантную активность которых связывают со способностью выступать в качестве «ловушек радикалов» [3].

Таблица 1

Влияние длительного (14 дней) введения ПФК мааки (100 мг/кг) на оксидантный статус плазмы крови крыс и состояние антиоксидантной защиты

Показатель	Животные		
	Интактные	Контрольные	Опытные
ТБРП, мкМ	2,5±0,18	4,2±0,18*	2,3±0,17
ОПА, %	45,1±1,06	60,1±1,25*	31,1±1,19*
Активность каталазы, %	12,2±1,27	22,4±1,02*	20,5±0,82*

Показатель	Животные		
	Интактные	Контрольные	Опытные
Активность супероксиддисмутазы, %	16,9±0,81	28,3±1,05*	30,0±0,80*
Активность глутатионпероксидазы, Ед/мг Нв	233±7,3	243±11,2	250±4,9
Общая антиоксидантная активность, %	73,7±0,51	87,8±0,86*	75,9±1,57

Примечание: Звездочками обозначены достоверные изменения по отношению к интактным крысам. Подчеркнуты достоверные изменения по отношению к контрольным животным.

Моделирование окислительного стресса у контрольных животных активировало механизмы антиоксидантной защиты, что выразилось в значительном повышении активности ферментов каталазы и СОД. Это закономерно привело к достоверному росту интегративного показателя ОАА более чем на 14%. Применение ПФК существенно не повлияло на активность антиоксидантных ферментов.

Вместе с тем, значительное снижение под влиянием препарата показателя ОАА до уровня интактных крыс может обозначать, что ПФК в данных условиях активирует неферментные механизмы антиоксидантной защиты, которые определяются некоторыми водорастворимыми соединениями, находящимися в плазме крови (аскорбат железа, глутатион, мочевая кислота и др.), а также рядом жирорастворимых компонентов клеточных мембран (α-токоферол, ретинол и др.). Не исключено, что изученный препарат тем или иным способом активирует неэнзимные механизмы, что и обеспечивает снижение показателя ОАА. Приведенные данные хорошо согласуются с предположением относительно активации α-токоферола и ретинола под влиянием максара в условиях экспериментального сахарного диабета [3].

Таким образом, влияние полифенольного комплекса мааки амурской на свободно-радикальное окисление обеспечивается прямым подавлением активности свободных радикалов и активацией неферментных механизмов антиоксидантной защиты.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Белобородова Э.И., Венгеровский А.И., Гайсаев Р.О. и др. Новое гепатозащитное средство максар // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. 1999. №8. С. 46 – 48.
2. Федорев С.А., Кулеш Н.И., Глебо Л.И. и др. Препарат максар из дальневосточного растения мааки амурской // Химико-фармацевтический журнал. 2004. Т. 38, №11. С. 22 – 26.
3. Янькова В.И., Иванова И.Л., Федорев С.А., Кулеш Н.И. Антиоксидантное действие гепатопротектора максара при экспериментальном диабете // Эксперим. и клин. фармакол. 2002. Т. 65, №4. С. 33 – 36.

*Azarova O.V.*

**ANTIOXIDANT PROPERTIES OF POLYPHENOL  
COMPLEX FROM AMUR MAACKIA UNDER  
EXPERIMENTAL CONDITIONS**

**Summary.** It is established that polyphenol complex extracted from heartwood of amur maackia (*Maackia amurensis* Rupr. et Maxim.) that is the basis of drug maxar acts upon free-radical oxidation by directly suppressing the activity of free radicals and activating the enzymatic mechanisms of antioxidant defense.

**Key words:** polyphenol complex, amur Maackia, antioxidant activity.

## НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ФИТОКОМПЛЕКСОВ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** В условиях экспериментального гломерулонефрита у крыс фитокомплексы клеточных культур воробейника краснокорневого *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. и незабудочника шелковистого *Eritrichium sericeum* Lehm. в дозах 200 мг/кг и 100 мг/кг, соответственно, оказывали благоприятное влияние на течение заболевания, заключающееся в снижении уровня протеинурии, а также в облегчении тяжести заболевания. Более выражено гипопроteinурическое действие у фитокомплексов клеточных культур воробейника. По-видимому, нефропротективная активность обусловлена наличием олигомеров кофейной кислоты, в частности, розмариновой кислотой.

**Ключевые слова:** фитокомплекс, воробейник, незабудочник, нефропротективная активность.

В рамках решения проблемы обеспечения растительным сырьем динамично развивается биотехнологический метод получения фито-препаратов на основе редких и исчезающих видов растений с ограниченным ареалом распространения. К таким растениям относятся представители дальневосточной флоры воробейник краснокорневой и незабудочник шелковистый. Учитывая патогенетическое значение в лечении воспалительных заболеваний почек таких выявленных ранее фармакологических эффектов данных растений, как противовоспалительная, антиоксидантная, противомикробная и диуретическая активность, закономерен интерес к изучению влияния экспериментальных фито-препаратов на течение одного из распространенных иммуно-воспалительных заболеваний почек – гломерулонефрита.

В качестве объектов исследования использовали фитокомплексы клеточных культур, полученных из каллусов воробейника краснокорневого (штамм ВК-39 F) и незабудочника шелковистого (культура Ег-1). Штаммы каллусных культур созданы в Биолого-почвенном институте ДВО РАН из корней дикорастущего воробейника и проростков семян незабудочника, заготовленных в Приморском крае и на Камчатке. Экспериментальные препараты представляли собой очищенные экстракты, содержащие комплекс полифенолов установленного состава.

Исследования проведены на белых беспородных крысах обоего пола массой 200–250 г., разделенных на четыре группы: I – интактные крысы (n=10); у 18 крыс контрольной II группы индуцировали гломерулонефрит внутривенным введением нефротоксичной сыворотки (НТС) в дозе 8 мл/кг, полученной от кроликов при их иммунизации почками крыс по модифицированной методике Masugi [3]. III и IV группы животных длительно получали фито-препараты в дозах 200 мг/кг (воробейник, n=14) и 100 мг/кг (незабудочник, n=13) соответственно в виде крахмальной слизи. Тридцатидневное применение препаратов начинали с момента введения НТС. Животным II группы вводили эквивалентное количество крахмальной слизи.

В данной работе представлен фрагмент комплексного изучения нефропротективной активности фитокомплексов клеточных культур по их влиянию на экскрецию белка, который определяли унифицированным методом с использованием сульфосалициловой кислоты. Полученные результаты подвергали статистической обработке методом вариационных рядов с использованием критерия Стьюдента.

После введения НТС в группе контроля развивалась тяжелая почечная патология: в течение суток погибло 4 крысы из 18. У выживших животных наблюдалось последовательное развитие признаков заболевания, из которых самым характерным и значимым явилась протеинурия. Через 5 дней уровень экскреции белка с мочой превосходил исходный в 10 раз, достигая максимума к двадцатому дню болезни, когда он превышал контрольные показатели в 36 раз. До окончания периода наблюдения выделение белка с мочой превосходит исходные показатели приблизительно в 30 раз. При этом степень протеинурии у различных животных значительно варьировалась, что позволило нам условно разделить животных на три группы: первая группа – крысы с «легкой» степенью течения заболевания (выделение белка с мочой от 10 до 30 мг/сутки); вторая группа – «средняя» степень течения заболевания (от 31 до 100 мг/сутки); третья группа – «тяжелая» степень (более 100 мг/сутки). Согласно предлагаемой градации контрольные животные распределились следующим образом: 28,5%, 28,5% и 43%, соответственно.

В результате применения фитокомплексов происходил существен-

ный сдвиг в распределении животных по выраженности протеинурии, проявлявшийся в уменьшении численности группы с массивной протеинурией более 100 мг/сутки и одновременном увеличении числа крыс с заболеванием средней степени тяжести. Так, численность группы с тяжелой протеинурией уменьшалась до 21% (воробейник) и 23% (незабудочник) по сравнению с 43% в контроле. Лечение обеспечивало появление животных, у которых заболевание не развивалось: 21,5% и 23,5% для III и IV групп соответственно. Появление этой категории животных связано с перераспределением животных с легкой формой протеинурии, количество которых снизилось до 14% и 15,5% при использовании воробейника и незабудочника, соответственно. Длительное введение препаратов приводило к существенному снижению экскреции белка на пике заболевания: на 28% для воробейника и 23% для незабудочника по сравнению с максимумом протеинурии у нелеченых крыс.

Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии фитокомплексов клеточных культур на течение заболевания, что согласуется с данными по фармакологической активности отдельных компонентов в их составе. Полифенольные соединения клеточных культур представлены олигомерами кофейной кислоты: розмариновой кислотой, энантиомерами рабдозиина и эритрохином, общее содержание которых превышает аналогичный показатель в нативных источниках в 2,6 раз (воробейник) и в 6,7 раз (незабудочник) [2]. Доминирующий полифенол в составе фитокомплексов – розмариновая кислота – оказывает иммунодепрессивное воздействие на конвертазы классической и альтернативной системы комплемента; ингибирует комплемент-зависимые воспалительные реакции, уменьшая выработку некоторых макрофагов воспаления, а также подавляет пролиферацию мезангиальных клеток и препятствует отложению депозитов в гломерулярном матриксе [1]. Учитывая аутоиммунную этиологию развития гломерулонефрита, можно предположить благоприятное влияние розмариновой кислоты изучаемых клеточных культур на некоторые патогенетические звенья заболевания.

Таким образом, в условиях экспериментального гломерулонефрита крыс фитокомплексы клеточных культур воробейника и незабудочника оказывали благоприятное влияние на течение заболевания. Нефропротективная активность изученных фитокомплексов может быть связана с наличием розмариновой кислоты.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Азарова О.В., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. и др. Фармакологическая активность розмариновой кислоты (обзор) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2010. №6. С.3–8.
2. Булгаков В.П., Федорев С.А., Журавлев Ю.Н. Биотехнология – здоровью человека: научные достижения и первые шаги инноваций на Дальнем Востоке // Вестник ДВО РАН. 2004. № 3. С.93–99.
3. Никифорова Н.В., Перепечкина Н.П., Варшавский В.А. и др. Нефрит Масуги: получение активной нефротоксической сыворотки // Бюлл. эспер. биол. и мед. 1985. Т.50, №9. С.377–380.

*Azarova O.V.*

## NEPHROPROTECTIVE ACTIVITY OF SOME CELL CULTURE PHYTOCOMPLEXES IN EXPERIMENTAL GLOMERULONEPHRITIS

**Summary.** In experimental glomerulonephritis in rats the cell culture phytocomplexes of gromwell (*Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc.) and *Eritrichium sericeum* Lehm. given in 200 mg/kg and 100 mg/kg respectively produced positive effect on the disease course, manifesting itself in the decrease of proteinuria level as well as in the relieving the severity of the disease. The hypoproteinuric effect for the cell culture phytocomplexes of *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. is more evident. The nephroprotective activity can be due to the presence of caffeic acid oligomers, particularly, rosmarinic acid.

**Key words:** phytocomplex, gromwell, *Eritrichium sericeum*, nephroprotective activity

## ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА СБОРА «НЕФРОСЕД»

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Разработан экстракт сбора сухой «Нефросед». В эксперименте на животных установлена диуретическая активность.

**Ключевые слова:** экстракт, диуретическая активность.

Неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей составляют более половины всей урологической патологии и представляют серьезную медицинскую проблему. Терапия микробных заболеваний почек и мочевыводящих путей предусматривает увеличение диуреза, уменьшение микробной контаминации и снижение воспалительного процесса.

Добиться поливалентного действия на организм больного возможно, применяя растительные лекарственные средства. Они оказывают направленное терапевтическое действие и нормализуют работу многих систем организма. Фитотерапию заболеваний мочевыводящих путей проводят самостоятельно или сочетают с синтетическими лекарственными средствами.

Поиск диуретиков среди растительных источников – одно из перспективных направлений. С точки зрения рационального использования растительных ресурсов и применения безотходных технологий наиболее удобным представляется получение экстрактов сухих.

На кафедре фармацевтической химии с курсом органической и токсикологической химии АГМУ разработана технология получения экс-

трактов сухих из сборов. Из сбора состава: ромашки цветки, лабазника цветки, бадана листья, володушки трава, хмеля соплодия, укропа плоды, смородины черной плоды, валерианы корневища с корнями получен экстракт сухой с условным названием «Нефросед».

Фитохимическое исследование показало наличие комплекса БАС, включающего: дубильные вещества, флавоноиды, фенолокислоты, фенологликозиды и водорастворимые витамины.

Ранее установлено антибактериальное действие экстракта «Нефросед» в отношении штаммов *Bacillus cereus* ATCC 10702 (NCTC 8035), *Pseudomonas aeruginosa* ГИСК 453, *Staphylococcus aureus* ATCC6538-P (FDA 209-P) и клинически устойчивых штаммов микроорганизмов, выделенных от больных с гнойно-воспалительными урологическими и гинекологическими заболеваниями [1].

Наличие арбутина и полифенольного комплекса обуславливает мочегонную активность.

Исследование диуретической активности экстрактов проводили на 45 белых беспородных крысах обоего пола, массой 150–250 г. Крысы содержались в индивидуальных клетках. Контрольные и подопытные животные находились в равных условиях. Экстракт вводился внутривенно в дозе 200 мг/кг. Измеряли суточный диурез, экскрецию с мочой ионов натрия, калия и креатинина.

Показатели функции почек у крыс после введения «Нефроседа» представлены в таблице.

Таблица 1

Показатели функции почек у крыс после длительного введения «Нефроседа»

Показатели	Исходный уровень	Дни определения показателей функции почек, после начала введения экстракта								Через день после отмены экстракта
		1	3	5	7	9	11	13		
Экскреция	Диурез, мл	3,8±0,6	6,2±1,4	6,8±1,2*	6,9±1,3*	6,3±2,5	6,5±2,0	6,2±1,4	5,7±1,4	4,5±1,5
	Na <sup>+</sup> , мкМ	19,6±4,7	26,7±6,4	29,1±5,2	28,9±4,3	26,2±4,2	26,9±4,4	25,4±4,8	24,6±3,9	24,8±3,6
	K <sup>+</sup> , мкМ	555,3±64,9	521,0±45,9	583,9±85,5	514,7±101,7	535,9±98,1	458,0±95,5	506,2±107,7	520,2±44,1	536,2±110,2
	Креатинина, мкМ	10,8±0,55	14,20±0,66*	15,5±0,56*	16,6±0,42*	15,9±0,49*	15,1±0,39*	15,8±0,32*	13,7±0,41*	12,8±0,26

Примечание: звездочками отмечены достоверные изменения по отношению к исходному уровню (P<0,05).

Результаты анализа показали, что «Нефросед» оказал выраженный диуретический эффект уже в первый день после начала введения. Прирост по сравнению с контролем составил 60%. Максимум показателя достиг на пятый день введения, что в 1,8 раза превышало исходный уровень.

Экскреция ионов натрия под влиянием экстракта также несколько увеличивалась, хотя и в меньшей степени. Максимум отмечен на 5 день введения – пророст составил 48% по отношению к контролю. В дальнейшем наблюдали плавное снижение экскреции ионов натрия, сохранявшееся лишь в виде тенденции.

Относительно выведения ионов калия изменений по сравнению с контролем не обнаружено.

Не исключено, что диуретический и легкий натрийуретический эффекты обусловлены повышением скорости клубочковой фильтрации, поскольку уже в первый день было отмечено увеличение экскреции креатинина, а максимума отмеченный показатель достигал на 5 сутки, когда его прирост составил 54% к исходному уровню. После отмены экстракта показатель экскреции креатинина возвращался к контролю.

В результате исследований установлена диуретическая активность

«Нефроседа». Следует отметить «калийсберегающую» способность экстракта, что является его несомненным достоинством.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева М.В. Изучение антимикробной активности сухих экстрактов № 1, 2, 3 для применения в комплексной терапии инфекционных заболеваний почек / М.В.Бабаева, Л.М. Федосеева, В.А. Юрова // Актуальные вопросы инфекционной патологии. // Юбилейный сборник научных работ, посвященный 50-летию кафедры инфекционных болезней АГМУ. - Барнаул, 2009. С. 30-36.

Babaeva M.V.

## INVESTIGATION OF SPECIFIC ACTIVITY OF "NEFROSED" COMPOSITION

**Summary.** "Nefrosed" composition extraction has been investigated. The product's diuretic activity in experimental animals was established.

**Key words:** extraction, diuretic activity.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРОЛИКОВ ПРИ ВВЕДЕНИИ В РАЦИОН КОРМОВ, ОБРАБОТАННЫХ КОНФИДРОМ ЭКСТРА®

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Омский государственный аграрный университет», г. Омск, Россия

**Резюме.** Установлено изменение биохимических показателей сыворотки крови кроликов при включении в рацион пшеницы, убранной через 20 и 40 дней после обработки Конфидром Экстра® (КфЭ). Статистически достоверное повышение уровня креатинина и альфа-глобулинов указывает на возможность сохранения остатков КфЭ в пшенице через 40 дней после обработки.

**Ключевые слова:** корма, пестициды, неоникотиноиды, Конфидор Экстра®, биохимические показатели.

### Введение

В современных системах защитных мероприятий одной из острых проблем является нерегламентированное использование пестицидов, приводящее к увеличению экологической нагрузки на защищаемую площадь, следствием чего является загрязнение токсическими остатками урожая и объектов окружающей среды, а также снижение регулирующей роли полезных компонентов агробиоценозов [1]. Кроме того, интенсивное использование пестицидов способствует формированию резистентных популяций вредителей и возбудителей болезней. В связи с этим компании, производящие препараты, ведут постоянный научный поиск химических средств защиты растений с новыми механизмами действия. Представителями инсектицидов нового поколения являются неоникотиноиды (Нн), широко используемые в растениеводстве многих стран мира. В России зарегистрировано более 20 препаратов на основе 4 действующих веществ, 17 из них созданы на основе имидаклоприда [2].

Конфидор Экстра®, ВДГ (имидаклоприд, 700 г/л) фирмы Байер КропСайенс АГ разрешен для применения на зерновых культурах, картофеле, огурцах и томатах защищенного и открытого грунта против широкого круга вредителей. Период защитного действия растений от вредителей составляет от 15 до 30 дней, в зависимости от вида вредителя и погодных условий, срок ожидания для пшеницы и картофеля – 20 дней, для огурцов защищенного грунта – 3 дня, огурцов и томатов открытого грунта – 5 дней [3].

Регистрируемые в производстве случаи нарушения сроков ожидания способствуют поступлению в организм остаточных количеств пестицидов, что вызывает физиологические изменения, приводящие к мобилизации функций органов и систем, ответственных за адаптацию, переключение энергетических ресурсов (кислорода и питательных веществ) в эти органы, а также изменение системы иммунитета.

Чувствительными индикаторами, отражающими изменения деятельности различных функциональных систем под влиянием токсических веществ, являются биохимические показатели крови, которые позволяют выявить нарушения в работе внутренних органов на раннем этапе, когда еще отсутствуют клинические симптомы болезни, и своевременно их устранить. На основании вышеизложенного была определена цель исследования – установить биохимические изменения в сыворотке крови кроликов при введении в рацион кормов, обработанных КфЭ.

### Материалы и методы исследования

В эксперименте использовали кроликов – самцов породы бабочка, восьмимесячного возраста. Животным 1 группы (контроль,  $n=5$ ) в рацион была включена пшеница, не обработанная пестицидом. Кролики второй и третьей групп получали пшеницу, обработанную КфЭ в фазу молочной спелости из расчета 0,05 кг/га с 20 дневным (1 опытная группа,  $n=5$ ) и 40 дневным (2 опытная группа,  $n=5$ ) сроками ожидания. Сплошное наземное опрыскивание вегетирующих растений проводили однократно в 4-х повторениях, используя ранцевый опрыскиватель Flox. По окончании двухмесячного периода наблюдений, когда кролики получали обработанную пшеницу, проводили биохимические исследования крови в АЦЛД Омской государственной медицинской академии на биохимическом анализаторе – автомате «Konelab 20», используя реагенты фирмы «HUMAN» (Германия) и «Sentinel» (Италия). Белковые фракции определяли на денситометре «Scanion» Hospitex.

Статистический анализ полученных результатов включал методы описательной статистики и проверки статистических гипотез с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 6.0. Сравнение средних осуществляли с помощью критерия Mann-Whitney. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

В течение всего периода эксперимента видимых отклонений в поведении кроликов не отмечали. Результаты биохимических исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

Биохимические и гематологические показатели крови кроликов при скармливании в течение двух месяцев пшеницы, обработанной КфЭ,  $M \pm m$  ( $n=5$ )

Показатели	Контроль	Срок ожидания	
		20 дней	40 дней
Гемоглобин, г/л	92,4 ± 1,8	81,0 ± 4,2	121,6 ± 2,8к
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,756 ± 0,075	4,83 ± 0,059	6,27 ± 0,185к
Глюкоза (плазма венозной крови), ммоль/л	7,33 ± 0,08	7,754 ± 0,155	8,24 ± 0,372
Лактат, ммоль/л	9,456 ± 0,335	9,0 ± 0,7	12,01 ± 0,03к
Общий белок, г/л	51,67 ± 0,29	48,5 ± 0,9к	55,2 ± 0,3к
Альбумин, %	73,16 ± 0,32	75,04 ± 0,87	60,96 ± 1,78к
Глобулин альфа-1, %	1,44 ± 0,05	1,04 ± 0,08к	9,82 ± 0,47к
Глобулин альфа-2, %	4,82 ± 0,04	6,38 ± 0,25к	10,14 ± 2,04к
Глобулин бета, %	10,3 ± 0,1	12,1 ± 0,5	9,5 ± 2,0
Глобулин гамма, %	10,25 ± 1,49	5,46 ± 0,57к	9,58 ± 1,66
Коэффициент А/Г	2,74 ± 0,05	3,02 ± 0,14	1,6 ± 0,10
Креатинин, мкмоль/л	70,56 ± 0,51	99,2 ± 3,2к	106,5 ± 1,6к
Аланиламинотрансфераза (АлАТ), Ед/л	80,92 ± 2,89	85,7 ± 3,6	81,78 ± 4,40

Примечание: К – различия достоверны по сравнению с контролем

Анализ проведенных исследований показывает, что в организме кроликов, потреблявших в течение двух месяцев пшеницу, обработанную КфЭ с 20-ти дневным сроком ожидания (1 опытная группа), развивается умеренно выраженная гемическая гипоксия, что подтверждается снижением концентрации гемоглобина (на 12% по сравнению с контролем;  $P=0,07$ ). В крови животных 2 опытной группы, получавших в течение двух месяцев пшеницу с 40-дневным сроком ожидания повышается концентрация молочной кислоты (на 27% по сравнению с контролем;  $P=0,009$ ), что свидетельствует о развитии тканевой гипоксии как компенсаторной реакции организма в ответ на действие раздражителя малой силы. Поскольку недостаток кислорода тормозит генерацию митохондриями АТФ, усиливается его выработка в реакциях анаэробного гликолиза. Это выражается в повышении уровня молочной кислоты – конечного продукта этого метаболического процесса. Усиление анаэробного гликолиза способствует тенденции к повышению содержания глюкозы в сыворотке крови (на 12% по сравнению с контролем;  $P=0,117$ ), что может быть вызвано как стимуляцией процессов расщепления гликогена в печени с последующим выходом глюкозы в кровь, так и усилением реакций глюконогенеза. Интенсификация последнего приводит к повышенному окислению аминокислот с последующим развитием их дефицита. Это может быть одним из факторов, лимитирующих биосинтез печени белков плазмы крови. Именно такую картину отмечали у животных 1 опытной группы, в крови которых регистрировали снижение концентрации общего белка (на 7%;  $P=0,012$ ) и  $\alpha 1$ -глобулинов плазмы крови (на 28% по сравнению с контролем;  $P=0,013$ ).

Торможение биосинтеза белка в печени, вызванное развившимся дефицитом аминокислот, сочетается с воздействием на ткани печени остаточных количеств КфЭ, содержащегося в кормах, что приводит к развитию в этом органе воспалительного процесса. Это сопряжено с необходимостью усиления биосинтеза белков, входящих в состав  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ - и  $\beta$ -глобулинов, участвующих в развитии воспалительной реакции. Нами отмечено повышение содержания в сыворотке крови кроликов 1 опытной группы  $\alpha 2$ -глобулинов (на 32%;  $P=0,008$ ), у животных 2 опытной группы – на 110% ( $P=0,008$ ). Во второй опытной груп-

пе отмечали резкое повышение количества  $\alpha 1$ -глобулинов (в 9 раз по сравнению с контрольными значениями;  $P=0,009$ ). Изменение соотношения между фракциями глобулинов в сторону увеличения  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -глобулинов свидетельствует о развитии первой стадии воспаления – синдрома раздражения печеночных макрофагальных клеток. При этом вторая стадия воспалительного процесса – синдром нарушения целостности гепатоцитов – еще не развивается. Об этом свидетельствует отсутствие статистически значимого повышения активности аланинаминотрансферазы в крови кроликов обеих опытных групп. Поскольку данный фермент в печени весьма активен, нарушение целостности гепатоцитов привело бы к резкому повышению его активности в сыворотке крови.

В условиях нашего опыта корма, обработанные КфЭ, оказывают влияние не только на эритроциты и клетки печени, но и на клетки иммунной системы, в частности на В-лимфоциты. Происходит торможение функции последних, что выражается в снижении  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови животных 1 опытной группы (в 2 раза по сравнению с контролем;  $P=0,009$ ). В дальнейшем по мере развития компенсаторно-приспособительных реакций организма токсический эффект кормов, обработанных КфЭ, нивелируется, а выработка В – лимфоцитами  $\gamma$ -глобулинов восстанавливается. Концентрация этих белков в сыворотке крови животных 2 опытной группы статистически значимо не отличается от контроля.

Анализ содержания креатинина в сыворотке крови кроликов обеих опытных групп свидетельствует о нефротоксическом действии остатков пестицида, содержащихся в кормах. Повреждение почек приводит к снижению их способности экскретировать из организма креатинин, концентрация которого в крови животных 1 опытной группы повышена на 40% ( $P=0,009$ ), во 2-ой – на 51% ( $P=0,009$ ).

Таким образом, включение в рацион пшеницы, убранной через 20 дней после обработки КфЭ, вызывает развитие гемической гипоксии в условиях хронического эксперимента. Длительное скармливание животным кормов с 40-дневным сроком ожидания приводит к интенсификации анаэробного гликолиза в организме животных с последующим нарастанием лакцидемии и развитием синдрома раздражения печеночных макрофагов, что свидетельствует о возможности длительного сохранения микроколичеств КфЭ в кормовых культурах и указывает на необходимость совершенствования регламентов применения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Савкин В., Гальянов И. Безопасность применения пестицидов и агрохимикатов // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Требования безопасности к пестицидам и агрохимикатам», 16–17 апреля 2009: <http://www.agropressa.ru/> (дата обращения 27.05.2011).
2. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов и дополнения к нему (2010 г.) <http://www.mcx.ru/> (дата обращения 15.05.2011).
3. Характеристика Конфидора Экстра® [http://www.bayercropsience.ru/ru/item\\_38.html](http://www.bayercropsience.ru/ru/item_38.html) (дата обращения 24.05.2011).

## Boyko T.V., Gerunova L.K., Convaj V.D. BIOCHEMICAL CHANGES IN THE RABBITS BLOOD SERUM AFTER INCLUSION IN THE DIET OF FORAGE TREATED WITH KONFIDOR EXTRA®.

**Summary.** It was established the changes of biochemical parameters of the rabbits blood serum after inclusion in the diet of wheat, harvested in 20 and 40 days after treatment with Konfidor Extra®. Statistically significant increasing of serum creatinine and alpha-globulin testities to ane ability to save remnants of Konfidor Extra® in the wheat in 40 days after treatment.

**Key words:** feeds, pesticides, neonicotinoids, Konfidor Extra®, biochemical indices.

УДК 615.254.1

## Бондарев А.А., Смирнов И.В., Постников П.С., Филлимонов В.Д., Еремин О.А. Удут В.В. ВЛИЯНИЕ КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ В СТРУКТУРЕ ФУРОСЕМИДА НА ЕГО ДИУРЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ, ГЕОМЕТРИЮ И ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия;

ГОУ ВПО Томский политехнический университет, г. Томск, Россия;

ГУ НИИ Фармакологии СО РАМН, г. Томск, Россия

**Резюме.** Изучено влияние карбоксильной группы в молекуле фуросемида на диуретическую активность препарата. С этой целью был синтезирован этиловый эфир фуросемида и исследованы его фармакологические свойства. Квантово-химические расчеты показали, что этерификация мало изменяет зарядовые и конформационные характеристики фрагментов  $\text{NH}_2\text{SO}_2$  и фурил- $\text{CH}_2\text{NH}$  относительно бензольного ядра молекулы, что ставит под сомнение роль сульфамидной группы и фуранового цикла как ключевых фармакофорных групп в проявлении диуретической активности препарата. Параметры внутримолекулярной водородной связи также практически не изменились, значительные изменения эффективного заряда наблюдаются только для атома кислорода, непосредственно связанного с этильной группой. Сравнительное исследование диуретической активности фуросемида и его этилового эфира на крысах показало отсутствие диуретической активности у полученного соединения. Потеря диуретической активности в результате модификации молекулы свидетельствует о существенной роли атома водорода карбоксильной группы в обеспечении высокой активности фуросемида.

**Ключевые слова:** фуросемид, мочегонное действие, карбоксильная группа.

Поиск новых высокоактивных и селективных лекарственных веществ и разработка принципов их проектирования является одной из актуальных задач современной фармакологической и фармацевтической науки [1].

Учитывая широкое применение мочегонных средств в клинической практике, нами проводится изучение отдельных сторон механизма действия существующих диуретических средств. Наиболее интересным, на наш взгляд, является один из самых активных и широко применяемых диуретиков фуросемид [2]. В данной работе была изучена роль карбоксильной группы в молекуле фуросемида с целью оценки ее вклада в фармакологическую активность препарата и разработки основ для синтеза новых диуретических веществ, обладающих более высокой фармакологической активностью и селективностью, чем су-

ществующие соединения.

С целью изучения роли карбоксильной группы нами был синтезирован этиловый эфир 4-хлор-2-(2-фурилметиламин)-5-сульфамилбензойной кислоты (этиловый эфир фуросемида) и исследованы его фармакологические свойства.

#### Материалы и методы

Квантово-химические расчеты структур молекул проводились с использованием метода функционала плотности DFT B3LYP с использованием базиса 6-31G++ (d,p). Для оптимизированной геометрии был проведен расчет инфракрасного спектра, отсутствие отрицательных частот доказывало стабильность найденных структур. Квантовохимический расчет выполнен с помощью программного комплекса PC GAMESS (Firefly), версия 7.1.C., разработанная группа под руководством профессора Грановского А.А., в лаборатории химической кибернетики МГУ. Диуретическую активность веществ изучали в опытах на 12 белых крысах линии Wistar мужского пола массой 250-300 г. Величину диуреза и экскреции ионов натрия и калия определяли в течение суток после введения исследуемых веществ. Концентрацию ионов в моче определяли методом пламенной фотометрии на анализаторе ПАЖ-3. Исследуемые вещества вводили однократно подкожно в 1 мл физиологического раствора хлорида натрия. Фуросемид вводили в дозе 5 мг/кг, этиловый эфир фуросемида вводили в дозах 5, 10 и 50 мг/кг. В качестве контроля вводили 1 мл физиологического раствора хлорида натрия. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента. Различия между сравниваемыми величинами считали достоверными при  $P < 0,001$ .

#### Результаты

Однократное введение фуросемида крысам в дозе 5 мг/кг увеличивало суточный диурез в 2,9 раза по сравнению с контролем. Введение этилового эфира фуросемида в дозах 5, 10 и 50 мг/кг не изменяло величины суточного диуреза, что свидетельствовало об отсутствии диуретической активности у данного соединения. Введение фуросемида в 11,5 раз увеличивало экскрецию ионов натрия по сравнению с контролем, что свидетельствовало о выраженной натрийуретической актив-

ности препарата в дозе 5 мг/кг. Наряду с выраженным натрийуретическим эффектом, в указанной дозе фуросемид вызывал увеличение экскреции ионов калия в 1,4 раза по отношению к фону. При введении этилового эфира фуросемида во всех указанных дозировках повышения экскреции ионов натрия и калия не отмечалось, что свидетельствует об отсутствии салуретической активности вещества. Для оценки влияния этерификации карбоксильной группы на пространственное и электронное строение мы провели неэмпирические квантово-химические расчеты обоих соединений. Оказалось, что этерификация мало изменяет зарядовые и конформационные характеристики фрагментов  $\text{NH}_2\text{SO}_2$  и фурил- $\text{CH}_2\text{NH}$  относительно бензольного ядра молекулы фуросемида, что позволяет поставить под сомнение роль сульфамидной группы и фуранового цикла как ключевых групп в проявлении диуретической активности препарата. Параметры внутримолекулярной водородной связи также практически не изменились. Значительные изменения эффективного заряда наблюдаются только для атома кислорода, непосредственно связанного с этильной группой. С другой стороны, полная потеря диуретической активности в результате модификации молекулы свидетельствует о ключевой роли атома водорода карбоксильной группы, обеспечивающей высокую активность фуросемида.

#### Заключение

Таким образом, диуретическая активность фуросемида в значительной мере обусловлена наличием в его структуре карбоксильной группы. Этерификация этой группы этиловым спиртом с образованием этилового эфира приводит к потере его мочегонной активности. Дальнейшее углубленное изучение роли каждого фрагмента молекулы фуросемида и его вклада в диуретическую активность препарата поможет вскрыть закономерности его молекулярного механизма действия и фармакологической активности. Это, в свою очередь, позволит наметить пути для проектирования и целенаправленного синтеза высокоактивных и более селективных современных мочегонных средств. Учитывая тот факт, что среди современных

мочегонных средств нет оригинальных отечественных препаратов, дальнейшие исследования в этом направлении представляются актуальными.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев, А.А. Термодинамические основы фармакодинамики /А.А. Бондарев, И.В. Смирнов, В.В. Удут. – Томск, 2005. 92с.
2. Зверев, Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстраординарного действия диуретиков / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов. - М., 2000. 220с.

*Bondarev A.A., Smirnov I.V., Postnikov P.S.,  
Filimonov V.D., Eremin O.A., Udut V.V.*

## INFLUENCE OF THE FUROSEMIDE CARBOXYL GROUP ON IT DIURETICAL ACTIVITY, GEOMETRY AND ELECTRONICAL STRUCTURE

**Summary.** The role of carboxyl group in furosemide's molecule for its diuretic activity was studied. A ethyl ether of furosemide was synthesized for that purpose and studied. The quantumchemical computation show is etherification is indifferent for store of energy and conformation for  $\text{NH}_2\text{SO}_2$  and phyril- $\text{CH}_2\text{NH}$  on benzol nucleus. The sulfamide group and furan cycle as key position was doubted for diuretic active of furosemide. A intramolecular hydrogen bond parameters wasn't change, but the oxygen's store of energy for ethyl group was changed. The comparatively investigation was for diuretic activity both furosemide and ethyl ether of furosemide in the rat's. The ethyl ether wasn't activity. It result's show the key role of hydrogen atom of carboxyl group for high activity of furosemide.

**Key words:** furosemide, the diuretic action, carboxyl group.

УДК 615.254.1

*Волобой Н.Л., Мазко О.Н.*

## ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА МОЧЕГОННОЙ АКТИВНОСТИ АРБУТИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Цель исследования: изучить механизм мочегонного действия арбутина. Методы исследования: стандартный образец арбутина вводили крысам внутривенно в дозах 18 мкмоль/кг и 54 мкмоль/кг. Диуретическую активность арбутина оценивали по объему выделенной мочи. В моче определяли содержание креатинина, ионов натрия и калия. Результаты и выводы: арбутин обладает выраженным мочегонным действием. Основу диуретической активности арбутина составляют усиление скорости клубочковой фильтрации и снижение реабсорбции калия.

**Ключевые слова:** арбутин, мочегонное действие.

Многие растительные диуретики активно используются в терапии воспалительных заболеваний мочеполового тракта. Особенностью растительных препаратов является комплексность фармакологического действия. Наиболее предпочтительны препараты на основе тех видов сырья, которые, наряду с диуретическим, оказывают противовоспалительное действие, обладают широким спектром воздействия на возбудителей заболевания [2, 3]. Большую популярность среди растений, обладающих вышеуказанными эффектами приобрели арбутинсодержащие растения, такие как толокнянка, брусника, бадан, зимолобка и другие. Считается, что такие растения оказывают дезинфицирующее, мочегонное и противовоспалительное действие благодаря содержанию значительного количества арбутина. Общепринятым является мнение, что в организме арбутин гидролизует до гидрохинона, который дает выраженный бактерицидный и мочегонный эффект. Однако, механизм действия указанных растений окончательно не установлен и требует дальнейших исследований. В связи с этим актуальной задачей является установление зависимости фармакологического действия растений от их химического состава, что помогло бы в дальнейшем создавать новые эффективные препараты на основе рационального целенаправленного подхода.

Целью настоящей работы явилось изучение механизма мочегонного действия арбутина.

#### Материалы и методы

В эксперименте использовали стандартный образец арбутина. Эксперимент проводили на 12 лабораторных крысах. Вещество вводили крысам внутривенно в течение 7 дней в дозе 18 мкмоль/кг и в течение последующих 7 дней после восстановления нормального диуре-

за в дозе 54 мкмоль/кг. Диуретическую активность арбутина оценивали по объему выделенной мочи, которую измеряли ежедневно. В моче определяли содержание креатинина, ионов натрия и калия. Результаты экспериментальных исследований обрабатывали статистическим методом с использованием критерия Манна-Уитни. Разница сравниваемых средних считалась статистически значимой, если показатель достоверности (P) был меньше 0,05, как это принято в биологических исследованиях [1].

#### Результаты

В результате проведенного исследования было доказано, что арбутин обладает значительным диуретическим эффектом. При введении в дозе 18 мкмоль/кг диурез крыс достоверно увеличился с четвертого по шестой день введения по сравнению с контролем, на седьмой день зафиксировано некоторое его снижение, что вполне логично объясняется активацией водосберегающей функции почек. В дозе 54 мкмоль/кг статистически значимое увеличение диуреза было зафиксировано уже с первого дня и сохранялось вплоть до окончания эксперимента. Причем мочегонный эффект в этой дозе был выраженным и превышал контрольные значения в 2-5 раз в разные дни введения. Введение арбутина приводило также к увеличению выделения креатинина с мочой, о чем свидетельствуют достоверно изменившиеся соответствующие показатели. При введении вещества в дозе 18 мкмоль/кг наблюдалось увеличение экскреции креатинина, однако статистически значимых показателей оно достигало только на 1 и 7 дни эксперимента. В дозе же 54 мкмоль/кг начиная с первого дня и до седьмого экскреция креатинина также увеличивалась и была статистически значимой во все дни. В отношении экскреции натрия не было зафиксировано увеличения его выведения. Во все дни, как в той, так и в другой дозе показатели выведения натрия оставались на том же уровне, что и в контроле, либо понижались. Что свидетельствует о том, что арбутин, очевидно, не влияет на  $\text{NaK}^2\text{Cl}$ -транспортёр. При введении исследуемого вещества было отмечено увеличение экскреции калия в 1,5–2,5 раза. Причем калийуретический эффект не зависел от вводимой дозы. Возможно, увеличение выведения калия связано с влиянием вводимого вещества на какой-либо вид  $\text{KCl}$ - транспортёров.

#### Заключение

Таким образом, полученные результаты эксперимента указывают на наличие двух возможных причин мочегонного действия арбутина.

С одной стороны – это усиление скорости клубочковой фильтрации, о чем свидетельствуют увеличившиеся показатели экскреции креатинина, с другой – некоторое снижение канальцевой реабсорбции калия, что, в свою очередь, обеспечивало развитие калийуреза и дальнейшее увеличение экскреции воды. Стоит также отметить некоторые отличия арбутина от растительных диуретиков в реализации мочегонного действия, потому как принято считать, что последние не влияют на реабсорбцию и экскрецию электролитов, а являются акваретиками.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каминский, Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных / Л.С. Каминский // Применение статистики в научной и практической работе врача. – Л., 1964. – С. 156.
2. Место и роль фитотерапии в лечении некоторых заболеваний органов мочеполовой системы // UroWeb.ru 2002-2011 URL: <http://www.uroweb.ru/> (дата обращения: 13.05.2011).
3. Фитотерапия воспалительных заболеваний мочеполовых органов // remedium.ru URL: <http://www.remedium.ru/> (дата обращения: 13.05.2011).

УДК 615.252.349:616.613-003.7-092.4

## Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Лампатов В.В., Талалаева О.С. АНТИЛИТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПИОГЛИТАЗОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Цель исследования – изучить влияние пиоглитазона на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза.

Установлено, что применение пиоглитазона в качестве средства фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза привело к значительному облегчению протекания заболевания. Характерными признаками антилитогенного действия препарата стали: ослабление пересыщения мочи оксалат-ионами, устранение повреждающего фактора и многократное снижение количества и размеров кальциевых депозитов.

**Ключевые слова:** экспериментальный нефролитиаз, фармакологическая коррекция, пиоглитазон.

Согласно современным представлениям, важную роль в развитии оксалатного нефролитиаза играют метаболические нарушения, в том числе – расстройство углеводного обмена [1]. Установлено, что при снижении чувствительности почечной ткани к инсулину ослабляется ингибирующая функция ренального цитрата, в результате чего возникают благоприятные условия для формирования почечных конкрементов [2]. В этой связи логично было предположить, что медикаментозная стимуляция гормонального воздействия инсулина на уротелий может стать перспективным направлением фармакологической коррекции мочекаменной болезни. Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение влияния пиоглитазона – препарата, понижающего резистентность тканей к инсулину, на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза.

Эксперименты проведены на 27 самцах крыс линии Wistar, которые были разделены на 2 группы. В первой (контрольной) группе 15 крыс на протяжении 6 недель с целью моделирования оксалатного нефролитиаза получали в виде питья 1%-ный раствор этиленгликоля (ЭГ). Во второй (подопытной) группе 12 крыс по аналогичной схеме получали ЭГ, а, начиная с 4-й недели, на протяжении последующих 3-х недель им ежедневно вводили внутрь субстанцию пиоглитазона в дозе 1 мг/кг в виде взвеси в 2%-ной крахмальной слизи. Каждые 3-4 дня в обеих группах производили сбор суточной мочи, в которой определяли концентрацию ионов оксалата и кальция, а также измеряли экскрецию креатинина. Кроме того, один раз в неделю определяли активность в моче маркерных ферментов повреждения почечного эпителия: лактатдегидрогеназы (ЛДГ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы (НАГ). По истечении 6 недель опыта крысы подверглись декапитуированию путем дислокации шейного позвонка под эфирным наркозом с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.), после чего у них были забраны почки для морфологического исследования с применением окраски по Коссу на предмет наличия кальциевых депозитов. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли по методу вариационных рядов с использованием критерия Манна-Уитни.

Проведенные эксперименты показали, что в результате шестинедельного потребления ЭГ у крыс контрольной группы развивался выраженный оксалатный нефролитиаз со всеми характерными биохими-

## Voloboy N.L., Mazko O.N. STUDY OF THE MECHANISM OF DIURETIC ACTIVITY OF ARBUTIN IN EXPERIMENT ON RATS

**Summary.** The aim of the study: to investigate the mechanism diuretic action of arbutin. Methods of research: Standard sample of arbutin injected rats through a stomach in doses of 18 mkmol/kg and 54 mkmol/kg. Diuretic activity of arbutin estimated on the volume of the allocated urine. In urine determine the content of creatinine, ions of sodium and potassium. Results and conclusions: Arbutin has strong diuretic. The basis of diuretic activity of arbutin are increased glomerular filtration rate and decrease of the reabsorption of potassium.

**Key words:** arbutin, diuretic action.

ческими и морфологическими признаками. Так, было зафиксировано значительное пересыщение мочи оксалат-ионами, поскольку их концентрация в моче на протяжении всего опыта находилась на уровне 1,1–1,7 мг/мл. Мочевая концентрация ионов кальция была стабильной – 1,5–1,9 мкмоль/мл в ходе эксперимента. Параллельно наблюдался ярко-выраженный рост ферментативной активности в моче, вследствие чего к окончанию периода наблюдений активность ЛДГ увеличилась в 2,9 раза (с  $0,18 \pm 0,015$  до  $0,53 \pm 0,018$  У/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ); ГТТ – в 1,6 раза (с  $0,26 \pm 0,015$  до  $0,42 \pm 0,049$  У/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ); НАГ – в 3,8 раза (с  $8,4 \pm 0,32 \times 10^{-3}$  до  $31,9 \pm 2,86 \times 10^{-3}$  У/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ). Наконец, результаты морфометрии выявили присутствие в области почечного сосочка животных контрольной группы значительного количества кальциевых депозитов ( $27,4 \pm 3,22$  в поле зрения), средний размер которых составил  $12,0 \pm 0,62$  мкм.

В подопытной группе в первые 3 недели моделирования заболевания также присутствовали все вышеописанные признаки литогенных процессов. На этом фоне последовавшее затем применение пиоглитазона сопровождалось значительным облегчением экспериментального нефролитиаза. Наглядным показателем эффективности препарата явилось существенное снижение концентрации в моче оксалат-ионов по сравнению с контрольной группой (от  $0,8 \pm 0,10$  мг/мл в первые дни лечения до  $0,4 \pm 0,03$  мг/мл к окончанию опыта против  $1,3$ – $1,7$  мг/мл в контроле;  $p < 0,001$ ). Кроме того, с самого начала курса терапии наметилась четкая тенденция к ослаблению ферментурии. Как следствие, активность ЛДГ к концу эксперимента уступала контрольному уровню в 5,3 раза ( $0,10 \pm 0,016$  У/мг креатинина в сутки); ГТТ – в 1,6 раза ( $0,27 \pm 0,017$  У/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ); НАГ – в 4 раза ( $8,0 \pm 0,19 \times 10^{-3}$  У/мг креатинина в сутки). Финальным подтверждением антилитогенного действия пиоглитазона стали результаты морфометрии. Оказалось, что после трехнедельного применения препарата количество кальциевых депозитов уменьшилось в 19,6 раза (с  $27,4 \pm 3,22$  до  $1,4 \pm 0,27$  в поле зрения), а их средний размер – в 4 раза (с  $12,0 \pm 0,62$  мкм до  $3,0 \pm 0,34$  мкм).

Таким образом, применение пиоглитазона в качестве средства фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза привело к значительному облегчению протекания заболевания. Характерными признаками антилитогенного действия препарата стали ослабление пересыщения мочи оксалат-ионами, устранение повреждающего фактора и многократное снижение количества и размеров кальциевых депозитов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Жариков, А.Ю. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. / А.Ю. Жариков, Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 37–50.
2. Cupisti, A. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers // A. Cupisti, M. Meola M, C. D'Alessandro, G. Bernabini, E. Pasquali, A. Carpi, G. Barsotti // Biomed Pharmacother. – 2007. – V. 61, № 1. – P. 86–90.

Zharikov A.Yu., Lampatov V.V., Talalaeva O.S.,  
**ANTILITHOGENIC ACTION OF PIOGLITASON  
AT THE EXPERIMENTAL OXALATE  
NEPHROLITHIASIS**

**Summary.** The aim of the investigation was studying effect of pioglitason on experimental oxalate nephrolithiasis. It was concluded, that in

conditions of nephrolithiasis pharmacological correction by pioglitason occurs decrease of oxalate's urine supersaturation, injuring factor levelling and calcium deposits number and mid-size reduction.

**Key words:** experimental nephrolithiasis, pharmacological correction, pioglitason.

УДК 616.62-003.7-092.4:615.254

*Жариков А.Ю., Мотин Ю.Г., Зверев Я.Ф., Замятина С.В.*

**БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ НАТРИЯ ЦИТРАТА И НАТРИЯ ФИТАТА НА ОКСИДАТИВНОЕ  
ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ**

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Цель исследования – изучить влияние натрия цитрата и натрия фитата на оксидативное повреждение почек при экспериментальном нефролитиазе. Установлено, что в условиях применения натрия цитрата и натрия фитата для фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза зафиксированы признаки ослабления оксидативного повреждения почек, что сопровождалось снижением количества и размеров кальциевых депозитов.

**Ключевые слова:** нефролитиаз, оксидативное повреждение почек, натрия цитрат, натрия фитат.

Мочекаменная болезнь (МКБ) – распространенное заболевание мочевыделительной системы, проблема поиска новых методов фармакологической коррекции которого сегодня актуальна. Установлено, что существенное значение в процессе камнеобразования играет свободно-радикальное окисление (СРО). Активные формы кислорода (АФК) вызывают деструкцию и дисфункцию нефроцитов, что приводит к формированию первичного очага литогенеза, на котором впоследствии образуются почечные конкременты [1, 2]. В этой связи динамика оксидативного повреждения почек может считаться важным диагностическим признаком эффективности медикаментозного лечения нефролитиаза. Ранее нами было продемонстрировано антилитогенное действие хелатирующих молекул: натрия цитрата и натрия фитата, реализующих свой эффект через ослабление пересыщения мочи. В настоящем исследовании мы поставили цель изучить влияние вышеуказанных средств на оксидативное повреждение почек при экспериментальном нефролитиазе.

Эксперименты проведены на 40 самцах крыс линии Wistar, разбитых на 4 группы по 10 животных в каждой: интактная группа, контрольная группа и 2 группы, получавшие натрия цитрат и натрия фитат соответственно. В интактной группе крысы 6 недель получали в виде питья обычную водопроводную воду ad libitum. В трех других группах с целью моделирования нефролитиаза в течение шести недель животные потребляли в виде питья 1%-ный раствор этиленгликоля (ЭГ). При этом в 3-ей группе, начиная с 4-й недели, на протяжении последующих 3-х недель крысам ежедневно вводили внутрь раствор натрия цитрата в дозе 200 мг/кг. В 4-ой группе по аналогичной схеме в лечебных целях животным предоставлялся для питья в свободном доступе 1%-ный раствор натрия фитата. По истечении 6 недель опыта крысы трех экспериментальных групп декапитировались под эфирным наркозом с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Производился забор почек, которые служили материалом для изучения активности процесса СРО. Активность СРО оценивалась по совокупности биохимических и иммуногистохимических показателей. Биохимическими методами в гомогенате почечной ткани определяли показатели оксидантного и антиоксидантного статусов: общую прооксидантную активность (ОПА), концентрацию тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП), активность антиоксидантных ферментов: каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО). Иммуногистохимическими методами на срезах почек определяли степень экспрессии основных маркеров оксидативного повреждения почечной ткани: малонового диальдегида (МДА) и супероксиддисмутазы (СОД), которая выражалась в процентах к максимуму окраски поля почечного среза. Гистохимическим методом Косса выявляли количество и размер кальциевых депозитов. Статистическую обработку результатов проводили методом вариационных рядов с использованием критерия Манна-Уитни.

Проведенные эксперименты показали, что шестинедельное применение ЭГ крысами контрольной группы спровоцировало развитие у них выраженного нефролитиаза, о чем свидетельствовало формирование многочисленных кальциевых депозитов в области почечного

сосочка ( $27,4 \pm 3,22$  в поле зрения), средний размер которых составил  $12,0 \pm 0,62$  мкм. На этом фоне в почках контрольных животных происходила активация процесса СРО, проявившаяся восьмикратным увеличением концентрации ТБРП относительно показателей здоровых крыс и снижением на 7,5% активности ГПО – главного антиоксидантного энзима ( $p < 0,05$ ). Параллельно было зафиксировано ослабление экспрессии в эпителиоцитах собирательных трубок СОД на 5,7% и увеличение на 3,5% экспрессии МДА (для обоих –  $p < 0,001$  в сравнении с показателями интактных крыс).

В этих условиях применение натрия цитрата и натрия фитата привело к значительному ослаблению оксидативного стресса, сопровождавшемуся уменьшением количества и размеров кальциевых депозитов. Так, после курса применения натриевой соли лимонной кислоты в почках в 2,9 раза относительно контроля уменьшилась концентрация ТБРП, нормализовалась активность ГПО, а также на 10% снизилась ОПА ( $p < 0,02$ ). Иммуногистохимический анализ выявил восстановление степени экспрессии СОД и МДА до уровня здоровых крыс, а результаты морфометрии показали уменьшение количества кальциевых депозитов в 3,4 раза (до  $8,0 \pm 1,39$  в поле зрения) и их размеров в 1,9 раза (до  $6,2 \pm 0,27$  мкм;  $p < 0,001$ ). Антиоксидантное действие натрия фитата выражалось в шестикратном уменьшении, по сравнению с показателями контрольных крыс, внутрипочечной концентрации ТБРП и увеличении на 10,8% активности каталазы ( $p < 0,001$ ). Экспрессия СОД и МДА в собирательных трубках также возвращалась к уровню, зафиксированному у интактных животных, а количество кальциевых депозитов и их размер уменьшились в 1,9 раза (до  $14,2 \pm 2,00$  в поле зрения;  $p < 0,001$ ) и в 2 раза (до  $5,9 \pm 0,41$  мкм;  $p < 0,001$ ) соответственно.

Таким образом, в условиях применения натрия цитрата и натрия фитата для фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза зафиксированы признаки ослабления оксидативного повреждения почек, что сопровождалось снижением количества и размеров кальциевых депозитов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Жариков А.Ю. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. / А.Ю. Жариков, Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 37-50.
2. .... Зверев Я.Ф. О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов, О.С. Талалаева, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков, С.В. Талалаев, Я.С. Булгакова // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 58-63.

*Zharikov A.Yu., Motin Yu.G., Zverev Ya.F.,  
Zamyatina S.V.*

**BENEFICIAL EFFECT OF SODIUM CITRATE  
AND SODIUM PHYTATE ON KIDNEYS  
OXIDATIVE DAMAGE AT THE EXPERIMENTAL  
NEPHROLITHIASIS**

**Summary.** The aim of the investigation was studying effects of sodium citrate and sodium phytate on oxidative damage at the experimental nephrolithiasis. It was concluded, that in conditions of nephrolithiasis pharmacological correction by sodium citrate and sodium phytate occurs decrease of kidneys oxidative damage which was accompanied by calcium deposits number and mid-size reduction.

**Key words:** experimental nephrolithiasis, crystallization's inhibitors, expression.

Зверева А.Я.

## УСТРАНЕНИЕ ХЛОРПРОМАЗИНОМ СУТОЧНЫХ КОЛЕБАНИЙ В ДЕЙСТВИИ ФУРОСЕМИДА У КРЫС

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** В экспериментах на крысах предварительное введение хлорпромазина (5 дней по 1 мг/кг в день подкожно) не повлияло на экскреторную функцию почек, но устраняло суточные флюктуации в эффектах фуросемида, зафиксированные ранее у интактных животных. Полученные результаты подтверждают роль центрального пейсмейкера в обеспечении циркадианных колебаний в действии фуросемида на почки.

**Ключевые слова:** фуросемид, хлорпромазин, функция почек, циркадианные колебания.

Сегодня известно, что нормальное функционирование организма подчиняется строгим суточным (циркадианным) ритмам. У млекопитающих главный пейсмейкер, задающий циркадианную ритмичность, локализован в парных супрахиазматических ядрах, расположенных в основании гипоталамуса [1].

Ранее мы показали, что действие широко применяемого мочегонного препарата фуросемида в отношении экскреторной функции почек у крыс подвержено выраженным суточным колебаниям с преобладанием эффекта после ночного введения препарата [2]. Перед нами возник вопрос, сохраняются ли отмеченные флюктуации в действии диуретика в условиях подавления активности центрального пейсмейкера с помощью известного нейрорегулятора хлорпромазина.

Работа проведена на 25 крысах Вистар обоего пола массой около 150 г в весенний период в условиях светового режима, характерного для Юга Западной Сибири. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях стандартной диеты при свободном доступе к воде и пище. После 10-дневного периода стабилизации, в ходе которого определялись контрольные показатели функции почек, на протяжении 5 дней крысам подкожно вводили хлорпромазин в дозе 1 мг/кг в сутки, после чего 13 животным (1-я группа) внутрибрюшинно вводили фуросемид в дозе 20 мг/кг в 12<sup>00</sup>, 12 крысам (2-я группа) – в 24<sup>00</sup>. В собранной за сутки моче определяли содержание Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> и креатинина, служившего мерой клубочковой фильтрации, а также фуросемида. Электролиты детектировали методом пламенной фотометрии, креатинин – модифицированным методом Поппера, фуросемид – с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты обрабатывали статистически методом вариационных рядов с использованием критерия Стьюдента.

Полученные результаты представлены в таблице. Из таблицы видно, что предварительное введение хлорпромазина не оказало существенного влияния на экскреторную функцию почек.

В этих условиях введение фуросемида обеспечило развитие свойственного этому диуретику мощного воздействия на почки. Так, после инъекции препарата в 12<sup>00</sup> суточный диурез вырос в 3,3 раза, экскреция натрия – в 170 раз, калия – в 6,3 раза. Скорость клубочковой фильтрации при этом увеличивалась примерно в 1,5 раза, что внесло свой вклад в развитие мочегонного эффекта фуросемида.

Важно отметить, что введение диуретика в 24<sup>00</sup> вызвало сопоставимые изменения исследуемых показателей. Суточное мочеотделение, например, возросло в 3,5 раза, а экскреция натрия – в 186 раз. Так что, существенных различий изучаемых параметров при введении фуросемида днем и ночью на фоне хлорпромазина, в отличие от того, что мы наблюдали ранее у интактных животных, выявлено не было. Примечательно, что не различалось и количество фуросемида, выделившегося за сутки с мочой.

Таблица 1

Влияние фуросемида на функцию почек крыс на фоне хлорпромазина

Группы крыс	Диурез, мл/сутки	Суточная экскреция			
		Na <sup>+</sup> , мкМ	K <sup>+</sup> , мкМ	Креатинин, мкМ	Фуросемид, % от дозы
Исходный период					
1 группа	3,2±0,42	13±1,7	108±6,7	5,6±0,28	-
2 группа	3,1±0,39	11±1,1	120±9,3	6,0±0,45	-
После 5 дней применения хлорпромазина					
1 группа	3,5±0,63	10±2,2	129±17,5	5,9±0,83	-
2 группа	3,7±0,82	8±1,1	132±18,2	6,4±0,86	-
После введения фуросемида					
1 группа	11,5±1,63	1678±203,1	812±114,3	8,4±1,02	52,1±2,43
2 группа	13,0±2,05	1414±172,5	747±104,8	9,4±1,22	52,5±2,29

Примечание: 1-ой группе животных фуросемид вводили в 12<sup>00</sup>, 2-ой – в 24<sup>00</sup>; все цифры, полученные после введения фуросемида, достоверно превосходят показатели исходного периода.

Таким образом, подавление активности центрального пейсмейкера с помощью хлорпромазина нивелировало свойственные фуросемиду суточные колебания экскреторной функции почек. Этот факт подчеркивает роль центрального водителя циркадианных ритмов в обеспечении различий в активности препарата на протяжении суток у крыс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брюханов, В.М., Роль почки в регуляции суточных ритмов организма. / В.М.Брюханов, А.Я.Зверева // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 3. – С. 17-31.
2. Зверева, А.Я. Исследование хронофармакологии фуросемида в эксперименте. / Зверева А.Я. // Матер. I Всерос. научно-практ. конф. молодых ученых "Сибирский медико-биологический конгресс". Барнаул, 2011. – С. 29-30.

Zvereva A. Ya.

### ELIMINATION BY CHLORPROMASINE OF DAILY FLUCTUATIONS OF FUROSEMIDE ACTION IN RATS

**Summary.** In rats preliminary administration of chlorpromazine (5 days on 1 mg/kg a day subcutaneously) haven't affected on excretory function of kidneys, but eliminated daily fluctuations in furosemide effects, fixed earlier in intact animals. The received results confirm a role of central pacemaker in maintenance of circadian fluctuations in furosemide effects on kidneys.

**Key words:** furosemide, chlorpromazine, renal functions, circadian fluctuations.

Зверева А.Я., Брюханов В.М.

### ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОДНОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА ПОЧЕЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФУРОСЕМИДА У КРЫС

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Эксперименты на крысах показали, что хроническая водная депривация значительно ослабляет экскреторную функцию почек за счет усиления процесса реабсорбции, главным образом воды, в собирательных трубках нефрона. Внутрибрюшинное введение депривированным животным петлевого диуретика фуросемида в дозе 20 мг/кг обусловило развитие более слабого диуретического и натрийуретического действия, чем у интактных крыс. Зафиксированный эффект,

по-видимому, обусловлен выявленным нами значительным уменьшением количества молекул фуросемида, попадающих в просвет почечных канальцев в условиях водной депривации.

**Ключевые слова:** водная депривация, фуросемид, функция почек.

О фармакокинетике и фармакодинамике петлевого диуретика фуросемида в условиях водной депривации известно мало, несмотря

на его широкое применение. Между тем, известно, что состояние дегидратации вызывает существенные изменения регуляции водно-солевого обмена. Целью данной работы явилось исследование влияния фуросемида на функцию почек у крыс, подвергнутых воздействию хронической водной депривации.

Работа проведена на 20 крысах Вистар обоего пола массой около 200 г. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи в условиях стандартной диеты при свободном доступе к воде и пище. После 10-дневного периода стабилизации, в ходе которого определялись контрольные показатели функции почек, часть животных на протяжении 5 дней с 20<sup>00</sup> до 8<sup>00</sup> лишались питьевой воды. Фуросемид вводили внутривенно в дозе 20 мг/кг. В собранной за сутки моче определяли содержание Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> и креатинина, служившего мерой клубочковой фильтрации, а также фуросемида. Электролиты детектировали методом пламенной фотометрии, креатинин – модифицированным методом Поппера, фуросемид – с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Крыс декапитировали под эфирным наркозом с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.). Поперечные срезы почек окрашивали гематоксилином и эозином. Для определения общей функциональной жизнеспособности клеток использовали методику окраски по А.Н.Яцковскому. Морфометрические исследования проводили с использованием программного пакета Axio Vision 4.7 (Carl Zeiss, Germany). Рассчитывали известное ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) в эпителиоцитах дистальных канальцев нефронов наружной медуллы по формуле: ЯЦО = S<sub>ядра</sub> / (S<sub>клетки</sub> - S<sub>ядра</sub>). Оценивали размер просвета дистальных почечных канальцев и собирательных трубок в мкм<sup>2</sup>. Полученные результаты обрабатывали статистически методом вариационных рядов с использованием критерия Стьюдента.

Выяснилось, что временное пребывание крыс в условиях частичной водной депривации существенно отразилось на функции почек. Ограничение потребления воды привело к снижению уровня суточного мочеотделения на 24%. В такой же степени снизилась и скорость клубочковой фильтрации. Экскреция Na<sup>+</sup> к исходу 5-х суток депривации уменьшилась в 5 раз. В наименьшей степени (на 12%) снизилось суточное выделение K<sup>+</sup>. Отмеченные изменения были обусловлены активацией механизмов, направленных на сохранение объема внеклеточной жидкости. Это достигается стимуляцией секреции антидиуретического гормона (АДГ), действие которого направлено на усиление реабсорбции жидкости в конечных отделах дистальных канальцев и в собирательных трубках нефрона [1]. Эти данные подтвердились результатами гистологического исследования. Значительно возрос индекс ЯЦО, увеличение которого на 15,5% отразило подъем функциональной активности клеток дистального нефрона. Примечательно, что этот подъем был обусловлен усилением активности уже функционирующих клеток, а не включением резервных, поскольку соотношение активных и неактивных клеток осталось неизменным. Об активизации дистальной реабсорбции говорит существенное расширение просвета дистальных канальцев и, особенно, собирательных трубок, предназначенных для обратного всасывания воды под влиянием АДГ. Мы зафиксировали увеличение диаметра последних в условиях водной депривации на 24%. Заметим, что столь существенный прирост обеспечивался не равномерным увеличением диаметра всех собирательных трубок, а лишь части из них. Так, если количество собирательных трубок, имевших площадь просвета 800 мкм<sup>2</sup> и более при

средней величине 414 ± 7,9 мкм<sup>2</sup> в интактных почках составило 3,6%, то в условиях депривации их число возросло до 10%.

Введение фуросемида существенно ослабило экскреторный ответ почек животных, находившихся в условиях водной депривации. Оказалось, что абсолютные цифры суточного мочеотделения и, особенно, экскреции натрия у депривированных животных значительно уступают показателям интактных крыс. Зафиксированные изменения были обусловлены существенным уменьшением количества молекул фуросемида, попавших в просвет почечных канальцев. Так, у контрольных крыс выделилось за сутки 58,4 ± 3,19% от введенной дозы препарата, а у депривированных – 44,4 ± 4,31% (p < 0,05). Исходя из того, что фуросемид попадает в просвет канальцев в основном путем почечной секреции, можно предположить, что в условиях водной депривации происходит ослабление и этого процесса. Важно отметить, что наблюдавшиеся нами изменения происходили на фоне неизменного уровня количества активных клеток, а показатель ЯЦО оставался на уровне, достигнутом в условиях водной депривации *per se*. Оказалось, что введение фуросемида усилило активность процессов, направленных на спасение солей и воды в конечных отделах дистальных канальцев и в собирательных трубках, т.е. в отделах нефрона, находящихся «ниже по течению» места, где фуросемид осуществляет свой салуретический эффект, ингибируя активность Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> – котранспортера в толстом восходящем отделе петли Генле [2]. Максимум этот эффект достиг после введения фуросемида депривированным крысам в собирательных трубках, просвет которых увеличился более чем на 30% по сравнению с интактными почками, причем эффект обеспечивался за счет 12% собирательных трубок.

Таким образом, в условиях хронической водной депривации экскреторная функция почек ослабляется в основном за счет усиления процессов реабсорбции воды в собирательных трубках нефрона. Действие фуросемида в условиях водной депривации существенно ослабляется за счет уменьшения его количества, поступающего в просвет почечных канальцев.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вандер А. Физиология почек /Пер. с англ. – СПб: «Питер», 2000. – 256 с.
2. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Побочные эффекты современных диуретиков. – Новосибирск: «ЦЭРИС», – 2003. – 328 с.

### Zvereva A.Ya., Bryukhanov V.M. EFFECTS OF CHRONIC WATER DEPRIVATION ON RENAL ACTIONS OF FUROSEMIDE IN RATS

**Summary.** Experiments on rats have shown that chronic water deprivation significantly reduces the renal excretory function by enhancing the process of reabsorption, mainly water in the collecting ducts of the nephron. Intraperitoneal administration to deprived animals of the loop diuretic furosemide at 20 mg/kg resulted in the development of a weaker diuretic and natriuretic action than in intact rats. The fixed effect is likely due to we identified a significant decrease in the number of molecules of furosemide, falling into the lumen of renal tubules under conditions of water deprivation.

**Key words:** water deprivation, furosemide, renal function.

УДК 615.011.5

Ким Т.В., Грек О.Р., Шаранов В.И., Шинкарева Н.В., Толстикова Т.Г.

## ОЦЕНКА АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Государственный медицинский университет, г. Караганда, Казахстан;

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравоохранения, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** В эксперименте установлена дозозависимая антиоксидантная активность бетулоновой кислоты и ее производных на фоне применения комплекса цитостатических средств, которая наиболее выражено проявляется при введении в дозе 50 мг/кг.

**Ключевые слова:** бетулоновая кислота, производные бетулина, антиоксиданты, цитостатические средства.

Весьма актуальными остаются предупреждение осложнений противоопухолевой терапии и поиск средств, способных снизить токсические проявления [1]. Представляется перспективным использовать производные бетулина, являющиеся тритерпеновыми соединениями

лупанового ряда, отличающиеся доступностью и широким спектром фармакологических свойств [2, 3], в том числе имеющие антиоксидантное, противовирусное, противоопухолевое и гепатопротекторное действие. Однако дозозависимость проявления этих свойств остается не изученной.

Целью исследования явилось изучение дозозависимого влияния бетулоновой кислоты и ее производных на антиоксидантную активность плазмы крови на фоне применения комплекса цитостатических препаратов (КЦП).

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 170–200 г. Изучаемые соединения (бетулоновая кислота (БК), 2α-аланин

бетулоновая кислота (БК-2α), 2α-аланинметиловый эфир бетулоновой кислоты (ЭБК-2α)) вводились внутривенно в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг за 6 часов до однократного внутривенного введения комплекса цитостатиков в дозах, равных 1/5 LD<sub>50</sub> (циклофосфан – 21 мг/кг, доксорубин – 2,1 мг/кг, винкристин – 0,04 мг/кг, преднизолон – 2,1 мг/кг). Животных декапитировали на 7-е и 14-е сутки под легким эфирным наркозом. Объектом исследования служила кровь. Активность системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по количеству образовавшегося малонового диальдегида (МДА) [4]. Антиоксидантный потенциал оценивали по изменению антиокислительной активности (АОА) [5].

В результате проведенного исследования установлено, что однократное введение КЦП приводит к увеличению концентрации МДА в плазме крови на 7-е сутки на 66% и на 14-е сутки, хотя имеется тенденция к снижению, уровень МДА остается достаточно высоким по сравнению с интактным контролем (на 47%) (таблица). Этому соответствует и невысокая АОА (46% и 75% от контроля). Из введенных соединений в дозе 50 мг/кг на фоне КЦП значительно снизилась скорость реакций ПОЛ БК, при этом уровень МДА на 7-е и 14-е сутки достоверно соответствовал интактному контролю. При введении в той же дозе БК-2α и ЭБК-2α наметилась лишь тенденция к снижению накопления МДА. При этом АОА при введении БК-2α на 7-е сутки была почти в 2 раза выше таковой интактного контроля и снижалась до его значений на 14-е сутки и, наоборот, при введении ЭБК-2α – достоверно не отличалась от интактного контроля, а затем возрастала в 1,5 раза соответственно в те же сроки. При профилактическом введении БК в дозе 100 мг/кг на фоне КЦП ингибирующий эффект инициации процессов перекисидации липидов, как на 7-е, так и на 14-е сутки отсутствует, уровень МДА достоверно не отличается от КЦП контроля, но АОА соответствует таковой интактного контроля.

Таблица 1

Влияние бетулоновой кислоты и ее аланинамидных производных на фоне введения комплекса цитостатиков на АОА и ПОЛ (M±m, n=6)

Условия эксперимента	МДА, нмоль/л		АОА, отн. ед	
	50 мг/кг	100 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
Контроль (интактные животные)	3,2±0,1		36,6±1,02	
КЦП контроль, 7 сут.	5,3±0,6 <sup>a</sup>		17,0±1,7 <sup>a</sup>	
КЦП контроль, 14 сут.	4,7±0,5 <sup>a</sup>		27,5±1,5 <sup>a</sup>	
БК+КЦП, 7 сут.	3,3±0,2 <sup>b</sup>	4,4±0,4 <sup>a</sup>	37,5±1,4 <sup>b</sup>	36,6±3,1 <sup>b</sup>
БК-2α+КЦП, 7 сут.	4,1±0,4 <sup>a</sup>	3,9±0,4 <sup>ab</sup>	68,4±2,3 <sup>ab</sup>	64,7±1,7 <sup>ab</sup>
ЭБК-2α+КЦП, 7 сут.	4,4±0,4 <sup>a</sup>	4,01±0,3 <sup>ab</sup>	41,4±3,5 <sup>b</sup>	43,1±2,5 <sup>ab</sup>
БК+КЦП, 14 сут.	3,2±0,6 <sup>b</sup>	4,3±0,5 <sup>a</sup>	37,5±1,4 <sup>b</sup>	38,1±1,1 <sup>b</sup>
БК-2α+КЦП, 14 сут.	4,0±0,2 <sup>a</sup>	4,0±0,1 <sup>a</sup>	37,3±4,3 <sup>b</sup>	57,2±1,5 <sup>ab</sup>
ЭБК-2α+КЦП, 14 сут.	4,2±0,1 <sup>a</sup>	4,1±0,01 <sup>a</sup>	55,3±1,6 <sup>ab</sup>	33,2±1,7 <sup>b</sup>

p<sup>a</sup> – достоверность различий с интактным контролем, a – (p<0,05)

p<sup>b</sup> – достоверность различий с КЦП контролем, b – (p>0,05)

УДК 615.012.6:57.03.

Колесова М.Е., Хрупко О.П.

## ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ НАНОКАПСУЛИРОВАННОЙ ФОРМЫ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово, Новосибирская обл., Россия

**Резюме.** В последние годы во всем мире большое внимание уделяется разработке неинъекционных форм доставки лекарственных веществ. В связи с этим, цель исследования – конструирование нанокапсулированной формы рекомбинантного эритропоэтина человека (рчЭПО) для перорального применения, изучение ее эффективности и безопасности. В ходе работы были подобраны наиболее перспективные полимеры для создания новой лекарственной формы рчЭПО и определена их максимальная нетоксическая доза. Отработаны условия получения нанокапсулированной формы препарата. Получены 33

экспериментальных образца капсулированного рчЭПО. Структура и размер частиц были исследованы методом атомно-силовой микроскопии. Показано, что структура капсул изменяется в зависимости от pH раствора. Проведены испытания специфической активности полученных образцов препаратов *in vitro* и *in vivo*. Нанокапсулированные препараты эритропоэтина, введенные перорально в дозе 160 МЕ/мышь, эффективно увеличивают количество ретикулоцитов в периферической крови лабораторных животных.

Введение же БК-2α и ЭБК-2α в дозе 100 мг/кг на 7-е сутки хотя и сдерживает рост содержания МДА на 22% и 25% соответственно по сравнению с КЦП контролем (на 66%), но на 14-е сутки достоверно не отличается от его значений. При этом АОА плазмы крови примерно соответствует таковой на 7-е сутки при введении этих соединений в дозе в два раза меньшей, а на 14-е сутки либо остается высокой (БК-2α), либо соответствует таковой интактного контроля (ЭБК-2α).

Полученные данные позволяют прийти к заключению, что наиболее эффективны вещества в дозе 50 мг/кг. Кроме того, из всех исследованных соединений только БК при профилактическом однократном введении в дозе 50 мг/кг на фоне КЦП значительно подавляет активность процессов липопероксидации и стабильно сохраняет АОА плазмы крови. Однако, хотя БК-2α и ЭБК-2α введенные в той же дозе, в меньшей степени подавляют процессы инициации ПОЛ, их антиоксидантный потенциал значительно выше по сравнению с БК, что согласуется с литературными данными [2].

Таким образом, данные соединения имеют перспективу для их дальнейшей разработки в качестве средств коррекции осложнений цитостатическими препаратами.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей / М.Л. Гершанович [и др.]. – СПб.: Сотис, 1999. – 152 с.
2. Терпеноиды ряда лупана – биологическая активность и фармакологические перспективы. II. Полусинтетические производные лупана / Т.Г. Толстикова [и др.] // Биор. химия. – 2006. – № 3. – С. 291-307.
3. Microbial transformations of two lupine-type triterpenes and anti-tumor-promoting effects of the transformation products / T. Akihisa [et al.] // J. Nat. Prod. – 2002. – Vol. 65. – P.278-282.
4. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э.Н. Коробейникова // Лаб. дело. – 1989. - № 7. - С. 8-10.
5. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеинов / Г.И. Клебанов [и др.] // Лаб. дело. – 1988. - № 5. – С. 59-62.

Kim T.V., Grek O.R., Sharapov V.I.,  
Shinkareva N.V., Tolstikova T.G.

## EVALUATION OF ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF BETULIN'S DERIVATIVES DURING TREATMENT WITH CYTOSTATIC AGENTS

**Summary.** In the experiment established dose-related antioxidant activity betulonic acid and its derivatives against applying a set of cytostatic agents, which is most markedly seen at a dose of 50 mg/kg.

**Key words:** betulone acid, derivatives of betulin, antioxidants, cytostatic agents.

ральная форма.

На сегодняшний день основным направлением в развитии фармацевтической технологии является совершенствование регулируемости и направленности действия биологически активных веществ. Терапевтические системы с регулируемым высвобождением активного вещества обеспечивают пролонгированное действие лекарства, возможность уменьшения курсовой дозы и частоты проявления побочных эффектов, а также позволяют длительное время удерживать постоянный уровень терапевтической концентрации препарата в плазме крови [1, 2]. Таким образом, создание систем доставки лекарственных веществ и исследование биофармакологических свойств препаратов на их основе представляется актуальной и практически значимой задачей. В связи с этим, цель исследования — конструирование нанокапсулированной формы рекомбинантного эритропоэтина человека для перорального применения, изучение ее эффективности и безопасности.

Для создания нанокапсулированной формы рекомбинантного эритропоэтина человека (рчЭПО) были подобраны биodeградируемые полимеры природного и синтетического происхождения, обладающие рядом преимуществ, определяющих эффективность их применения в качестве средств направленной доставки лекарственных веществ: биосовместимость, стабильность в широком диапазоне pH, низкая токсичность и высокое сродство к слизистым оболочкам. Все полимеры были проверены на токсичность по отношению к культурам клеток Vero и L-68 методом титрования последовательных двукратных разведений. В результате проведенных экспериментов максимальные нетоксичные концентрации используемых полимеров для культур клеток составили от 0,1% до 3%.

Процесс капсулирования заключался в диспергировании раствора эритропоэтина в водорастворимом заряженном полиэлектролите (полимере), получении коацервата для формирования оболочек капсул, введении отвердителя и лиофильной сушки полученных капсул. Определение содержания рчЭПО, включившегося в капсулы, проводили методом иммуноферментного анализа. Согласно рекомендациям Государственной фармакопеи XI издания были созданы условия имитации прохождения капсул через кислую среду желудка и щелочную среду кишечника. Потери при прохождении кислой и щелочной сред составили 1,2–25,5% в зависимости от препарата.

Размер полученных капсул и кислотоустойчивость препаратов определяли методом атомно-силовой микроскопии при различных pH. Для ЭПО, не включенного в капсулы, размер частиц составил 5–10 нм, а для капсулированных форм варьировал в среднем от 20 до 100 нм в зависимости от полимера и его концентрации в препарате. По данным атомно-силовой микроскопии были отобраны 8 образцов препаратов ЭПО, образующих капсулы размером не более 100 нм. В дальнейшем их специфическая активность была исследована в системе *in vivo*. Для этого самок мышей линии ICR разделяли на группы по 6 животных и перорально вводили один из препаратов в дозе 40 МЕ/мышь в течение 4 дней (суммарная доза на мышь – 160 МЕ), на 5 день забирали кровь для исследования. В качестве отрицательного контроля использовали мышей, получавших физиологический раствор, в качестве контроля – мышей, получавших не капсулированный препарат ЭПО. Мазки крови фиксировали и окрашивали по Паппенгейму-Крюкову, после чего проводили подсчет содержания ретикулоцитов. Число ретикулоцитов для группы мышей, получавшей эритропоэтин, не включенный в капсулы, статистически не отличалось от полученного для группы отрицательного контроля, что, вероятно, указывает на разрушение ЭПО при прохождении через пищеварительный тракт и его низкую биодоступ-

ность. Капсулированные препараты достоверно повышали содержание ретикулоцитов в периферической крови мышей по сравнению с отрицательным контролем. Таким образом, можно сделать вывод, что полимеры защищают ЭПО от разрушения и повышают его биодоступность. Статистические различия рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента.

#### Выводы

1. В результате работы были подобраны полимеры для создания нанокапсулированной формы рекомбинантного эритропоэтина человека для перорального применения.

2. Токсичность полимеров варьировала в зависимости от полимера и его концентрации от 0,1% до 3%.

3. Содержание эритропоэтина в препаратах составило  $1119 \pm 35,49$  МЕ. При прохождении через кислую среду потеря активности препаратов составляла не более 25,5%.

4. Размер частиц для некапсулированного эритропоэтина по данным атомно-силовой микроскопии составил 5–10 нм; для капсулированных форм 20–100 нм. Показано, что структура образцов изменяется в зависимости от pH раствора.

5. Нанокапсулированные препараты эритропоэтина, введенные перорально в дозе 160 МЕ/мышь, эффективно увеличивают количество ретикулоцитов в периферической крови лабораторных животных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Avnesh Kumari, Sudesh Kumar Yadav, Subhash C. Yadav. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery system // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2010. – № 75. – P. 1–18.

2. Anne des Rieux, Virginie Fievez, Marie Garinot, Yves-Jacques Schneider, Véronique Préat. Nanoparticles as potential oral delivery system of proteins and vaccines: A mechanistic approach // *Journal of Controlled Release*. – 2006. – № 116. – P. 1-27.

*Kolesova M.E., Khripko O.P.*

## PRECLINICAL TRIALS NANOENCAPSULATED FORM OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN FOR ORAL ADMINISTRATION

**Summary.** In recent years, worldwide attention is paid to the development of non-injecting forms of drugs. In this regard, the purpose of the study is to design nanoencapsulated form of recombinant human erythropoietin (rhEPO) for oral administration, the study of its efficacy and safety. Existing delivery systems have several disadvantages, in consequence of which has developed a new method of delivery is based on the conformational changes of polymers. The work was selected the most promising polymers for the creation of a new dosage form of rhEPO and determined their maximum nontoxic dose. Worked out conditions for obtaining a nanoencapsulated form. Obtained 33 experimental samples encapsulated erythropoietin. Structure and particle size were investigated by atomic-force microscopy. Shown, that the structure of the capsule varies depending on the pH. Investigated the specific activity of the samples of drugs *in vitro* and *in vivo*. Nanoencapsulated drugs erythropoietin, dosed orally at a dose of 160ME/mouse, effectively increasing the number of reticulocytes in peripheral blood of laboratory animals.

**Key words:** erythropoietin, polymeric nanocapsules, oral form.

УДК: 615.21/27:612.017/592.1

*Колпаков А.Р.*

## БЫТЬ ИЛИ НЕ БЫТЬ РЕГИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ?

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития, г. Новосибирск, Россия;

НИИ биохимии СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** В эксперименте на крысах Вистар (модель Харта) показано изменение кинетики антипирина и изониазида (тест-препаратов I и II фаз метаболизма) в динамике голодового воздействия. Обсуждая полученные результаты и привлекая данные литературы, автор высказывает мнение, что существует необходимость изучения в эксперименте и клинике особенностей действия лекарственных веществ в различных экологических условиях.

**Ключевые слова:** холод, метаболизм ксенобиотиков, действие лекарств.

Исследования, проведенные в НИИ биохимии СО РАМН в 70-80 годы, выявили значительные отличия всех видов обмена у жителей высоких широт от «среднестатистических» показателей. Анализ полученных фактов позволил выделить «полярный метаболический тип», который формируется под действием экстремальных факторов Севера (и Антарктиды) и характеризуется изменением потребностей организма в пищевых веществах и энергии. На форумах всех уровней и в печати Л.Е.Паниным была высказана мысль о неприятии и потенциальной опасности для здоровья северян питания по средневропейским нормам [3]. Через 25 лет об этом заявили и зарубежные ис-

следователи [4]. Правда, без ссылок на российские работы.

Переход организма на новый энергетический уровень связан с изменением активности многих ферментов, в частности, метаболизма ксенобиотиков. Пища и лекарственные вещества имеют общие исторические корни. В НИИ биохимии и на кафедре фармакологии НГМУ проведено изучение состояния процессов биотрансформации ксенобиотиков на двух группах крыс-самцов Вистар в динамике холодового воздействия (модель Харта – содержание в одиночных клетках при  $t + 5^{\circ}\text{C}$ , 5 недель). Условия хронического эксперимента позволили проследить изменения фармакокинетики антипирина (1 фаза метаболизма, 18 мг/кг, внутривенно) и изониазида (2 фаза, 100 мг/кг, внутривенно) в различные сроки пребывания животных на холоде (табл.).

Как видно из таблицы, существенные изменения показателей фармакокинетики тест-препаратов происходили на 8 и 15 сутки холодового воздействия. К концу срока наблюдения почти все они не отличались от исходных значений. Означает ли это возвращение активности процессов метаболизма ксенобиотиков «на круги своя»? На этой же модели в совместных исследованиях с НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН были обнаружены изменения спектра цитохромов P450, сохраняющиеся к 6 – 7 неделям адаптации. Особый интерес представляет индукция отдельных изоформ, в том числе CYP1A1, ответственного за канцерогенез, и в норме отсутствующего в печени крыс. Пока биологический смысл и возможные последствия повышения активности на холоде этого цитохрома неясны. Работы других сотрудников СО РАМН и НГМУ показали изменения метаболизма лекарственных препаратов у человека в различных климато-географических условиях [1, 2].

Таблица 1

Влияние холодового воздействия на фармакокинетику антипирина (А) и изониазида (И) у крыс ( $M \pm m$ , критерий Колмогорова-Смирнова,  $n = 7$  для каждого препарата)

Параметры, препарат	Сроки холодового воздействия (сутки)				
	0 (контроль)	1	8	15	35
А $K_{el}$ ч <sup>-1</sup>	0,35 ± 0,03	0,41 ± 0,04	0,48 ± 0,02*	0,37 ± 0,03	0,35 ± 0,05
А $T_{1/2}$ ч	2,07 ± 0,18	1,73 ± 0,14	1,47 ± 0,05*	1,93 ± 0,18	2,12 ± 0,29
А $V_d$ мл/кг	987 ± 88,6	941 ± 95,0	1033 ± 124,2	1376 ± 156,5*	894 ± 85,4
А $Cl$ мл/ч.кг	332 ± 17,5	375 ± 19,6	485 ± 54,1*	503 ± 59,9*	299 ± 23,5
И $K_{el}$ ч <sup>-1</sup>	0,71 ± 0,11	0,77 ± 0,09	0,80 ± 0,08*	0,65 ± 0,08	0,70 ± 0,11
И $T_{1/2}$ ч	1,12 ± 0,15	0,96 ± 0,10	0,94 ± 0,13*	1,15 ± 0,13	1,12 ± 0,17
И $V_d$ мл/кг	628 ± 105,3	636 ± 110,0	624 ± 49,3	933 ± 97,8*	769 ± 151,6
И $Cl$ мл/ч.кг	375 ± 30,1	434 ± 47,4*	487 ± 39,0*	563 ± 16,0*	455 ± 43,7*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к контролю

Определение скорости метаболизма ксенобиотиков не является самоцелью фармакологии. Однако изменение фармакокинетики неизбежно ведёт к изменениям фармакодинамики, в конечном итоге проявляясь в виде необычных реакций организма. Ежегодно Правительство России утверждает перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов. Составляется он на основе анализа заболеваемости и принятых в России и за рубежом стандартов лечения, не учитывая особенностей обменных процессов у человека. На приобретение и

доставку лекарств страна тратит огромные средства. В список на 2011 год вошли 522 международных непатентованных наименования. Но как проявят своё действие препараты у индивидуума, например, с полярным типом метаболизма и характерными для высоких широт особенностями течения патологического процесса? 29 января 2011 года зам.губернатора Камчатского края в своём выступлении на Радио России объяснил плохое здоровье жителей края «прогнившей фармацевтикой».

В физиологии терморегуляции широко используются вещества, влияющие на адreno- и холинорецепторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, и хорошо установлено, что холодовый стресс существенно модифицирует ответ клетки и организма на химический субстрат. Но то, что в руках физиологов является «инструментом», широко применяется как лекарство в практической медицине. Можем ли мы быть уверены, что препараты, произведенные в разных частях света, действуют где-нибудь на Диксоне так же, как у себя на родине? Например, у крыс на холоде ulcerогенные свойства ацетилсалициловой кислоты проявляется в 6 раз чаще, чем у животных, находящихся в тепле [5]. Но это в эксперименте. А в жизни, у человека?

Ответить на эти вопросы может целенаправленное изучение в эксперименте и в клинике особенностей действия лекарственных средств в различных экологических условиях. Региональная фармакология должна стать важной ветвью медицины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гичев Ю.П., Гусева Э.О. Сравнительное изучение функционального состояния печени у жителей тропиков и средних широт при адаптации к условиям Заполярья. //Медико-экологические аспекты адаптации жителей тропиков в Арктике (по материалам советско-индийского эксперимента). - Новосибирск, 1994. - Ч.2. - С.179 – 208.
2. Куликов В.Ю. Лекарственный метаболизм у пришлого и коренного населения Заполярья. //Клинические аспекты полярной медицины. – М. 1986. – С.88-102.
3. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. Л. Медицина, 1978. – 192с.
4. Nancy K., McGrath-Hanna, Dana M. Greene, Ronald J. et al. Diet and mental health in the Arctic: Is diet an important risk factor for mental health in Circumpolar peoples? —A review. Intern. J.Circumpolar Health, 2003, V.62(3) P.:228–241.
5. Robert A., Leung F.W., Kaiser D.G., Guth P.H. Potentiation of aspirin-induced gastric lesions by exposure to cold in rats. //Gastroenterology / - 1989. – V.97(5) P.1147-1158.

*Kolpakov A.R.*

## REGIONAL PHARMACOLOGY: TO BE OR NOT TO BE?

**Summary.** The purpose of this work is to evaluate xenobiotic metabolism in Wistar rats in Hart model of cold acclimation. Antipyrine and isoniazide were used as test-drugs (I and II phases of biotransformation). Discussing the results obtained and using the literature data the author states the belief that there is the necessity to study peculiarities of drug effects man in various ecological conditions.

**Key words:** cold, xenobiotic metabolism, drugs action.

УДК 615.254.7-092.4:616.613-003.7

*Кудинов А.В.*

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЕЙ СНИЖЕНИЯ ПЕРЕСЫЩЕНИЯ МОЧИ ОКСАЛАТ-ИОНАМИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме** В экспериментах на крысах с экспериментальным нефролитиазом оценена эффективность различных путей снижения пересыщения мочи оксалат-ионами.

**Ключевые слова:** экспериментальный нефролитиаз, натрия сульфит, цинка аспарагинат, фармакологическая коррекция.

Мочекаменная болезнь (МКБ) – распространенное заболевание почек, основной клинической формой которого является оксалатный нефролитиаз. Известно, что образование кристаллов оксалата кальция в моче происходит при пересыщении мочи ионами кальция и оксалат-ионами. Стехиометрия кристаллизации при этом составляет 1:1, тогда как молярное соотношение этих ионов в моче – 10:1 в пользу кальция. Таким образом, увеличение в моче концентрации кальция не будет сопровождаться ростом кристаллизации до тех пор, пока концен-

трация оксалат-ионов остается постоянной, тогда как даже малейшее увеличение анионов щавелевой кислоты может вызвать образование кристаллов и выпадение их в осадок [1]. Это подчёркивает приоритетность уменьшения пересыщения мочи оксалат-ионами при оксалатном нефролитиазе. Мы рассмотрели два пути снижения пересыщения. Первый – через снижение образования в печени эндогенного аниона щавелевой кислоты путём ингибирования натрия сульфитом лактатдегидрогеназы, катализирующей этот процесс [2,3]. Второй – путём связывания оксалат-ионов в просвете почечного канальца цинка аспарагинатом. Поэтому целью работы явилась оценка эффективности влияния натрия сульфита и цинка аспарагината на пересыщение мочи при экспериментальном оксалатном нефролитиазе.

Эксперименты были проведены на самцах крыс линии Wistar массой 200–250 г. Животные были разделены на 3 группы. Первая (кон-

трольная) группа для индуцирования заболевания в течение 6 недель получала в виде питья 1%-ный раствор этиленгликоля (ЭГ). Крысам второй и третьей групп, начиная с 21 дня, на фоне продолжающегося потребления ЭГ на протяжении 3-х недель ежедневно вводили внутрь растворы натрия сульфата (150 мг/кг) и цинка аспарагината (10 мг/кг) соответственно. В моче, собранной за сутки, определяли концентрацию ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), оксалат-ионов ( $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ ) а также креатинина. Измеряли активность в моче маркерных ферментов поврежденного почечного эпителия: лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы (НАГ). На 42-й день эксперимента проводили контроль процесса камнеобразования путем изучения срезов почек крыс, окрашенных по Коссу, на предмет наличия кальциевых депозитов. Полученные результаты обрабатывали статистически методом Мана-Уитни.

Опыты показали, что у крыс контрольной группы развился выраженный оксалатный нефролитиаз, сопровождавшийся пересыщением мочи оксалат-ионами (в пределах 1,1–1,5 мг/мл в сутки); ростом активности в моче маркерных ферментов: ЛДГ – в 1,6 раза (с  $0,27 \pm 0,021$  U/мг креатинина в сутки к его завершению); НАГ – в 2,7 раза (с  $10,7 \pm 0,58 \times 10^{-3}$  U/мг креатинина в сутки до  $28,4 \pm 2,78 \times 10^{-3}$  U/мг креатинина в сутки) и отложением большого количества кальциевых депозитов в области почечного сосочка ( $27,4 \pm 3,22$  в поле зрения), средний размер которых составил  $12,0 \pm 0,62$  мкм. При этом концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  была стабильной (от  $1,5 \pm 0,12$  мкг/мл до  $1,9 \pm 0,08$  мкг/мл), а pH на уровне 5,8–6,4.

Применение натрия сульфата и цинка аспарагината приводило к снижению пересыщения мочи оксалат-ионами. При этом во второй группе достоверно значимый эффект снижения (на 59% против соответствующих значений контроля) наступал уже к 14 дню лечения, последовательно возрастая до 71% к окончанию эксперимента. В то время, как в группе, где был применен цинка аспарагинат, эффект наступал только к середине третьей недели лечения и сохранился до завершения эксперимента на уровне 40–49% от соответствующих значений контроля. Стоит отметить, что ни одно из средств не оказывало существенного влияния на концентрацию в моче ионов кальция. При этом наблюдалась разница в их влиянии на pH мочи. Так, натрия сульфит, в отличие от цинка аспарагината, не оказывавшего влияния на уровень pH, увеличивал данный показатель в ходе лечения в среднем на 1,0, что могло благоприятно сказаться на протекании патологии во второй группе. Применение натрия сульфата и цинка аспарагината позволило снизить уровень маркерных ферментов до значений интактных животных, при этом натрия сульфит к 42 дню снижал активность ЛДГ на 62%, цинка аспарагинат лишь на 34%; НАГ на 73% и 47% соответ-

ственно. Результаты морфометрии почечных срезов в обеих группах имели существенные различия: натрия сульфит снижал количество кальциевых депозитов более чем в 3 раза с уменьшением их размеров в 2,1 раза, цинка аспарагинат также снижал размер кальциевых депозитов в 1,5 раза, но при этом увеличивал их количество в 2 раза, что, на наш взгляд, можно рассматривать как эффект «дробления».

Таким образом, применение натрия сульфата и цинка аспарагината снижало пересыщение мочи оксалат-ионами, уменьшало активность маркерных ферментов и размер кальциевых депозитов. При этом использование натрия сульфата позволило добиться более быстрого и более выраженного эффекта снижения концентрации оксалат-ионов. К положительным свойствам натрия сульфата также можно отнести подщелачивание мочи и не только снижение размеров кальциевых депозитов, но и их количества, в отличие от цинка аспарагината, где мы наблюдали лишь эффект «дробления».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hess, B. Diagnostic markers in calcium nephrolithiasis –current and traditional ideas with a new look / B. Hess // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. – 1995. V.125, №51-52. – P. 2460-2470.
2. Baker, P.R. Glycolate and glyoxylate metabolism in HepG2 cells / Baker P.R., Cramer S.D., Kennedy M., Assimos D.G., Holmes R.P. // Am J Physiol Cell Physiol. - 2004. – Vol. 287, №5. -P. 1359-1365.
3. Sharma, V. Sulfite inhibits oxalate production from glycolate and glyoxylate in vitro and from dichloroacetate infused i.v. into male rats / Sharma V., Schwille P.O. // Biochem Med Metab Biol. - 1993. – Vol.49, №2. -P. 265-269.

*Kudinov A.V.*

## EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS WAYS TO REDUCE THE SUPERSATURATION OF URINE OXALATE IONS IN EXPERIMENTAL OXALATE NEPHROLITHIASIS

**Summary.** In experiments on rats with experimental nephrolithiasis evaluated the effectiveness of various ways to reduce the supersaturation of urine oxalate ions.

**Key words:** experimental nephrolithiasis, sodium sulfite, zinc aspartate pharmacological correction.

УДК 615-092.4: 616.62-003.7: 612.392.61

*Кудинов А.В., Лампатов В.В.*

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕФРОЛИТИАЗА НАТРИЯ СУЛЬФИТОМ

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** В экспериментах на крысах с экспериментальным нефролитиазом установлено, что применение натрия сульфата облегчает течение заболевания, что проявляется снижением концентрации в моче оксалат-ионов, активности маркерных ферментов и уменьшением количества и размеров кальциевых депозитов.

**Ключевые слова:** экспериментальный нефролитиаз, натрия сульфит, фармакологическая коррекция.

Мочекаменная болезнь (МКБ) – распространенное заболевание почек. Согласно минералогической классификации, около 80% всех почечных конкрементов имеют кальциевую природу. При этом основным структурным компонентом таких камней являются кальций-оксалатные биоминералы, интенсивность образования которых прямо зависит от концентрации в моче оксалат-ионов [2]. Известно, что образование эндогенного аниона щавелевой кислоты происходит в печени и катализируется двумя ферментами: лактатдегидрогеназой и пероксидазой [3, 4]. По имеющимся сведениям, натрия сульфит может снижать образование оксалат-ионов в гепатоцитах, ингибируя лактатдегидрогеназу [5]. В связи с этим возникло предположение, что применение натрия сульфата в качестве лекарственного средства может облегчить течение оксалатного нефролитиаза.

**Целью** данной работы явилось изучение влияния натрия сульфата на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза.

Исследование проводилось на самцах крыс линии Wistar массой 200–250 г. Животные были разделены на две группы. Первая (кон-

трольная) группа в течение 6 недель получала в виде питья 1%-ный раствор этиленгликоля (ЭГ). Данная методика является общепринятой, позволяет моделировать оксалатный нефролитиаз и адекватно отражает развитие мочекаменной болезни у человека [1]. Животные второй (подопытной) группы также на протяжении 6 недель получали ЭГ. При этом, начиная с 21 дня, на протяжении последующих 3-х недель эксперимента животным ежедневно вводили внутрь через зонд раствор натрия сульфата в дозе 150 мг/кг. Каждые 3–4 дня в моче, собранной за сутки, определяли концентрацию ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), оксалат-ионов ( $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ ) а также измеряли экскрецию креатинина. Один раз в неделю проводили определение активности в моче маркерных ферментов повреждения почечного эпителия: лактатдегидрогеназы (ЛДГ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы (НАГ). Контроль процесса камнеобразования проводили морфометрически на 42-й день эксперимента путем изучения срезов почек крыс гистохимическим методом Косса на предмет наличия кальциевых депозитов. Полученный экспериментальный материал обрабатывался статистическим методом с использованием критерия Мана-Уитни. Расчеты осуществляли с помощью программы Statistica v 6.0.

Проведенные исследования показали, что у крыс контрольной группы в результате 6 недель потребления ЭГ развился выраженный оксалатный нефролитиаз, характерными признаками которого были пересыщение мочи оксалат-ионами (от 1,1 мг/мл до 1,5 мг/мл в течение опыта); ярко-выраженный рост активности в моче маркерных фер-

ментов: ЛДГ – в 1,6 раза ( $c 0,27 \pm 0,021$  U/мг креатинина в начале эксперимента до  $0,45 \pm 0,036$  U/мг креатинина к его завершению); НАГ – в 2,7 раза ( $c 10,7 \pm 0,58$  U/мг креатинина до  $28,4 \pm 2,78$  U/мг креатинина); отложение значительного количества кальциевых депозитов в области почечного сосочка ( $27,4 \pm 3,22$  в поле зрения), средний размер которых составил  $12,0 \pm 0,62$  мкм. На этом фоне концентрация ионов  $Ca^{2+}$  была стабильной (от  $1,5 \pm 0,12$  мкг/мл до  $1,9 \pm 0,08$  мкг/мл).

Применение натрия сульфита у животных подопытной группы сопровождалось значительным уменьшением концентрации оксалат-ионов в моче относительно контроля. Так, после пятой недели эксперимента она была в 2,4 раза ниже контрольных цифр ( $0,5 \pm 0,04$  мг/мл против  $1,2 \pm 0,09$  мг/мл в контроле;  $p < 0,001$ ), а после шестой – в 4 раза ( $0,3 \pm 0,06$  мг/мл против  $1,2 \pm 0,12$  мг/мл;  $p < 0,001$ ). Изучение динамики ферментурии у крыс, получавших лечение, показало, что активность ЛДГ достоверно снижалась, становясь к концу эксперимента в 2,6 раза меньше соответствующих контрольных цифр ( $0,17 \pm 0,017$  против  $0,45 \pm 0,036$  U/мг креатинина в сутки в группе сравнения;  $p < 0,01$ ). При этом активность ГГТ к 42 дню эксперимента снижалась в 2,1 раза ( $0,13 \pm 0,017$  против  $0,27 \pm 0,015$  U/мг креатинина;  $p < 0,01$ ), а НАГ – в 3,6 раза ( $7,8 \pm 0,28$  против  $28,4 \pm 2,78$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ). По результатам морфометрии было установлено, что в ходе проведенного лечения количество кальциевых депозитов достоверно уменьшилось в 3 раза ( $c 27,4 \pm 3,24$  до  $9,1 \pm 1,47$  в поле зрения;  $p < 0,001$ ), а их размер – в 2,1 раза ( $c 12,0 \pm 0,62$  мкм в контроле до  $5,6 \pm 0,26$  мкм после лечения;  $p < 0,001$ ). Применение натрия сульфита в дозе 150 мг/кг привело к значительному снижению концентрации оксалат-ионов в моче на фоне ослабления активности маркерных ферментов повреждения уротелия и значительного снижения количества и размеров кальциевых депозитов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Жариков, А.Ю. Современные методы моделирования оксалатно-нефролитиаза / Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампа-

тов В.В. // Нефрология. - 2008. - Т. 12, № 4. - С. 28-35.

2. Зверев, Я.Ф. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза / Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. // Нефрология. - 2009. - Т. 13, № 1. - С. 39-50.

3. Baker, P.R. Glycolate and glyoxylate metabolism in HepG2 cells / Baker P.R., Cramer S.D., Kennedy M., Assimos D.G., Holmes R.P. // Am J Physiol Cell Physiol. - 2004. - Vol. 287, №5. - P. 1359-1365.

4. Ichiyama, A. Oxalate synthesis in mammals: properties and subcellular distribution of serine:pyruvate/alanine:glyoxylate aminotransferase in the liver / Ichiyama A., Xue H.H., Oda T., Uchida C., Sugiyama T., Maeda-Nakai E., Sato K., Nagai E., Watanabe S., Takayama T. // Mol Urol. - 2000. - Vol. 4, №4. - P. 333-340.

5. Sharma, V. Sulfite inhibits oxalate production from glycolate and glyoxylate in vitro and from dichloroacetate infused i.v. into male rats / Sharma V., Schwillie P.O. // Biochem Med Metab Biol. - 1993. - Vol.49, №2. - P. 265-269.

## Kudinov A.V., Lampatov V.V. PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF EXPERIMENTAL UROLITHIASIS WITH SODIUM SULFITE

**Summary.** In experiments on rats with experimental nephrolithiasis it has been established that the use of sodium sulphite facilitates the course of the disease, which manifests in decrease of the urine concentration of oxalate ions, activity of enzymes and decrease of number and sizes of calcium deposits.

**Key words:** experimental nephrolithiasis, sodium sulfite, pharmacological correction.

УДК 612.017:615.32

Кулаков А.В.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОКА ХРЕНА ОБЫКНОВЕННОГО

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрав, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Установлено, что новая лекарственная форма хрена обыкновенного корней сок сухой малотоксичен и обладает широким спектром фармакологической активности. Выявлена способность фитопрепарата влиять на индивидуальное поведение животных. Описана анальгетическая, антигипоксическая и диуретическая активность сока сухого в сравнении с препаратами-эталонами, а также противогрибковое действие фитопрепарата. Полученные данные позволяют рассматривать хрена обыкновенного корней сок сухой как перспективное лекарственное средство растительного происхождения.

**Ключевые слова:** Фитопрепараты, лекарственные растения, хрен обыкновенный, анальгетическая активность, противогрибковое действие, мочегонное средство.

Хрена обыкновенного корни и корневища являются источником биологически активных веществ [3]. На кафедре фармакологии, клинической фармакологии Пермской государственной фармацевтической академии выявлено иммунотропное действие хрена обыкновенного корней настойки [5], а также доказано в эксперименте, что данный фитопрепарат обладает противовоспалительным, ранозаживляющим и противовирусным действием. Нам впервые получена новая лекарственная форма хрена обыкновенного корней сок сухой, установлена способность сока сухого оказывать влияние на иммунную систему как в норме, так и при иммунодефиците [4]. Определенный интерес представляет изучение различных видов фармакологического действия сока сухого на лабораторных животных.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение спектра фармакологической активности новой лекарственной формы фитопрепарата хрена обыкновенного корней – сока сухого.

#### Материалы и методы

Объектом изучения явился хрена обыкновенного корней сок сухой. Исследования проводили на 74 белых мышках обоего пола весом 16–20 г и 66 белых беспородных крысах обоего пола массой 180–200 г. Фитопрепарат вводили внутривенно с помощью зонда в дозе  $1/10LD_{50}$  предварительно растворив в питьевой воде.

Острую токсичность изучали согласно Руководству по фармакологическому (доклиническому) исследованию новых лекарственных препаратов [2]. Влияние на ЦНС изучали в тесте «открытого поля». Диуретическую активность исследовали по методике Берхана Е.Б. [1].

Анальгетическую активность изучали по методу «кусусных корчей». Антигипоксическую активность исследовали на гиперкапнической модели [2]. Противомикробные свойства фитопрепаратов изучены согласно ГФ XI. Препаратами сравнения служили: мочегонный фитопрепарат эрвы шерстистой травы настой, препарат, обладающий анальгетическим эффектом, диклофенак натрия  $1/10LD_{50}$ , препарат, обладающий антигипоксическим действием, пираретам  $1/10LD_{50}$ .

#### Результаты

Токсическая доза  $LD_{50}$  сока сухого составила 5000 мг/кг.

Хрена обыкновенного сок сухой достоверно снизил количество исследованных полей с  $10,0 \pm 2,2$  (контроль) до  $1,5 \pm 0,6$  (опыт)  $p < 0,001$  и значительно уменьшал число обследованных отверстий с  $10,0 \pm 3,3$  (контроль) до  $3,0 \pm 1,1$  (опыт)  $p < 0,01$ . Достоверных отличий по числу вертикальных стоек, груминга и актов дефекации между опытной и контрольной группой не выявлены.

В тесте «кусусные корчи» сок хрена обыкновенного проявил торможение болевой реакции на 46% с  $30,3 \pm 6,8$  (контроль) до  $16,3 \pm 1,4$  (опыт)  $p < 0,01$  корчей. Препарат сравнения диклофенак натрия в дозе  $1/10LD_{50}$  уменьшил количество корчей также на 46%. Достоверных отличий анальгетического эффекта сока сухого и препарата эталона не выявлено.

Антигипоксический эффект проявился достоверным увеличением продолжительности жизни белых мышей, получавших сок сухой и препарат сравнения пираретам, с  $26,5 \pm 3,7$  мин. (контроль) до  $38,9 \pm 5,0$  и  $40,2 \pm 3,7$  минут, соответственно. Показатели фитопрепарата хрена обыкновенного корней сока сухого и препарата сравнения достоверно не отличались.

При изучении противомикробной активности выявлена способность исследуемого фитопрепарата в разведении 1:20 подавлять рост грибов *S. albigans*. Активности в отношении бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli* в разведениях 1:10 и 1:20 сок сухой не проявил.

Суточный диурез белых крыс достоверно увеличился в группе, получавшей сок сухой с  $5,6 \pm 1,0$  мл (контроль) до  $8,2 \pm 1,1$  (опыт) ( $p < 0,01$ ) и не отличался от диуреза, вызываемого фитопрепаратом-эталонной, в частности, эрвы шерстистой настоем ( $8,8 \pm 1,1$  мл).

#### Выводы

Фитопрепарат хрена обыкновенного корней сок сухой по классифи-

кации Сидорова К.К относится к малотоксичным и обладает широким спектром фармакологической активности (седативным, анальгетическим, антигипоксантичным, противогрибковым и диуретическим действием). Он по изученной фармакологической активности не уступает препаратам сравнения. Данные исследования открывают перспективу дальнейшего изучения хрена обыкновенного как источника биологически активных веществ и внедрению в медицинскую практику новых эффективных фитопрепаратов на его основе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т.11, №5. – С.3-11.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ/под общ. ред. чл.-корр. РАН, проф. Р.У.Хабриева. 2-изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.: ил.
3. Решетникова, М.Д., Разработка нормативного документа на корни хрена обыкновенного свежие М.Д. Решетникова, Я.Г. Щербинина, М.С. Гайсинович, Н.В. Эвич / Вестник Пермской государственной фармацевтической академии, 2007.-N 2.-С.283-285
4. Юшков В.В., Кулаков А.В. Об иммунотропной активности сока

корней хрена обыкновенного // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. -№2/1. –С.287-288

5. Юшкова Т.А., Юшков В.В., Кулаков А.В. О фармакологических свойствах фитопрепарата хрена обыкновенного // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2007. – Т.7. - спец.вып. (сентябрь). – Ч.2. – С. 2022-2023

*Kulakov A.V.*

## PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTIC OF JUICE OF A HORSE-RADISH ORDINARY ROOTS

**Summary.** It is established, that juice of a horse-radish roots is low toxic herbal medicine and it has a large pharmaceutical activity spectrum. Analgesic, diuretic, anti-fungal, antihypoxic activities of phytodrug are described. Obtained data presents a horse-radish ordinary roots as a new source of efficient herbal medicine.

**Key words.** Herbal medicine, phytodrugs, juice of roots of a horse-radish ordinary, analgetic activity, diuretic activity, anti-fungal activity, antihypoxic activity.

УДК 615.32

*Куськова И.А., Юшкова Т.А.*

## О ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЙКИ ГЕРАНИ

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрави, г. Пермь, Россия

**Резюме.** В эксперименте на крысах на модели аллоксанового диабета установлено, что настойка герани обладает гипогликемическим действием. Этот эффект является дозо-зависимым. Отсутствие снижения глюкозы в крови у интактных лабораторных животных свидетельствует о том, что фитопрепарат герани не оказывает инсулиноподобного действия.

**Ключевые слова:** настойка герани, гипогликемическая активность, аллоксановый диабет.

Фитопрепараты растительного происхождения в большинстве случаев используются эмпирически. Вместе с тем, в ряде случаев отсутствует научно обоснованное их применение в медицине. Это в определенной мере относится к фитопрепаратам герани.

Ранее нами было показано, что настойка герани оказывает фагоцитостимулирующее действие [1].

**Целью** настоящего исследования явилось изучить в эксперименте гипогликемические эффекты настойки герани.

#### Материалы и методы

Объектами изучения гипогликемической активности служили водно-спиртовые извлечения (настойки) из листьев герани, изготовленные согласно ГФ XI.

Гипогликемические свойства настойки герани исследованы в опытах на 36 крысах обоего пола массой 280–300 г. О гипогликемической активности судили по изменению уровня глюкозы в крови как у интактных, так и у крыс с аллоксановым диабетом. Экспериментальный диабет моделировали однократным внутривенным введением аллоксана в дозе 170 мг/кг. Концентрацию глюкозы в крови животных определяли глюкозооксидазным методом с помощью набора «Фотоглюкоза» (ООО Импакт, Россия) до введения исследуемых соединений, а также через 120 мин после него. Критерием включения животных с аллоксановым диабетом в эксперимент служил уровень глюкозы в крови в пределах 10–12 ммоль/л. Крыс лишали пищи за 16 часов до опыта и на время его проведения. Настойку герани и фитопрепарат сравнения вводили перорально в дозах 0,01, 0,01 и 0,001 LD<sub>50</sub>.

Данные исследований обработаны статистически с определением критерия Стьюдента согласно ГФ XI и путем математической обработки на компьютере с помощью пакета статистических программ Windows XP.

#### Результаты

Поведенные исследования показали, что настойка герани обладает гипогликемическим эффектом. Об этом свидетельствует достоверное снижение уровня глюкозы в крови у крыс с экспериментальным сахарным диабетом (табл. 1.). Гипогликемический эффект настойки герани является дозозависимым. Наибольшее сахароснижающее действие оказал исследуемый фитопрепарат в дозе 0,1 LD<sub>50</sub>, меньшее – в дозе 0,01 LD<sub>50</sub>.

Таблица 1

Влияние настойки герани на уровень глюкозы при аллоксановом диабете

Серии опытов	Доза от LD50	Количество животных	Уровень глюкозы, ммоль/л		% торможения гипергликемии
			Фон	120 мин	
Контроль 1 (интактные крысы)	-	6	4,01 + 0,1	3,93 + 0,1	-
Настойка герани	0,1	6	4,08 + 0,1	4,00 + 0,1	
Контроль 2 (аллоксановый диабет)	-	6	11,87+0,3 ***1	11,85+0,3 ***1	0,00+0,0
Настойка герани (аллоксановый диабет)	0,1	6	11,80+0,5	8,40+0,3 ***1***2***3	28,81+2,5 ***2
	0,01	6	12,22+0,3	10,01+0,2 ***1***2***3	17,34+1,8 ***2***4
	0,001	6	11,70+0,3	10,60 + 0,4 ***1*2	9,40+2,5 **2

Примечание: \* = p < 0,05; \*\* = p < 0,01; \*\*\* = p < 0,001

1 – по сравнению с контролем 1;

2 – по сравнению с контролем 2;

3 – по сравнению с фоном

4 – по сравнению с настойкой герани в дозе 0,1 LD<sub>50</sub>

Следует отметить, что в дозе 0,001 LD<sub>50</sub> настойка герани не проявила четкого сахароснижающего действия. Применение фитопрепарата герани интактным животным не сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови, что свидетельствует об отсутствии у настойки герани инсулиноподобного эффекта.

#### Выводы

Настойка герани обладает самостоятельным дозозависимым гипогликемическим эффектом, что открывает новые перспективы использования соответствующего растительного сырья для создания отечественных сахароснижающих препаратов растительного происхождения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Юшкова Т.А. О влиянии фитопрепаратов на фагоцитоз // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2010. №2/1. С.288 -289.

*Kuskova I.A., Yushkova T.A.*  
**ABOUT HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF  
TINCTURE OF A GERANIUM**

**Summary.** In experiment on rats on model of alloxan diabetes it is established, that tincture of a geranium possesses hypoglycemic action. This effect is dose-dependent. Absence decrease in glucose in blood at healthy laboratory animals testifies that a plant preparation does not render a geranium of insulin like action.

**Key words:** tincture of a geranium, hypoglycemic activity, alloxan diabetes.

УДК 613.63:546.815/819:546.47

*Кутяков В.А., Салмина А.Б., Мазняк Н.В., Морозова А.П., Лосев В.Н.*  
**АТОМНО-АБСОРБЦИОННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СВИНЦА И ЦИНКА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ  
ПРОЦЕССА ЭКЗОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СОЕДИНЕНИЯМИ СВИНЦА**

ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития, г. Красноярск, Россия;  
Сибирский Федеральный университет, г. Красноярск, Россия;  
Научно-исследовательский инженерный центр «Кристалл», г. Красноярск, Россия

**Резюме.** В статье представлены результаты эксперимента по идентификации и определению химических форм свинца и цинка при моделировании экзогенной интоксикации лабораторных животных соединениями свинца. Предложено применение фосфатной буферной системы для извлечения свинца и цинка из межклеточной жидкости тканей органов лабораторных крыс и разработана методика прямого определения указанных элементов в биологических матрицах сложного состава. Установлено содержание химических форм элементов в тканях и внеклеточной жидкости.

**Ключевые слова:** свинец, цинк, токсикологические исследования.

Моделирование процессов интоксикации на лабораторных животных широко применяется в токсикологических исследованиях, в частности, в судебно-медицинской токсикологии. В связи с этим, важным моментом является идентификация и определение химических форм элемента и распределение их на тканевом уровне.

Часть металлов в виде катионов может циркулировать в крови в свободном состоянии, часть связывается с анионами клеточных мембран форменных элементов крови или интимы капилляров, часть – с анионными компонентами белков, аминокислот, жирных кислот плазмы [1].

Металлы относительно быстро выводятся из крови: через час после инъекции ацетата свинца в крови обнаруживается до 1,2% введенной дозы, а через 24 часа только 0,22%. В связи с этим определение металла в крови не дает точного представления о концентрации его в тканях, но этому могут помочь некоторые данные о соотношении концентраций ткань/кровь в разные сроки после поступления металлов в организм [1].

В работе предложено применение фосфатной буферной системы для извлечения свинца и цинка из межклеточной жидкости тканей органов лабораторных крыс при искусственном введении токсиканта в условиях моделирования процесса экзогенной интоксикации организма. Образцы тканей гомогенизировали, обрабатывали фосфатным буферным раствором с рН 7,44 в различных условиях эксперимента. Для определения валового содержания свинца и цинка проводили микроволновое вскрытие (MARS-5) в присутствии азотной кислоты. Для определения элементов использовали атомно-абсорбционные спектрометры: АAnalyst 600 с электротермической атомизацией для определения свинца (длина волны 283,3 нм; графитовая печь «end cups»; Зеemanовская коррекция неселективного поглощения) и Solaar M6 с пламенной атомизацией для определения цинка (длина волны 213,9 нм; дейтериевая коррекция неселективного поглощения).

Установлено, что фосфатная буферная система вносит существенный вклад в фоновый сигнал при электротермическом атомно-абсорбционном определении свинца. Предложена восьмистадийная температурно-временная программа нагрева печи. При этом время анализа одной пробы возросло до 120 с, что позволило более эффективно проводить процесс атомизации свинца в присутствии фосфатной буферной системы, снизить фоновый сигнал и устранить эффект накопления фосфатов в графитовой печи. Атомизацию свинца проводили при температуре 1700°C без модифицирования матрицы.

Разработана методика прямого атомно-абсорбционного определения свинца и цинка в твердых биологических субстратах сложного ма-

тричного состава, включающая предварительную экстракцию фосфатным буферным раствором с пределом обнаружения свинца 0,055 мкг/л (0,001нг), цинка 0,005 мкг/мл и относительным стандартным отклонением 0,02.

При изучении распределения свинца и цинка в тканях органов лабораторных крыс получены следующие результаты: при интоксикации соединениями свинца происходит увеличение его содержания в тканях почек и печени в 63 и 26 раз соответственно, при этом содержание цинка увеличивается только в ткани печени в 1,7 раза .

В эксперименте наиболее часто дистрофические изменения отмечаются в печени и почках, органах кумуляции и выделения металлов. Свинец поражает почечную ткань, в известной мере также накапливаясь в почках и выделяясь с мочой [1].

Проведенные исследования по изучению распределения свинца и цинка внутри тканей органов животных показали, что для тканей почек 2,3% от общего содержания свинца находится во внеклеточной жидкости в форме ионных и водорастворимых соединений, для тканей печени эта доля составляет 2,9%, остальное количество свинца аккумулируется в клетках тканей. В случае цинка доля ионных и водорастворимых соединений составляет 15,1% – для тканей почек и 13,6% – для тканей печени.

Примененный подход позволяет проводить токсикологические исследования на тканевом уровне. Полученные данные несут ценную информацию для исследования процессов распределения и метаболизма соединений свинца и цинка при интоксикации соединениями свинца. Определение концентрации свинца во внеклеточной жидкости позволяет установить фазу интоксикации.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Левина Э.Н. Общая токсикология металлов. Л.: Медицина, - 1972. – 184 с.

*Kutyakov V.A., Salmina A.B., Maznyak N.V.,  
Morozova A.P., Losev V.N.*  
**ATOMIC ABSORPTION DEFINITION OF LEAD  
AND ZINC AT MODELLING PROCESS  
EXOGENOUS OF THE INTOXICATION  
BY CONNECTIONS OF LEAD**

**Summary.** In article results of experiment on identification and definition of chemical forms of lead and zinc at modeling are presented an intoxication of laboratory animals by lead connections. Application of phosphatic buffer system for extraction of lead and zinc from an intercellular liquid of fabrics of bodies of laboratory rats is offered and the technique of direct definition of the specified elements in biological matrixes of difficult structure is developed. The maintenance of chemical forms of elements in fabrics and an extracellular liquid is established.

**Key words:** lead, zinc, toxicological study.

Ларина О.Н., Лыков А.П., Гольдина И.А., Сафронова И.В., Гайдуль К.В.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕХАНОХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННОГО С СОРБЦИЕЙ НА НАНОСТРУКТУРИРОВАННОМ ДИОКСИДЕ КРЕМНИЯ ФОСФОМИЦИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНФИЦИРОВАННОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ РАНЕ КОЖИ

ФГУ «Новосибирская межобластная ветеринарная лаборатория», г. Новосибирск, Россия;

НИИ МББ СО РАМН, г. Новосибирск, Россия;

НИИКИ СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Изучен терапевтический эффект официального и модифицированного с сорбцией на наноструктурированных частицах диоксида кремния фосфомицина на динамику заживления экспериментальной инфицированной ожоговой раны кожи лабораторных животных. Аппликационная терапия модифицированным фосфомицином приводит к сокращению сроков репарации тканевого дефекта. Механохимическая модификация фосфомицина повышает его терапевтическую эффективность при инфицированной ожоговой ране.

**Ключевые слова:** ожоговая рана, наночастицы диоксида кремния, механохимическая модификация, фосфомицин.

### Актуальность исследования

Проблема рациональной терапии ожоговых ран обусловлена широким распространением лекарственно – устойчивых возбудителей, особенностями взаимодействия бактерий с макроорганизмом. Некоторые антибиотики в высоких концентрациях в зоне раневого процесса оказывают негативное влияние на морфологические и кинетические параметры эпителиоцитов [5]. В то же время, фосфомицин, антибактериальный препарат широкого спектра действия, производное фосфоновой кислоты, при местном применении способен ускорять процесс заживления послеоперационных и посттравматических ран кожи у человека, активируя хемотаксис моноцитов и фибробластов в очаг воспаления, а также повышая количество макрофагов, продуцирующих тканевой фибронектин [4]. Так как механохимическая модификация является одним из способов повышения эффективности антибактериальных препаратов [1, 2], целью настоящего исследования было сравнительное изучение терапевтического эффекта официальной и модифицированной форм фосфомицина на процесс заживления экспериментальной инфицированной термической раны кожи у лабораторных животных.

### Методы исследования

Модификация фосфомицина проводилась методом механического измельчения в высокоинтенсивных шаровых мельницах с одновременной иммобилизацией на наноструктурированных частицах диоксида кремния в соотношении 1:5 с целью формирования механокомпозиита. В композициях, полученных механохимически, удавалось значительно увеличить массовую долю мелких, наиболее биологически активных фракций частиц – носителей, что приводило к повышению количества сорбированного антибиотика [3]. Эксперименты проводили на беспородных морских свинках, в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08. 1977 г. № 755). Термический ожог производили на участке кожи поясничного отдела с обеих сторон, под местной анестезией 1,5% раствором новокаина прижиганием металлическим шпателем, нагретым над пламенем горелки. В 8 точках ожоженного участка внутрикожно вводили 24 – часовую культуру *Staphylococcus aureus* ATCC № 25923 (ГИСК им. Л.А. Тарасевича, Москва) в дозе 1010 КОЕ/мл в объеме 0,1 мл. Раны обрабатывали ежедневно, 1 раз в сутки, в течение 5 дней, контрольной группе животных – 1 мл физиологического раствора, опытным животным – 1 мл 5% суспензии официального (О) или модифицированного (М) фосфомицина. Раны закрывали стерильной салфеткой и фиксировали лейкопластырем. Динамику заживления ран учитывали визуально, начиная со 2-го дня эксперимента, ежедневно, на основании площади раневой поверхности, состояния краев, стенок и дна раны, наличия некротических тканей, времени полной эпителизации.

Данные представляли в виде медианы, границ нижнего и верхнего квартиля, достоверность различий рассчитывалась по U-критерию Манна – Уитни, принималась при значениях  $p < 0,05$  (Statistica 6,0 (StatSoft, USA)).

### Результаты

У всех животных через 24 часа после термического воздействия кожа в области ожога была уплотнена, отечна, в центре ожога была нарушена целостность кожного покрова, края раны четко отграничивались от окружающей кожи. С 3 суток эксперимента в центре ожога отмечалось скопление некротических масс. Динамика изменения площади раны под действием изучаемых форм фосфомицина была следую-

щей: на 9 сутки эксперимента площадь раны в контрольной группе животных, а также при воздействии О-фосфомицина и М-фосфомицина составляла 500 (480; 540) мм<sup>2</sup>, 780 (750; 823) мм<sup>2</sup>, 300 (278; 311) мм<sup>2</sup>, ( $p < 0,05$ ), соответственно. На 18 сутки площадь раны в контроле была 280 (265; 299) мм<sup>2</sup>, 220 (203; 227) мм<sup>2</sup> (О-фосфомицин), 20 (17; 25) мм<sup>2</sup> (М-фосфомицин), ( $p < 0,05$ ), а на 22 сутки наблюдения – 210 (189; 222) мм<sup>2</sup>, 190 (171; 204) мм<sup>2</sup>, 2 (0; 2) мм<sup>2</sup>, соответственно ( $p < 0,05$ ). Полная эпителизация ран под действием М-фосфомицина происходила на 22 сутки, официального – на 27 сутки, в контрольной группе животных – на 32 сутки.

### Заключение

Таким образом, механохимически модифицированный фосфомицин, измельченный и сорбированный на наноструктурированных частицах SiO<sub>2</sub>, на модели инфицированной ожоговой раны у животных обладает, на основании показателей динамики изменения площади раны и времени репарации тканевого дефекта, более высокой терапевтической эффективностью, по сравнению с его официальной формой. Следовательно, данный метод модификации фосфомицина позволяет оптимизировать его свойства и является перспективным для создания нового лекарственного препарата.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Механохимический синтез органических соединений и комплексов с их участием / Н.З.Ляхов, Т.Ф. Григорьева, А.П.Барнинова, И.А.Ворсина // Успехи химии. - 2010. - Т.79. - №3. - С.218-233.
2. Сравнительное исследование иммуноактивных и антибактериальных свойств нативного и механически модифицированного цефотаксима / К.В. Гайдуль, И.А. Гольдина, И.В. Сафронова и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. - № 2/1. – С.202-203.
3. Dushkin A.V. Mechanochemical synthesis of organic compounds and rapidly soluble materials: in High-energy ball milling. Mechanochemical processing of nanopowders. / A.V. Dushkin – Woodhead Publishing Limited, Oxford, 2010. – P. 249-273.
4. European Patent EP0470431/20.04.1994 Bulletin 94/16.
5. Hendrix D.V. Effects of antibiotics on morphologic characteristics and migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture / D.V. Hendrix, D.A. Ward, M.A. Barnhill // Am. J. Vet. Res. – 2001. – Vol. 62. – P. 1664-1669.

*Larina O.N., Lykov A.P., Goldina I.A.,  
Safronova I.V., Gaidul K.V.*

## THE THERAPEUTIC EFFECT OF THE MECHANICALLY AND CHEMICALLY MODIFIED WITH SORPTION ON NANOSTRUCTURED PARTICLES OF SILICIUM DIOXIDE PHOSPHOMYCIN AT EXPERIMENTAL INFECTIOUS BURN WOUND OF SKIN

**Summary.** The therapeutic effect of the official and modified with sorption on nanostructured particles of silicium dioxide phosphomycin on the dynamics of the regenerative process of experimental infectious burn wound of skin had been studied. The application therapy with modified form of phosphomycin promotes the more rapid tissue damage repair. Mechanically and chemically modification of phosphomycin elevates its therapeutic efficiency at infectious burn wound.

**Key words:** burn wound, nanoparticles of silicium dioxide, mechanical and chemical modification, phosphomycin.

## НОВЫЕ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ МИКРО- И НАНОЧАСТИЦ ТАНТАЛАТОВ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Екатеринбург, Россия;

Учреждение Российской Академии Наук Институт химии твердого тела Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия;

Учреждение Российской Академии Наук Институт электрофизики Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Синтезированы новые рентгеноконтрастные средства на основе ортотанталатов иттрия и лантана. Изучены специфические рентгеноконтрастные свойства препаратов *in vitro*. Оценены рентгенодиагностические свойства. Исследованы новые твердые растворы  $La_{1-x}Gd_xTaO_4$  и  $Y_{1-x}Dy_xTaO_4$ .

**Ключевые слова:** рентгеноконтрастные вещества; ортотанталаты иттрия и лантана; твердые растворы.

В рентгенодиагностике при использовании рентгеноконтрастных средств (РКС) возникает задача разработать универсальные безопасные субстанции, пригодные для применения рентгеновского излучения с энергией в интервале 20–100 кэВ. Этим условиям удовлетворяют танталаты элементов III группы Периодической системы, в частности, состава  $MTaO_4$  ( $M=La, Y, Ln$ ) [1].

В настоящее время для контрастирования органов и систем организма широко применяются йодсодержащие РКС. Однако данные средства имеют ряд недостатков. Они оказывают токсические воздействие на систему крови, печень, почки, поджелудочную железу, ЦНС, эндокринную систему (в особенности на щитовидную железу). Имеют местно-раздражающее действие на слизистые оболочки, печеночных и панкреатических протоков. Вызывают различные виды аллергических реакций, в том числе и анафилактический шок. Поэтому проводится поиск эффективных РКС, у которых отсутствуют отмеченные недостатки.

**Целью** данной работы является синтез новых РКС на основе фаз переменного состава в микро- и наносостоянии, содержащих сложные оксиды тантала и редкоземельных элементов.

### Материалы и методы

Синтез субстанций проводили из соответствующих оксидов в твердой фазе при температуре 1450–1500°C. Полученные соединения аттестованы методами рентгенофазового анализа. Размеры микрочастиц образцов измеряли с помощью растрового электронного микроскопа JSM-6390LA. Наночастицы получали путем испарения керамических мишеней, изготовленных из образцов танталатов, и осаждения нанопорошка на вращающийся диск [2].

*In vitro* оценивали контрастные свойства синтезированных субстанций в сравнении с урографинном и стандартной водной суспензией сульфата бария. Гелевые суспензии готовили с концентрациями 10%. Сравнимые РКС помещали в стеклянные флаконы емкостью 10 мл. Рентгенографию проводили на аппарате РУМ-20М при различных физико-технических условиях, кассета размером 18x24 см. Экспонированную рентгеновскую пленку обрабатывали по обычной технологии. Плотность почернения пленки измеряли на микроденситометре MD-100.

Основные результаты заключаются в том, что в процессе выполнения работы синтезированы новые рентгеноконтрастные субстанции – фазы переменного состава  $La_{1-x}Gd_xTaO_4$  и  $Y_{1-x}Dy_xTaO_4$ , имеющие различные размеры микрочастиц. Измерена зависимость от состава (x) плотности почернения изображений на пленке флаконов, содержащих указанные субстанции. Наименьшая величина почернения наблюдается для субстанции  $La_{0,92}Gd_{0,08}TaO_4$  и  $Y_{0,95}Dy_{0,05}TaO_4$ . Следовательно, наибольшая контрастность будет для данной суспензии. Варьируя количественный состав субстанций, содержащих одни и те же химические элементы, можно плавно изменять контрастность, что весьма важно для дизайна новых РКС. В таблице 1 представлены результаты измерения плотности почернения изображений стеклянных флаконов, содержащих различные гелевые РКС.

Таблица 1

Результаты измерений плотности почернения рентгеновских пленок

Физико-технические условия облучения	Состав субстанции	Плотность почернения, отн. ед.	Погрешность, отн. ед.
U=40 кВ; I=40 мА; t=0,12 с	$LaTaO_4$	0,010	0,003
	$La_{0,95}Gd_{0,05}TaO_4$	0,023	0,005
	$La_{0,92}Gd_{0,08}TaO_4$	0,014	0,003
	$La_{0,88}Gd_{0,12}TaO_4$	0,020	0,005
	$La_{0,85}Gd_{0,15}TaO_4$	0,011	0,003
U=40 кВ; I=52 мА; t=0,25 с	$La_{0,82}Gd_{0,18}TaO_4$	0,008	0,004
	$Y_{0,8}Dy_{0,2}TaO_4$	0,010	0,003
	$Y_{0,85}Dy_{0,15}TaO_4$	0,026	0,004
	$Y_{0,9}Dy_{0,1}TaO_4$	0,015	0,003
	$Y_{0,95}Dy_{0,05}TaO_4$	0,008	0,005

Дополнительно проведено сравнение контрастности гелевых РКС, полученных на основе нано- и микропорошков  $LaTaO_4$  и  $YTaO_4$  с концентрацией 5%. Установлено, что контрастность изображения флакона, содержащего наносуспензию выше, чем флакона, содержащего суспензию с микропорошком.

Таким образом, синтезированы и изучены *in vitro* новые гелевые РКС на основе твердых растворов танталатов редкоземельных элементов. Установлено, что их контрастность зависит от химического и гранулометрического составов субстанций.

*Работа выполнена при финансовой поддержке проектов фундаментальных исследований, выполняемых в ИХТ УрО РАН в 2009–2011 гг.: междисциплинарного «Развитие основ медицинской химии твердого тела для дизайна новых лекарственных средств (рентгеноконтрастные вещества)» и проекта, выполняемого по программам Президиума РАН «Моделирование свойств активных центров, направленный синтез и экспериментальное исследование новых материалов для рентгенодиагностики».*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Новые материалы для медицины / Коллектив авторов. Отв.– ред. М.Г. Зуев, Л.П. Ларионов. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 155 с.
2. Котов Ю.А., Соковнин С.Ю., Ильвес В.А., Чанг Ку Ри. Патент РФ 2353573 // Бюл. изобр. 2009. – Вып. 12.

*Larionov L.P., Zuev M.G., Strekalov I.M.,  
Sokovnin S.Yu.*

## RADIOPAQUES ON THE BASIS OF MICRO- AND NANOPARTICLES OF RE-TANTALATES

**Summary.** By using the compounds yttrium and lanthanum orthotantalates, a new radiopaque substance was synthesized. The specific radiopaque properties of the agent were studied in *in vitro* experiments.  $La_{1-x}Gd_xTaO_4$  and  $Y_{1-x}Dy_xTaO_4$  solid solutions were examined.

**Key words:** radiopaque substance; yttrium and lanthanum orthotantalates; solid solutions.

# АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕХАНОКОМПОЗИТОВ ИЗ ЦЕФАЛОСПОРИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ И НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ В КУЛЬТУРЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ У МЫШЕЙ

НИИ МББ СО РАМН, г. Новосибирск, Россия;

ФГУ «Новосибирская межобластная ветеринарная лаборатория», г. Новосибирск, Россия;

НИИКИ СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Проведено исследование антимикробной активности антибиотиков группы цефалоспоринов, механически модифицированных с адсорбцией на наночастицах коллоидного диоксида кремния, на основании динамики роста *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* *in vitro*, а также при экспериментальном сепсисе, индуцированном этими микроорганизмами. Показана эффективность использования данной модификации антибиотиков для повышения их антибактериальной активности и терапевтической эффективности при сепсисе у мышей.

**Ключевые слова:** антибактериальная активность, наночастицы, диоксид кремния, механохимическая модификация, цефалоспорины.

## Актуальность исследования

Рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам определяет необходимость создания новых, более эффективных антибактериальных препаратов. Одним из возможных способов решения данной проблемы является наделение существующих антибиотиков новыми физико-химическими свойствами. Известно, что механохимическая модификация лекарственных веществ может приводить к изменению растворимости, увеличению стабильности лекарственных препаратов, оптимизации фармакокинетики, что повышает их терапевтическую эффективность [1]. Наноструктурированный коллоидный диоксид кремния ( $\text{SiO}_2$ ) рассматривается как перспективный биосовместимый, биодеградируемый материал для создания на его основе лекарственных препаратов, не обладающий цитотоксичностью, способный проникать через мембраны различных клеток [3].

Целью данного исследования являлась сравнительная оценка антибактериальной активности механохимически модифицированных  $\beta$ -лактамных антибиотиков цефалоспоринового ряда III поколения – цефтазидима, цефотаксима и цефтриаксона и их официальных форм *in vitro* и *in vivo*.

## Методы исследования

Модификация цефалоспоринов осуществлялась путем механического измельчения смеси антибиотика и коллоидного  $\text{SiO}_2$  в шаровой ротационной мельнице до наноразмерных частиц [2]. Изучение антибактериальной активности производилось *in vitro*, на основании определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) роста культур *Pseudomonas aeruginosa* ATCC №27853 (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* ATCC №25923 (*St. aureus*), *Escherichia coli* ATCC №25922 (*E. coli*), полученных из ГИСК им. Л.А. Тарасевича (Москва), а также *in vivo*, на модели экспериментального сепсиса у мышей (СВА х С57Bl/6) $F_1$ . Исследования проводили в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министрства здравоохранения СССР от 12.08. 1977г. №755). Терапевтическую эффективность антибиотиков при сепсисе оценивали при ежедневном, внутривенном однократном введении в течение 3 суток, по 2,5 мг/мышь официальной (О) или модифицированной (М) форм, по показателю выживаемости животных. Данные представляли в виде медианы, границ нижнего и верхнего квартиля, достоверность различий рассчитывалась по U-критерию Манна – Уитни, принималась при значениях  $p < 0,05$  (Statistica 6,0 (StatSoft, USA)).

## Результаты

Было установлено, что МИК О- и М-форм цефтазидима для *St. aureus* составила 32,0 (32,0–32,0) мкг/мл и 8,0 (8,0–8,0) мкг/мл, для *P. aeruginosa* 16,0 (16,0–16,0) мкг/мл и 4,0 (4,0–4,0) мкг/мл, для *E. coli* 16,0 (16,0–16,0) мкг/мл и 4,0 (4,0–4,0) мкг/мл, соответственно. МИК О и М – цефотаксима составила для *St. aureus* 4,0 (4,0–4,0) мкг/мл и 0,5 (0,5–0,5) мкг/мл, для *P. aeruginosa* 4,0 (4,0–4,0) мкг/мл и 4,0 (4,0–4,0) мкг/мл, для *E. coli* 4,0 (4,0–4,0) мкг/мл и 4,0 (4,0–4,0) мкг/мл. МИК О и М – цефтриаксона составила для *St. aureus* 4,0 (4,0–4,0) мкг/мл и 4,0 (4,0–4,0) мкг/мл, для *P. aeruginosa* 4,0 (4,0–4,0) мкг/мл и 0,5 (0,5–0,5) мкг/мл, для *E. coli* 4,0 (4,0–4,0) мкг/мл и 0,5 (0,5–0,5) мкг/мл. Таким образом, М-цефтазидим обладал более выраженной антимикробной активностью в отношении всех изученных микроорганизмов. М-форма цефтриаксона характеризовалась большей антимикробной

активностью в отношении *P. aeruginosa* и *E. coli*. М-цефотаксим был более активен в подавлении роста *St. aureus*.

На модели сепсиса, индуцированного *P. aeruginosa*, была исследована терапевтическая эффективность цефтазидима, при *St. Aureus*-сепсисе исследовали эффективность цефтриаксона и цефотаксима, на модели *E. Coli*-сепсиса был изучен цефтриаксон. Обнаружено, что при лечении *E. Coli*-сепсиса М-цефтриаксоном, выживаемость мышей составляла 90 (88; 91)% и статистически значимо превышала таковую в группе мышей, получавших О-форму антибиотика – 49 (46; 51)%, а также контрольных – 4 (3; 5)%. Выживаемость при *St. aureus*-сепсисе на фоне терапии М-цефтриаксоном повышается с 10 (7; 11)% в контрольной группе и 43 (37; 47)% в группе животных, которым проводили лечение О-формой антибиотика, до 79 (74; 83)% ( $p < 0,05$ ). Лечение М-цефотаксимом также приводило к увеличению выживаемости с 70 (68; 73)% под действием О-формы антибиотика, до 86 (84; 87)% ( $p < 0,05$ ). При сепсисе, индуцированном *P. aeruginosa*, терапия М-цефтазидимом приводила к увеличению выживаемости с 10 (7; 11)% в контрольной группе и 43 (37; 47)% в группе животных, которым вводили О-форму антибиотика, до 79 (74; 83)%. Таким образом, М-формы цефтазидима, цефтриаксона и цефотаксима обладали более выраженной антимикробной активностью в отношении изученных микроорганизмов как *in vitro*, так и при экспериментальном сепсисе у мышей.

## Заключение

Механохимическая модификация антибиотиков группы цефалоспоринов путем измельчения с иммобилизацией на наночастицах коллоидного  $\text{SiO}_2$  с целью формирования механокомпозиатов является перспективным способом повышения их антибактериальной активности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Душкин А.В. Возможности механохимической технологии органического синтеза и получения новых материалов / А.В. Душкин // Химия в интересах устойчивого развития. – 2004. – Т.12. - №3. – С. 251-274.
2. Dushkin A.V. Mechanochemical synthesis of organic compounds and rapidly soluble materials: in High-energy ball milling. Mechanochemical processing of nanopowders. / Dushkin A.V. – Woodhead Publishing Limited, Oxford, 2010. – P. 249-273.
3. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers / I.I. Slowing, J.L. Vivero-Escoto, C.W. Wu, V.C. Lin // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2008. – Vol. 60. – P. 1278 – 1288.

*Lykov A.P., Larina O.N., Goldina I.A.,  
Safronova I.V., Gaidul K.V.*

## ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MECHANOCOMPOSITES FROM CEPHALOSPORINE ANTIBIOTICS AND NANOSTRUCTURED SILICUM DIOXIDE IN VITRO AND ON EXPERIMENTAL SEPSIS IN MICE

**Summary.** The study of the antimicrobial activity of cephalosporine antibiotics, mechanically modified with adsorption on nanoparticles of colloidal silicon dioxide nanoparticles on the base of growth dynamics of *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* *in vitro* and on experimental sepsis, induced by these microorganisms, has been conducted. It was shown the effectiveness of using of this modifications of antibiotics for the enhancement of their antibacterial activity and therapeutic efficiency on sepsis in mice.

**Key words:** antibacterial activity, nanoparticles, silicon dioxide, mechanical and chemical modification, cephalosporines.

*Мотин Ю.Г., Мотина Н.В., Зверев Я.Ф., Лепилов А.В.*  
**ЦИТОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ  $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛА  
 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ**

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Анализируются результаты морфологического исследования почек крыс с этиленгликолевой моделью оксалатного нефролитиаза. Оценивали патогистологическую перестройку органа, особенно отложения соединений кальция, изменение функциональной активности эпителиоцитов собирательных трубок почек при этиленгликолевой модели оксалатного нефролитиаза и в условиях применения  $\alpha$ -токоферола. В условиях применения  $\alpha$ -токоферола в качестве средства антиоксидантной терапии отмечено определенное снижение выраженности структурной перестройки почек. Показан цитопротективный эффект  $\alpha$ -токоферола, выразившийся в сохранении жизнеспособности и функциональной активности большего количества клеток в местах интенсивного литогенеза.

**Ключевые слова:** экспериментальный нефролитиаз, оксидативное повреждение, морфология.

В развитии оксалатного нефролитиаза важную патогенетическую роль играют повреждение клеток и тканей почек. Это способствует формированию первичного очага литогенеза на бляшках Рэндалла в интерстиции, прилегающего к тонкому отделу петли Генле, с последующим пенетрированием в просвет собирательных трубок, где происходит окончательное формирование камней [1]. Этому способствует высокая концентрация оксалат-иона в просвете собирательных трубок, что ведет к нуклеации и агрегации соединений кальция [2]. Повреждение эпителиальных клеток канальцев почки при нефролитиазе напрямую связано с активацией процесса свободно-радикального окисления в почке [1]. Применение антиоксидантной терапии снижает выраженность патогистологической перестройки почек, оксидативного повреждения тканей и клеток и способствует сохранению системы ферментной антиоксидантной защиты [3].

#### Цель исследования

Изучить изменение функциональной активности эпителиоцитов собирательных трубок почки при этиленгликолевой модели оксалатного нефролитиаза и в условиях применения  $\alpha$ -токоферола.

#### Материал и методы

Экспериментальная модель оксалатного нефролитиаза была произведена на 60 самцах крыс линии Wistar, разделенных на три группы по 20 крыс. Крысы первой группы получали в качестве питья водопроводную воду, мочекаменная болезнь не инициировалась. Животные второй группы на фоне стандартной диеты получали в качестве питья 1%-ный раствор этиленгликоля в течение шести недель, что индуцировало развитие экспериментального оксалатного нефролитиаза [4]. В третьей группе животных моделировали экспериментальный нефролитиаз в течение 3 недель, последующие 3 недели на фоне продолжающегося приема этиленгликоля, животные получали с пищей  $\alpha$ -токоферол в дозе 300 мг/кг. Материалом исследования послужила почка крысы. Для выявления отложений соединений кальция использовали импрегнацию серебром по методу Косса. Для определения биосинтетической активности и общей функциональной жизнеспособности клеток использовали полихромную методику окрашивания сафранином-О (Т) по Яцковскому А.Н. Дополнительно оценивали ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) эпителиоцитов собирательных трубок. Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 и AxioVision 3.4LE. Результаты работы представлены в виде значений  $\bar{X} \pm SD$ ,  $p < 0,05$ . Оценку межгрупповых различий проводили по критерию Данна (SigmaStat 3.5 для Windows, Systat Software, Inc., США, 2006).

#### Результаты

У животных контрольной группы наблюдали нормальную гистологическую картину строения коркового и мозгового вещества почки. Кальциевые депозиты у крыс интактной группы гистохимически не верифицированы. Функциональную активность сохраняли  $90,2 \pm 4,10\%$  эпителиоцитов собирательных трубок, их ЯЦО составляло  $0,34 \pm 0,17$ . На шестой неделе моделирования нефролитиаза в почках выявлялась выраженная патогистологическая перестройка тканей с дистрофическими и некробиотическими изменениями клеток и тканевых структур. В клетках канальцев нефрона и собирательных трубок наблюдались выраженные признаки сочетанных дистрофических изменений по типу гиалиново-капельной и гидрочической дистрофии. Наблюдалось расширение просвета собирательных трубок (до  $66,7$  мкм). Функционально активными оставались  $25,5 \pm 4,75\%$  эпителиоцитов собирательных трубок. Отложения кальция располагались по всей пло-

щади почечного сосочка в больших количествах в среднем  $27,4 \pm 3,22$  (с максимальными значениями 57) в поле зрения. Обнаруживаемые кальциевые депозиты были сравнительно крупными, в среднем составляя  $11,8 \pm 0,62$  мкм. Характерным являлось наличие отложений соединений кальция в просвете элементов петли Генле и в собирательных трубках с обтурацией их просвета. В этих случаях функциональную активность сохраняли лишь  $15,2 \pm 2,04\%$  клеток. ЯЦО составляло  $0,38 \pm 0,08$ . На фоне применения антиоксиданта определялась меньшая выраженность патогистологической перестройки структуры почки. В эпителиоцитах собирательных трубок отмечались умеренно выраженные признаки гиалиново-капельной дистрофии. Просвет собирательных трубок характеризовался относительной равномерностью, составляя в среднем  $16,4 \pm 1,6$  мкм. Иногда в нем располагались одиночные слущенные эпителиоциты, белковые цилиндры. В мозговом веществе почки определялись немногочисленные (до  $17,6 \pm 2,4$  в поле зрения) соединения кальция, располагавшиеся относительно равномерно по всей площади почечного сосочка. Кальциевые депозиты были мелкие, средним размером  $5,4 \pm 0,28$  мкм. На этом фоне отмечалось относительное сохранение функциональной активности эпителиоцитов собирательных трубок: активными оставались  $76,2 \pm 6,01\%$  клеток. ЯЦО в эпителиоцитах собирательных трубок практически соответствовало показателям интактной группы и составило  $0,33 \pm 0,07$ .

#### Заключение

В условиях блокирования процессов оксидативного повреждения  $\alpha$ -токоферолом отмечена меньшая степень выраженности структурной перестройки почек по сравнению с группой животных с нефролитиазом, а также цитопротективный эффект  $\alpha$ -токоферола, выразившийся в сохранении жизнеспособности и функциональной активности большего количества клеток в местах интенсивного литогенеза.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Жариков, А.Ю. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. / А.Ю. Жариков, Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 37-50.
2. Dirk, J.K. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease / J.K. Dirk, S.R. Khan // Kidney Int. – 1994. – Vol. 46. – P.847–854.
3. Мотин, Ю.Г. Оксидативный стресс как один из факторов повреждения на ранних сроках экспериментального нефролитиаза / Ю.Г. Мотин, А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, А.В. Лепилов, В.В. Лампатов, Н.В. Мотина // Морфология. – 2011. – Т.V, №1. – С.33-38.
4. Жариков, А.Ю. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза / А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов // Нефрология. – 2008. – Т.12, №4. – С.28-35.

*Motin Yu.G., Zverev Ya.F., Lepilov A.V., Motina, N.V.*  
**CYTOPROTECTIVE EFFECTS  $\alpha$ -TOCOPHEROL  
 IN EXPERIMENTAL NEPHROLITHIASIS**

**Summary.** Analyzes the results of morphological study of kidneys in rats with ethylene glycol model oxalate nephrolithiasis. Characteristics of renal morphological reorganization, feature of calcium deposits location, the change in the functional activity of kidney collecting ducts epitheliocytes during ethylenglycol oxalate nephrolithiasis modeling and under  $\alpha$ -tocopherol application are evaluated. Certain reduction of expression kidney structural reorganization using  $\alpha$ -tocopherol as antioxidant agent was noted. Shows the cytoprotective effect of  $\alpha$ -tocopherol, expressed in preservation of the viability and functional activity of the large number of cells in areas of intensive lithogenesis.

**Key words.** Experimental nephrolithiasis, oxidative damage, morphology.

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА «ПУСТЫХ» ЛИПОСОМ РАЗЛИЧНОГО ДИАМЕТРА ПРИ РЕПЕРFUЗИИ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ ПОСЛЕ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово, Россия

**Резюме.** Проведено сравнительное исследование кардиопротекторного эффекта «пустых» липосом диаметром 50 и 100 нм при реперфузии изолированного сердца крысы, подвергнутого тотальной нормотермической ишемии. Выявлено, что гипоперфузия сердца пустыми липосомами диаметром 50 нм способствует частичному восстановлению его насосной функции и увеличению коронарного протока в период реперфузии. В то же время, пустые липосомы диаметром 100 нм не оказывают кардиопротекторного эффекта. Вероятно, уменьшение размера липосом повышает их биодоступность.

**Ключевые слова:** липосомы, изолированное сердце, ишемия, реперфузия.

Увеличение числа сердечно-сосудистых заболеваний остается одной из актуальных проблем современной медицины. Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущими в структуре причин инвалидизации и смертности в нашей стране и за рубежом [1, 3]. Широкое применение кардиохирургических операций для лечения этой категории пациентов обуславливает необходимость разработки новых препаратов, способных повышать толерантность сердца к повреждающему действию ишемии и реперфузии. Для оценки эффективности новых лекарственных средств для защиты ишемизированного миокарда в эксперименте часто используют модель изолированного сердца. Известно, что данная модель позволяет создавать частичную и тотальную ишемию миокарда и изучать реакцию типа доза-эффект. В настоящее время в качестве перспективных форм лекарственных препаратов рассматриваются липосомы, которые способны повышать их биодоступность и изменять фармакокинетические свойства [2].

**Целью** настоящей работы было сравнительное исследование кардиопротекторного эффекта «пустых» липосом (ПЛ) диаметром 50 нм (ПЛ-50) и 100 нм (ПЛ-100) при реперфузии на модели изолированного сердца крысы, подвергнутого тотальной нормотермической ишемии.

### Материалы и методы

Липосомы получали методом экструзии (экструдер Lipex Biomembranes Inc.) из лецитин-холестериновой взвеси с использованием поликарбонатных фильтров (Costar) с диаметром пор 50 и 100 нм. Конечная концентрация липосом в среде для гипоперфузии составила 10 мг/л в пересчете на липиды. Сердца извлекали у наркотизированных животных и помещали в холодный раствор Krebs-Хензеляйта (РК) до полной остановки спонтанных сокращений. Затем производили ретроградную перфузию сердца по Langendorff в течение 10 мин оксигенированным РК, при 37°C и постоянном перфузионном давлении 80 мм водн. ст. На 10 минуте перфузии регистрировали минутный объем перфузата, после чего миокард переводили в антеградный режим перфузии по Neelley и на 5 минуте перфузии оценивали насосную функцию сердца по объему сердечного выброса. Через 10 минут сердца подвергали 30-минутной нормотермической тотальной ишемии, во время которой осуществлялась гипоперфузия изучаемыми препаратами со скоростью 0,1 мл/мин. Сердца опытных групп гипоперфузировали ПЛ диаметром 50 и 100 нм, контрольной – физиологическим раствором. После ишемии возобновляли перфузию по Langendorff. На 5 минуте регистрировали коронарный проток. Через 10 минут работы в ретроградном режиме сердца вновь переводили на перфузию по Neelley и на 5 минуте регистрировали объем сердечного выброса. В случае отсутствия насосной функции измеряли давление в левом желудочке по высоте подъема перфузата в колонке до уровня, соответствующего систолическому давлению. Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 7.0.

### Результаты и обсуждение

В контрольной группе после ишемии из-за недостаточной сократительной активности сердечный выброс отсутствовал. Давление, развиваемое левым желудочком, составило 22,5±1,3 мм водн.ст. (Табл. 1). После гипоперфузии ПЛ диаметром 100 нм максимально развиваемое левым желудочком давление составило 24,0±1,9 мм водн.ст и оказалось недостаточным для выполнения насосной функции. В период реперфузии в контрольной и ПЛ-100 группах отмечалась устойчивая фибрилляция и рост контрактуры на фоне незначительного увеличения коронарного протока по сравнению с его исходным значением (Табл.). После гипоперфузии ПЛ-50 давление, развиваемое левым желудочком было выше периферической нагрузки (80 мм водн.ст.), что означало

восстановление сердечного выброса на 26% от исходного, при этом нами было отмечено снижение контрактуры в период реперфузии. В этой группе отмечено значительное увеличение (на 47%) коронарного протока.

Таким образом, отмечен выраженный защитный эффект «пустых» липосом диаметром 50 нм. Вероятно, уменьшение размера частиц повышает их биодоступность.

Таблица 1

Влияние ПЛ различного диаметра на восстановление показателей сократительной и насосной функции ишемизированного сердца крысы при реперфузии

Показатель	Группы					
	контроль		ПЛ-100		ПЛ-50	
	Исходн.	Реперф.	Исходн.	Реперф.	Исходн.	Реперф.
Объем сердечного выброса, мл	50,5±1,1	0	46,7±1,2	0	46,6±1,6	12,3±1,3
Коронарный проток, мл	12,0±1,0	13,5±1,5	11,4±0,8	13,0±0,8	12,1±0,7	17,9±1,3
ДРЛЖ, мм.водн.ст.	>80	22,5±1,3	>80	24,0±1,9	>80	>80

Примечание: ДРЛЖ – давление, развиваемое левым желудочком.

### Выводы

Использование липосом малого диаметра как средства транспортировки лекарственных веществ позволяет обеспечить их направленную доставку и повышение терапевтической эффективности за счет увеличения биодоступности.

### ЛИТЕРАТУРА

- Оганов Р.Г. Ишемическая болезнь сердца / Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Волков В.С. // М.: Синергия, 2002. – С. 7-20
- Сейфулла Р.Д. Фармакология липосомальных препаратов (в эксперименте и клинике) // Москва – 2010. – С.50, 69
- Cheng J.W. Nayar M. A review of heart failure management in the elderly population // Am J Geriatr Pharmacother – 2009 - Oct; 7 (5) - P. 233–249

Muhamadiyarov R.A., Toropova Y.G.

## COMPARATIVE STUDY OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT «EMPTY» LIPOSOMES WITH DIFFERENT DIAMETERS DURING REPERFUSION OF ISOLATED RAT HEART AFTER NORMOTHERMIC ISCHEMIA

**Summary.** A comparative study of cardioprotective effect of «empty» liposomes with a diameter of 50 and 100 nm during reperfusion of isolated rat heart subjected to normothermic total ischemia. Revealed that hypoperfusion of the heart empty liposomes with a diameter of 50 nm contributes to partial restoration of its pumping function and increased coronary flow during reperfusion. At the same time, empty liposomes 100 nm in diameter do not have a cardioprotective effect. Likely to reduce the size of the liposomes increases their bioavailability.

**Key words:** liposomes, isolated heart, ischemia, reperfusion.

Новикова В.В., Томилов М.В., Дубровина С.С., Одегова Т.Ф.  
**ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ,  
 ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрави, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Тенденция к росту инфицирования грибковой микрофлорой отчетливо наблюдается в последние десятилетия. Патогенные грибы входят в число десяти наиболее часто выявляемых этиологических факторов, среди них лидируют представители рода *Candida*. Формирующаяся резистентность к антимикотическим препаратам определяет актуальность поиска новых соединений с противогрибковой активностью. Была изучена противогрибковая активность соединений, относящихся к следующим классам: производные  $\alpha$ -кетокислот (I, II, III), производные 3,4-дигидрокси(амино)-6-оксо-2,4-гекса-диеновых кислот (IV); серебряные соли замещенных амидов 2-иминокумарин-3-карбоновой кислоты (XI) в отношении *C. albicans*. Установлено, что наиболее активные в отношении *C. albicans* соединения относятся к производным 1,3,4,6-тетракетонов, производным 3,4-дигидрокси(амино)-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот, амидам ацилпиривиноградных кислот, металлохелатам.

**Ключевые слова:** противогрибковая активность, *C. Albicans*.

В последние десятилетия отмечается отчетливая тенденция к росту инфицирования грибковой микрофлорой, что обусловлено расширением медицинских технологий, применением новых терапевтических подходов, высокой частотой развития иммунодефицитных состояний, как врожденных, так и приобретенных, широким использованием антибактериальных средств. По данным некоторых исследований [1], дрожжевые и плесневые грибы входят в число десяти наиболее часто выявляемых патогенов в клиниках, а в отделениях интенсивной терапии занимают пятое место, составляя 17,1%. Чаще выявляются представители рода *Candida*, а среди них – *C. albicans*. Летальность при инвазивных микозах – наиболее тяжело протекающей форме грибковой инфекции – остается высокой. При фунгемии, вызванной грибами рода *Candida*, погибает около 40% пациентов даже в том случае, если системные противогрибковые препараты назначены вовремя. Если лечение кандидоза не проводится или препараты используются поздно, летальность достигает 85% [1].

Многие антимикотические препараты недостаточно эффективны. Как показали исследования [2], под действием современного противогрибкового препарата флуконазола элиминация возбудителя произошла лишь в 50% случаев. По данным других исследователей [4] *C. albicans* обладает умеренной устойчивостью к нистатину, амфотерицину В, кетоконазолу, миконазолу – 3,7%, 1,8%, 11,0% и 3%, соответственно. В связи с этим поиск соединений, обладающих противогрибковой активностью, представляет практический интерес.

Была изучена противогрибковая активность в отношении *C. albicans* ряда соединений, полученных на кафедрах ГОУ ВПО ПГФА Росздрави, проявивших высокую активность в ходе скрининга противомикробной активности. Были изучены вещества, относящиеся к следующим классам: производные бис [3-арил-1-(N-гетерил)-карбоксамидо-1,3-пропандионато] меди, цинка, кадмия, ртути (I); амиды (II.4) и енаминопроизводные амидов ацилпиривиноградных кислот (II.8), 1,3,4,6-тетракетоны (III), производные 3,4-дигидрокси(амино)-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот (IV); серебряные соли замещенных амидов 2-иминокумарин-3-карбоновой кислоты (XI).

Изучение противогрибковой активности проводилось методом серийных разведений [3] в отношении фармакопейного штамма *C. albicans* ATCC 885-653. Микробная нагрузка составила 250 тыс. м.т./мл.

Установлено, что наиболее активные в отношении *C. albicans* соединения относятся к производным 1,3,4,6-тетракетонов, производным 3,4-дигидрокси(амино)-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот, амидам ацилпиривиноградных кислот, металлохелатам (табл. 1).

Таблица 1  
 Противогрибковая активность соединений в отношении *C. albicans*, мкг/мл

Шифр	МПК	Шифр	МПК	Шифр	МПК	Шифр	МПК
Ia	15,6	II.4ж	3,9	II.8ae	>1000	II-28	15,6
Iб	15,6	II.4з	7,8	II.8ae	>1000	IVб	7,8
Iд	7,8	II.4и	3,9	IIIб	7,8	IVи	0,125
Iз	62,0	II.4м	7,8	IIIд	3,9	IVщ	7,8
Iи	15,6	II.4р	500	IIIз	31,3	XIп	31,3

Шифр	МПК	Шифр	МПК	Шифр	МПК	Шифр	МПК
Iаз	7,8	II.4ф	500	IIIп	1,0	XIн	62,5
Iax	62,0	II.4ч	7,8	IIIг	1,0	XIo	31,3
Iaц	62,0	II.4ш	2,0	IIIx	0,125	XIп	31,3
Iая	62,0	II.8ar	500	IIIц	0,25	XIр	15,6
флуконазол	<8-32,0 [5]	II.8ад	62	IIIч	15,6	XIг	31,3

Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе производных бис [3-арил-1-(N-гетерил)-карбоксамидо-1,3-пропандионато] меди, цинка, кадмия, ртути наибольшее влияние на противогрибковую активность оказывает вид металла в хелате: более активны хелаты ртути (Iд) и кадмия (Iаз). В ряду амидов ацилпиривиноградных кислот наибольшее влияние на противогрибковую активность оказывает атом хлора в алифатической части молекулы. Аналогичная зависимость обнаружена среди производных 3,4-дигидрокси(амино)-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот, в качестве галогеновых заместителей здесь выступают атомы брома. В группе производных 1,3,4,6-тетракетонов наиболее выраженное противогрибковое действие проявляют соединения IIIx, IIIц, содержащие два атома брома в  $\beta$ -положении дикарбонильного звена.

Таким образом, в ходе данного исследования выявлены классы соединений, перспективные в отношении дальнейшего поиска средств, обладающих противогрибковой активностью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клясова, Г.А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение / Г.А. Клясова // Инфекции и антимикроб. терапия. – 2000 г. - Т. 2, № 6. – С. 184-189.
2. Определение эффективности флуконазола у детей с острым лимфобластным лейкозом, колонизированных грибами / Т.А. Митюшкина, А.А. Масчан, Г.А. Новикова и др. // Антимикробная химиотерапия: Тез. докл. IV Междунар. конф. МАКМАХ. Т.3. – М., 2001. - Прил. 1. - С. 28.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. - С. 264-273.
4. Этиологическая структура кандидозов и резистентность возбудителей к противогрибковым препаратам / В.А. Горбунов, Л.П. Титов, Т.С. Ермакова и др. // Антимикробная терапия: Тез. докл. V Междунар. конф. МАКМАХ. – М., 2002. – С. 16.
5. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis / Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J.D. et al. // Clin. Infect. Dis., 2000. - 30. – P. 662-678.

Novikova V.V., Tomilov M.V., Dubrovina S.S.,  
 Odegova T.F.

#### SEARCH FOR PERSPECTIVE SUBSTANCES WITH ANTIFUNGAL ACTIVITY

**Summary.** Tendency to increase in infecting by the fungal microflora is clearly observed in recent decades. Yeast and fungal species are among the ten of the most frequently detected pathogens, where the representatives of the genus *Candida* occupy the leading position. Resistance formed to antifungal drugs determines the actuality of the search for new compounds with antifungal activity. There was studied of antifungal activity of substances belonging to the following groups: derivatives of  $\alpha$ -ketoacid (I, II, III); derivatives of 3,4-dihydroxy (amino)-6-oxo-2,4-hexan-dien acids (IV); silver salts of substituted amides of 2-imino-coumarin-3-carbonic acid (XI). It is found that the most active compounds against *C. albicans* belong to the derivatives of 1,3,4,6-tetraketones, to the derivatives of 3,4-dihydroxy (amino)-6-oxo-2,4-hexadienic acids, amides of acylpyruvic acids, metallochelates.

**Key words:** antifungal activity, *C. albicans*.

## ПОИСК ПОВЕРХНОСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ АРИЛАМИДОВ $\alpha$ -АЗАЦИКЛОАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Местноанестезирующие средства, применяемые отечественной медицинской практикой (лидокаин, анестезин, новокаин, тримекаин) имеют ряд недостатков, одним из которых является низкая эффективность при поверхностной анестезии. С целью поиска нового высокоэффективного поверхностноанестезирующего средства был осуществлен синтез 9 ариламидов  $\alpha$ -азациклоалканкарбоновых кислот. Методом Ренье на кроликах была определена местноанестезирующая активность соединений. Среди синтезированных ариламидов обнаружено соединение V, превосходящее по поверхностноанестезирующей активности известные препараты лидокаин и тримекаин.

**Ключевые слова:** местные анестетики, ариламиды  $\alpha$ -азациклоалканкарбоновых кислот, лидокаин, тримекаин, индекс Ренье.

### Актуальность

Местноанестезирующие средства, применяемые отечественной медицинской практикой (лидокаин, анестезин, новокаин, тримекаин) имеют ряд недостатков, одним из которых является низкая эффективность при поверхностной анестезии.

Используемый для поверхностной анестезии дикаин имеет ограниченное применение, так как обладает высокой токсичностью, что может приводить к тяжелым токсическим отравлениям. Препарат в связи с этим требует специальных условий хранения (список А).

В настоящее время в России не производятся препараты с выраженной поверхностноанестезирующей активностью. Поэтому поиск новых соединений с выраженной поверхностноанестезирующей активностью и их внедрение в практику является актуальным.

### Цель работы

Синтез новых производных ариламидов  $\alpha$ -азациклоалканкарбоновых кислот и определение их поверхностноанестезирующей активности.

### Используемые материалы и методы

Для достижения поставленной цели был осуществлен синтез 9 ариламидов  $\alpha$ -азациклоалканкарбоновых кислот по известной методике [1]. Структура соединений была доказана методом ПМР-спектроскопии. Исследование активности при поверхностной анестезии проводили по методу Ренье [2]. Ненаркотизированных кроликов помещали в специальный ящик, фиксирующий голову. Определяли порог чувствительности роговицы глаза кролика к тактильному воздействию. Соединение и эталоны сравнения (лидокаин и тримекаин) вводили в конъюнктивальный мешок глаза кролика в виде 1% водных растворов. Определяли время начала анестезии. Активность веществ оценивали по 2 показателям: индексу Ренье (показатель глубины анестезии) и продолжительности анестезии. Каждое вещество исследовали на 6 кроликах. Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента при  $p < 0,05$ .

**Результаты:** структура соединений и поверхностноанестезирующая активность представлены в таблице.

Таблица 1

Результаты исследования поверхностноанестезирующей активности ариламидов  $\alpha$ -азациклоалканкарбоновых кислот

Шифр соединения	Структура ароматического фрагмента и заместителя при гетероатоме азота	Поверхностная анестезия	
		Индекс Ренье	Продолжительность анестезии, мин
I	$C_6H_5$ ; N- $C_3H_7$	н/а	н/а
II	2,4-(Cl) $_2$ - $C_6H_3$ ; N- $C_4H_9$	н/а	н/а
III	2,6-(Cl) $_2$ - $C_6H_3$ ; N- $CH_3$	241,2 ± 74,9	22,5 ± 4,2
IV	2,4-(Br) $_2$ - $C_6H_3$ ; N- $C_4H_9$	н/а	н/а
V	2-F- $C_6H_4$ ; N-циклоалкил	931,6 ± 104,1	48,6 ± 6,9
VI	2,4-(CH $_3$ ) $_2$ - $C_6H_3$ ; N- $CH_3$	н/а	н/а
VII	2- $C_2H_5$ - $C_6H_4$ ; N- $CH_3$	н/а	н/а
VIII	2-OC $_2H_5$ - $C_6H_4$ ; N- $C_3H_7$	390,0 ± 45,6	16,2 ± 2,7
IX	2,4-(CH $_3$ ) $_2$ - $C_6H_3$ ; N- $C_2H_5$	143 ± 35,1	10,7 ± 1,6
Лидокаин		831,7 ± 55,6	37,8 ± 3,7
Тримекаин		559,0 ± 26,1	31,6 ± 4,4

Как видно из таблицы, четыре соединения из девяти проявили активность при поверхностной анестезии. Наибольшую местноанестезирующую активность проявило вещество V, содержащее фтор в ортоположении бензольного кольца и N-циклоалкильную аминогруппу, индекс Ренье составил 931, продолжительность анестезии 48 мин, что превосходит активность лидокаина и тримекаина по глубине и продолжительности анестезирующего эффекта. Соединения с другими заместителями в ароматическом ядре и при атоме азота проявили низкую активность при поверхностной анестезии либо ее отсутствие.

### Выводы

Осуществлен синтез 9 ариламидов  $\alpha$ -азациклоалканкарбоновых кислот. Среди синтезированных ариламидов обнаружено соединение V, превосходящее по поверхностноанестезирующей активности известные препараты лидокаин и тримекаин.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Приянишникова Н.Т. и др. Азациклоалканы. IX. Синтез и анестезирующая активность пирромекаина и цикломекаина. // Хим-фарм. ж., 1971, т. 1, с. 7-9.

2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакц. чл.-кор. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2 изд., перераб. и доп. - М., 2005. - 832 с.

*Pantsurkin V.I., Kalinin D.V., Syropyatov B.J.,  
Vahrin M.I., Kilimanova E.I., Varlamov I.V.*

## SEARCH LOCAL ANESTHETIC SUBSTANCES AMONG ARYLAMIDES $\alpha$ -AZACYCLOALKANECARBOXYLIC ACIDS

**Summary.** Local anesthetics used by medical practice (lidocaine, benzocaine, procaine, trimecaine) have several disadvantages, one of which is the low efficiency for surface anesthesia. To search for a new high local anesthetic were synthesized 9 arylamides  $\alpha$ -azacycloalkanecarboxylic acids. In rabbits by Rainier method was determined anesthetic activity of the compounds. Among the synthesized arylamides was discovered substance V, which exceeds the anesthetic activity of known drugs lidocaine and trimecaine.

**Key words:** local anesthetics, arylamides  $\alpha$ -azacycloalkanecarboxylic acids, lidocaine, trimecaine, index Rainier.

## ЛИМФОТРОПНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ АНТИ-БИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрави, г. Пермь, Россия

**Резюме.** При различных способах введения цефтриаксона в максимальной концентрации подопытным животным антибиотикорезистентность изучаемых биоценозов формируется в различные сроки. Ещё одним достоинством лимфотропной химиотерапии является профилактика резистентности, особенно отдалённых биоценозов, и, следовательно, предупреждение развития дисбиозов.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, биоценоз, дисбиоз, лимфотропная химиотерапия.

Резистентность микрофлоры резко снижает лечебный эффект антибиотиков, поэтому её профилактика является актуальной задачей [1].

### Цель работы

Доказать возможность профилактики антибиотикорезистентности при лимфотропном осуществлении химиотерапии.

### Материал и методы

Объектом исследования были белые крысы-самцы линии Вистар, массой 100 г. Животные были разделены на 3 группы по 6 крыс в каждой. В начале эксперимента у всех животных брались мазки из следующих областей: перианальная, ротовая полость, левый и правый наружные слуховые проходы, для определения изначальной резистентности микрофлоры к цефтриаксону. Путем взятия (приготовления мазка) с помощью стерильного шпателя, который опускали в пробирку с пятью миллилитрами мясопептонного бульона на один час при комнатной температуре. Далее добавляли цефтриаксон из расчёта 50 мг/л и все пробирки помещали на одни сутки в термостат с температурой 35,5°C. Всем животным вводили цефтриаксон в дозе 50 мг/кг/сутки пять дней, первой группе внутримышечно, второй группе лимфотропно в подушечку передней конечности, третьей группе аналогично в подушечку задней конечности [2]. На следующий день определяли оптическую плотность среды в пробирках относительно стерильного мясопептонного бульона в кюветах толщиной 3,3 мм, длиной волны 45 нм на спектрофотометре. По степени мутности косвенно определяли концентрацию микробных тел, которые могут размножаться в мясопептонном бульоне. Таким образом один раз в сутки в течение пяти дней определяли резистентность биоценозов перед введением всем крысам антибиотика цефтриаксона.

### Результаты и обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице. Исходный уровень резистентности микрофлоры биоценозов у всех групп животных был одинаковым. Через 1 сутки резистентность также во всех биоценозах была одинакова, по сравнению с исходными данными она даже уменьшалась ( $p < 0,05$ ). Через двое суток в первой группе животных, которым цефтриаксон вводили внутримышечно, резистентность начинала увеличиваться ( $p < 0,05$ ), более всего в биоценозе перианальной области, это связано с общим уменьшением концентрации микробных тел, чувствительных к этому препарату. В третьей группе данные аналогичны второй группе, кроме резистентности биоценоза перианальной области ( $p < 0,05$ ), этому способствуют лимфотропное введение препарата и региональное расположение данного биоценоза. В первой группе на протяжении всего эксперимента наблюдалась общая тенденция медленного нарастания резистентности всех биоценозов, с максимальным значением на пятые сутки ( $p < 0,05$ ). Резистентность микрофлоры во второй экспериментальной группе на третьи сутки начинала нарастать только перианальной области, в остальных биоценозах это наблюдалось к пятым суткам ( $p < 0,05$ ). В третьей группе отмечалась аналогичная картина.

Таблица 1

Резистентность микрофлоры биоценозов крыс линии «Вистар» при различных способах введения цефтриаксона ( $M \pm m$ )

Локализация биоценоза	Способ введения	Исходные данные	Длительность курса антибиотикотерапии				
			1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Перианальная область	I	-0,017 ± 0,001	-0,04 ± 0,002	0,029 ± 0,002	0,084 ± 0,005	0,074 ± 0,007	0,086 ± 0,006
	II	-0,019 ± 0,002	-0,025 ± 0,005	-0,022 ± 0,002 *	0,028 ± 0,002 *	0,061 ± 0,002	0,292 ± 0,008 *
	III	-0,05 ± 0,008	-0,045 ± 0,001	0,083 ± 0,002 *	0,083 ± 0,008	0,085 ± 0,004	0,144 ± 0,004 *

Локализация биоценоза	Способ введения	Исходные данные	Длительность курса антибиотикотерапии				
			1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Ротовая полость	I	-0,018 ± 0,001	-0,038 ± 0,001	-0,003 ± 0,001	0,069 ± 0,002	0,067 ± 0,006	0,084 ± 0,005
	II	-0,018 ± 0,001	-0,02 ± 0,001	-0,015 ± 0,001	-0,012 ± 0,001 *	-0,019 ± 0,001 *	0,237 ± 0,023 *
	III	-0,019 ± 0,001	-0,036 ± 0,004	-0,012 ± 0,001	-0,013 ± 0,002 *	-0,015 ± 0,003 *	0,047 ± 0,004 *
Левый наружный слуховой проход	I	-0,018 ± 0,001	-0,042 ± 0,002	-0,019 ± 0,001	0,041 ± 0,002	0,044 ± 0,002	0,09 ± 0,007
	II	-0,017 ± 0,001	-0,042 ± 0,002	-0,022 ± 0,001	-0,017 ± 0,001 *	-0,015 ± 0,002 *	0,095 ± 0,005
	III	-0,018 ± 0,001	-0,022 ± 0,004	-0,014 ± 0,001	-0,01 ± 0,001 *	-0,008 ± 0,001 *	0,047 ± 0,004 *
Правый наружный слуховой проход	I	-0,018 ± 0,001	-0,04 ± 0,001	-0,019 ± 0,002	0,041 ± 0,001	0,049 ± 0,002	0,086 ± 0,009
	II	-0,017 ± 0,001	-0,035 ± 0,003	-0,023 ± 0,002	-0,019 ± 0,001 *	-0,019 ± 0,001 *	0,095 ± 0,019
	III	-0,017 ± 0,001	-0,025 ± 0,004	-0,014 ± 0,002	-0,011 ± 0,001 *	-0,011 ± 0,002 *	0,048 ± 0,002 *

I – внутримышечное введение

II – лимфотропное введение в подушечку передней конечности

III – лимфотропное введение в подушечку задней конечности

\* различия достоверны ( $p < 0,05$ ) между внутримышечным и лимфотропным введением.

### Заключение

Лимфотропный способ введения цефтриаксона даже в максимальных дозах отодвигает сроки развития резистентности биоценозов и, следовательно, уменьшает тяжесть дисбиозов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Строчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М., 2002. – 383 с.
- Левин Ю.М.; Эндозокологическая медицина и эпицентральная терапия. Новые принципы и методы. М.: Щербинская типография, 2000. - 344 с.

## Popov P.V., Syropyatov B.J., Odegova T.F. LYMPHOTROPIC CHEMOTHERAPY AS A WAY OF PREVENTING THE DEVELOPMENT OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

**Summary.** With various methods of administration of ceftriaxone in the maximum concentration of test animals antibiotic resistance is formed at different periods in the studied biocenoses. Another advantage of lymphotropic chemotherapy is the prevention of resistance, especially long-term ecological communities, and thus preventing the development of dysbiosis.

**Key words:** antibiotic resistance, biocenosis, dysbiosis, lymphotropic chemotherapy.

## О ВЛИЯНИИ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь, Россия;

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пятигорск, Россия

**Резюме.** В эксперименте выявлено, что альфа-фетопротеин в дозе 1 мкг/кг обладает самостоятельным влиянием на центральную нервную систему. Перпарат через 30 минут после его внутрибрюшинного введения лабораторным животным оказывает анальгетическое действие, повышает выживаемость при гипоксии, увеличивает половую активность. Альфа-фетопротеин через 120 минут после его внутрибрюшинного введения лабораторным животным уменьшает горизонтальную двигательную активность, снижает поисковые рефлексы. В опытах на крысах показано, что альфа-фетопротеин дает цереброваскулярный эффект, который проявляется повышением мозгового кровотока.

**Ключевые слова:** альфа-фетопротеин, индивидуальное поведение, зоосоциальное поведение, анальгетическое действие, антигипоксическое действие, цереброваскулярный эффект

Альфа-фетопротеин (АФП) рекомендован для применения в клинической практике как лекарственное средство, участвующее в механизмах регуляции иммунного и гормонального гомеостаза, которое показано при аутоиммунных и онкологических заболеваниях. Вместе с тем, учитывая его биологическую активность, можно предположить, что данный препарат обладает определенными фармакологическими свойствами.

**Целью** настоящей работы явилось изучение влияния альфа-фетопротеина на центральную нервную систему.

**Материалы и методы**

Опыты выполнены на белых беспородных мышях и крысах. О влиянии альфа-фетопротеина на центральную систему судили по изменению индивидуального поведения у мышей в тесте «открытого поля» [1] и зоосоциального поведения у крыс [2], болевой реакции мышей в тесте «уксусные корчи» [1].

Индивидуальное зоосоциальное поведение оценивали через 30 и 120 минут после однократного внутрибрюшинного введения препарата. Анальгетический эффект альфа-фетопротеина изучали через 30 минут после его однократного внутрибрюшинного введения.

Исследуемый препарат использовали в дозе 1 мкг/кг. Препарат эталон (диклофенак натрия) вводили внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг также за 30 минут до моделирования болевой реакции.

О влиянии альфа-фетопротеина на центральную нервную систему также судили по изменению мозгового кровотока (крысы) и устойчивости лабораторных животных к нормобарической гипоксии (мыши). Крыс наркотизировали (300 мг/кг, внутрибрюшинно). Объемную скорость мозгового кровотока (ОСМК) регистрировали методом водородного клиренса с помощью платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса (в области стока синусов). Системное артериальное давление (САД) измеряли ртутным манометром в области правой сонной артерии. Для создания патологического фона, на котором изучалась эффективность исследуемого соединения, использовалась модель нормобарической гипоксии с гиперкапнией. Белых мышей одинакового веса (разброс не более 2 г на группу) помещали в герметически закрытые банки 750 см<sup>3</sup> (крышки смазывали вазелином). В этих сериях опытов альфа-фетопротеин вводили внутрибрюшинно в дозе 1 мкг/кг.

Данные исследований обработаны статистически с определением критерия Стьюдента согласно ФФ XI и путем математической обработки на компьютере с помощью пакета статистических программ Windows XP.

**Результаты**

В результате проведенных опытов установлено, что альфа-фетопротеин через 30 минут после его введения не изменял индивидуального поведения мышей (табл. 1). Вместе с тем, через 120 минут после введения исследуемого препарата у животных отмечалось достоверное снижение двигательной активности и исследовательских рефлексов, о чем свидетельствует уменьшение количества обследованных полей и отверстий.

Таблица 1

Влияние АФП на центральную нервную систему

Влияние АФП на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле»					
Серии опытов	Доза в мкг/кг	Количество животных	Количество обследованных полей	Количество обследованных отверстий	Количество стоек
Контроль	-	18	36,6±3,9	31,4±2,8	2,2±0,6
АФП1 (30 мин)	1	10	41,1±6,6	38,0±2,4	2,7±1,5
АФП2 (120 мин)	1	10	14,2±3,3***1	16,4±2,4***1	2,4±1,6

Влияние АФП на зоосоциальное поведение крыс					
Серии опытов	Доза в мкг/кг	Количество животных	Количество контактов	Общительность	Половая активность
контроль		9	13,4±1,4	10,2±1,3	3,3±0,9
АФП1 (30 мин)	1	6	18,0±2,6	7,4±1,7	10,6±1,4***3
АФП2 (120 мин)	1	8	12,3±1,8	8,9±1,4	3,4±0,7
Анальгетическая активность АФП по тесту «уксусные корчи»					
Серии опытов	Доза на кг	Количество животных	Кол-во корчей	% торможения болевой реакции	
		8	22,1±0,7	-	
АФП	1 мкг	8	5,7±0,9***3 ***4	74,2***3 ***4	
Вольгарен	10 мг	8	10,1±0,5***3	49,3***3	

При исследовании влияния альфа-фетопротеина на зоосоциальное поведение крыс установлено, что данный препарат повышал их половую активность, причем лишь через 30 минут после его введения. Следует отметить, что при этом не изменялись количество контактов и общительность. Через 120 минут зоосоциальное поведение опытных животных не отличалось от контрольных.

В тесте «уксусные корчи» выявлено, что альфа-фетопротеин проявил анальгетическую активность, о чем свидетельствует достоверное уменьшение числа болевых рефлексов «корчей». Следует также отметить, что по анальгетическому эффекту исследуемый препарат превосходит диклофенак натрия.

Что же касается влияния альфа-фетопротеина на мозговой кровоток, то исследуемый препарат с 5 по 15 мин после его введения вызывал достоверное повышение ОСМК (в среднем на 15,2±2,8%). С 30-й по 60 мин эксперимента мозговой кровоток был выше исходного уровня в среднем на 5,5±1,2%. Через час после введения препарата и до конца эксперимента (120 мин) наблюдали достоверное повышение ОСМК, наиболее выраженное на 90 мин на 25,2±2,2% относительно исходных и контрольных опытов.

При изучении влияния альфа-фетопротеина на гипоксию выявлено, что данный препарат достоверно увеличивал устойчивость животных к гипоксической гипоксии. Количество выживших животных было на 68,6% выше относительно контрольной серии опытов ( $p < 0.001$ ).

**Выводы**

1. Альфа-фетопротеин в дозе 1 мкг/кг через 30 минут после его введения не изменяет индивидуального поведения мышей, а через 120 минут горизонтальную двигательную активность и исследовательское поведение мышей.
2. Альфа-фетопротеин в дозе 1 мкг/кг через 30 минут после его введения повышал половую активность крыс.
3. Альфа-фетопротеин в дозе 1 мкг/кг обладает анальгетической активностью, превышающей таковую у диклофенака натрия.
4. Альфа-фетопротеин в дозе 1 мкг/кг увеличивает мозговой кровоток.
5. Альфа-фетопротеин в дозе 1 мкг/кг обладает выраженной антигипоксической активностью.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – 2-е изд., перер. И доп. / Под ред Р.У.Хабриева. – М.: Медицина. – 2005
2. Юшков В.В., Петров В.Ф., Юшкова Т.А. Психоэмоциональный стресс. – Пермь, 1996. – 160 с

Russkikh A. A., Yushkov V.V., Ivashev M.N.

## ABOUT INFLUENCE AN ALPHA-FETOPROTEIN ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

**Summary.** In experiment it is revealed, that the alpha-fetoprotein to a doze in 1 mkg/kg possesses independent influence on the central nervous system. Drug in 30 minutes after it intraperitoneal introductions by a laboratory animal renders analgetic action, raises survival rate at hypoxia, increases sexual activity. The alpha-fetoprotein in 120 minutes after it intraperitoneal introductions by a laboratory animal reduces horizontal impellent activity, reduces search reflexes. In experiences on rats it is shown, that an alpha-fetoprotein cerebrovascular effect which is shown by increase of a brain blood-groove.

**Key words:** an alpha- fetoprotein, individual behaviour, zoosocial behaviour, analgetic action, antihypoxic action, cerebrovascular effect.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОВЫХ КОМПОЗИЦИЙ АДАПТОГЕНОВ НА ОСНОВЕ СИРОПА ШИПОВНИКА НА СОСТАВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

ГОУ СПО «Свердловский областной медицинский колледж», г. Екатеринбург, Россия;

ГОУВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Работа посвящена изучению некоторых аспектов общефармакологического действия фармацевтических композиций, содержащих адаптогены, на белых крысах среднего возраста подтипа популяции Wistar обоего пола. В результате проведенных исследований выявлены некоторые особенности действия адаптогенов, содержащихся в сиропе шиповника. Таким образом, по результатам исследования выявлено снижение количества тромбоцитов, глюкозы при использовании осины, сирени и отмечено положительное влияние на липидный обмен.

**Ключевые слова:** адаптогены, белые крысы, сироп, кровь.

### Актуальность

Нередко широкое применение различных фармакологических препаратов (особенно в спиртованных жидких лекарственных формах) у детей не только не приводит к положительным результатам, но чаще наносит значительный вред здоровью ребенка. В то же время сохраняющаяся тенденция к росту числа часто и длительно болеющих детей требует создания новых фармацевтических препаратов и технологического применения для реабилитационных мероприятий. Для решения этой проблемы, на наш взгляд, возможно воспользоваться известными адаптогенами и вновь разрабатываемыми.

Адаптогены – это средства растительного или животного происхождения, способные поддерживать и стимулировать защитные силы организма, ускорять процессы адаптации организма человека (к холоду, жаре, недостатку кислорода, ионизирующему излучению, промышленным загрязнениям и др.), повышать физическую и умственную работоспособность, стрессоустойчивость [2]. Поскольку адаптогены по-разному влияют на организм ребенка, поэтому рекомендуется комбинировать и чередовать их для усиления эффекта. В этом аспекте нас заинтересовал вопрос поиска новых биологически активных веществ растительного происхождения. Но на сегодняшний день недостаточно изучены водно-спиртовые жидкие лекарственные формы из коры осины и сирени и в литературе очень мало сведений об использовании и действии на организм этих препаратов. Также недостаточно изучен вопрос о действии адаптогенов на детский организм. Так как настойки и экстракты готовятся на основе этилового спирта, который обладает выраженным токсическим действием на детский организм, особенно на ЦНС, соответственно целесообразно использовать данные препараты с веществами, смягчающими этот побочный эффект.

Однако такие смягчающие лекарственные формы в настоящая время отсутствуют, что нам и позволило определить цель – разработать новые фармацевтические композиции адаптогенов, выделенных из коры осины и сирени, на основе сиропа шиповника, а также изучить их безопасность и фармакологическую активность в условиях эксперимента.

### Материалы и методы исследования

Для создания вышеуказанных лекарственных форм были использованы сироп шиповника, фармакопейный адаптоген – жидкий экстракт элеутерококка и изготовлены в условиях лаборатории настойки коры осины и коры сирени. Дозы указанных адаптогенов в сиропе шиповника экстраполированы с возраста детей 5-14 лет на белых крысах подтипа линии Wistar. После определения и подтверждения фармацевтической совместимости новых композиций адаптогенов *in vitro* они были использованы *in vivo* на белых беспородных мышьях и крысах при внутрижелудочном введении (через зонд) в соответствующих дозах. Предварительно провели исследования по определению токсичности и безопасности применения изучаемых композиций при однократном и длительном шестимесячном применении согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств (М., 2005 г.). Через 10 дней крыс усыпляли под эфирным наркозом и брали кровь из полостей сердца. Анализ крови производили на автоматическом биохимическом анализаторе ELLIP (Испания).

### Результаты и их обсуждение

Согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, изучение лекарственной композиции проведено в полном объеме. В процессе проведенных исследований *in vitro* установлена фармацевтическая совместимость адаптогенов с сиропом шиповника, а *in vivo* на мышьях и крысах пока-

зана безопасность применения изучаемых фармацевтических композиций, как при однократном, так и при длительном (шестимесячном) внутрижелудочном введении. При обработке показателей периферической крови и биохимических показателях сыворотки крови экспериментальных и контрольной групп животных получены следующие данные. В общем анализе крови обращает на себя внимание снижение количества тромбоцитов при внутрижелудочном введении препаратов: в группе опытных животных (на фоне настойки осины) – на 4,9%, в группе с экстрактом элеутерококка – на 7,31% по сравнению с показателями контрольной группы. Остальные показатели достоверно не изменились. В группах, которые получали лекарственную композицию, произошло снижение количества глюкозы крови на 20,6% (на фоне настойки осины) а на фоне настойки сирени на 3,28%. Достоверно снизилось количество триглицеридов в опытных группах (на фоне осины на 9,84%, настойки сирени – 30,9 %, на фоне экстракта элеутерококка – на 23,7%. Количество общего холестерина достоверно изменилось на 50,6%.

### Выводы

Таким образом, на основании представленного материала следует отметить, что изучаемые адаптогены, содержащиеся в сиропе шиповника, не оказывают токсичности на различные возрасты крыс, безопасны в применении. По представленным результатам выявлено снижение количества глюкозы при использовании осины, сирени и отмечается положительное влияние на липидный обмен. Всё вышеизложенное дает возможность предполагать, что после дальнейших углубленных исследований возможно будет их рекомендовать для апробации в условиях клиники, в том числе в педиатрической практике.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Завидова С.С. Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения / С.С. Завидова // Педиатрическая фармакология. - М.: Союз педиатров России, 2010. Т. 7, №1. С.6-14.
2. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Т.1. Основы биомедицины и фармакомоделирования – М.: Изд-во ВПК, 2007. -320 с.:86 ил.

*Seregina E.K., Vasil'eva S.B.*

## ASSESSING THE IMPACT OF NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF ADAPTOGENS ON THE BASIS OF ROSEHIP SYRUP IN THE COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD

**Summary.** This is a study of some aspects of *obschefarmakologicheskogo* of pharmaceutical compositions containing adaptogens on white middle-aged rats, Wistar subtype populations of both sexes. The studies revealed some features of adaptogens contained in a syrup hips. Thus, the results of the study showed a reduction in platelet count, glucose, using asp, lilac, and noted a positive effect on lipid metabolism.

**Key words:** adaptogens, white rats, syrup, blood.

## ВЛИЯНИЕ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКТА ГИНКГО И ВИНПОЦЕТИНА НА РАБОТОСПОСОБНОСТЬ КРЫС

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** В работе исследовано влияние сочетания винпоцетина в разных дозах с экстрактом листьев гинкго. Работоспособность изучали с помощью теста удерживания на горизонтальном экране в подвешенном состоянии. Тест проводили через 14, 48 и 64 дня после начала введения. Также оценивали влияние гипоксии на работоспособность в том же тесте. Выявлено положительное влияние сочетания винпоцетина с экстрактом гинкго на продолжительность удерживания животных.

**Ключевые слова:** работоспособность, винпоцетин, экстракт гинкго, крысы.

### Актуальность

Потребность в новых ноотропных препаратах подтверждается возросшим количеством исследований, посвященных данной теме. В то же время, возрос интерес к веществам природного происхождения как к модифицирующим факторам действия лекарственных веществ [2]. В исследованиях была показана способность экстракта листьев гинкго потенцировать противогипоксическое действие разных ноотропных веществ, в том числе винпоцетина [1]. Однако не изучалось влияние сочетания экстракта с винпоцетином на работоспособность.

**Цель:** выявление влияния комбинации различных доз винпоцетина с экстрактом листьев гинкго на работоспособность в обычных условиях и после гипоксического воздействия.

### Материалы и методы

Исследование проводили на крысах-самцах подтипа популяции Вистар массой 350–400 г. Животные четырех экспериментальных групп получали винпоцетин в дозах 1, 2,5, 5 и 25 мг/кг, парные им четыре группы получали те же дозы винпоцетина в комбинации с экстрактом гинкго в дозе 16 мг/кг. Комбинации вводили внутривенно в виде суспензии на 1% растворе крахмала ежедневно. Дополнительно выделяли контрольную группу (вводили 1% раствор крахмала) и интактную группу (не производили введение).

Работоспособность изучали в варианте статической работоспособности по продолжительности зависания животного на горизонтально расположенном экране в перевернутом положении. Фиксировали суммарную продолжительность до падения животного в трех попытках. Работоспособность изучали на 14, 48 и 64 день введения.

На 80 сутки животным внутривенно вводили раствор натрия нитрита в дозе 10 мг/кг. Спустя 2 суток после введения повторно фиксировали показатели статической работоспособности.

Обработка результатов выполняли с использованием программ Microsoft Excel 2002 и пакета Stat Soft Statistica 6.0. Значимость различий между группами рассматривалось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия между показателями одной группы в разные периоды наблюдения оценивались с использованием критерия Вилкоксона.

### Результаты и обсуждение

Экспериментальные данные приведены в таблице 1 в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение. В скобках указано изменение относительно данных до введения. У групп, получавших винпоцетин в дозе 25 мг/кг, после двух месяцев приема проявились побочные эффекты: расчесы и признаки нарушений функции почек. Поэтому данные группы исключены из последней части эксперимента.

Таблица 1

Влияние композиций спустя различные периоды введения на статическую работоспособность крыс

группа	до	14 день	48 день	64 день	82 день
1 мг/кг винпоцетина	60 $\pm$ 32	55 $\pm$ 33 (91,7%)	51 $\pm$ 32 (85,3%)	51 $\pm$ 32 (85,3%)	34 $\pm$ 22*** # (66,0%)
2,5 мг/кг винпоцетина	142 $\pm$ 14*	95 $\pm$ 96 (66,8%)	45 $\pm$ 14 (31,5%)	65 $\pm$ 56# (45,6%)	35 $\pm$ 35*** (78,9%)
5 мг/кг винпоцетина	93 $\pm$ 44	74 $\pm$ 33 (79,2%)	64 $\pm$ 44 (68,7%)	64 $\pm$ 44 (68,7%)	54 $\pm$ 38*** (84,4%)
25 мг/кг винпоцетина	66 $\pm$ 78	143 $\pm$ 63* (217,9%)	67 $\pm$ 68 (102,1%)	56 $\pm$ 50 (85,6%)	
1 мг/кг винпоцетина с экстрактом гинкго	58 $\pm$ 56	65 $\pm$ 27 (112,1%)	78 $\pm$ 56 (133,6%)	78 $\pm$ 56 (133,6%)	55 $\pm$ 33*** # (71,3%)
2,5 мг/кг винпоцетина с экстрактом гинкго	128 $\pm$ 100*	129 $\pm$ 94* (100,8%)	122 $\pm$ 100* (95,2%)	123 $\pm$ 100# (95,2%)	97 $\pm$ 127*** # (79,3%)

группа	до	14 день	48 день	64 день	82 день
5 мг/кг винпоцетина с экстрактом гинкго	67 $\pm$ 18	73 $\pm$ 47 (110,2%)	32 $\pm$ 18 (48,6%)	32 $\pm$ 18 (48,6%)	35 $\pm$ 30* (106,8%)
25 мг/кг винпоцетина с экстрактом гинкго	160 $\pm$ 88*	115 $\pm$ 47* ** ## (72,0%)	65 $\pm$ 51** (40,8%)	74 $\pm$ 57 (46,1%)	
интактная	37 $\pm$ 13	35 $\pm$ 20 (94,1%)	29 $\pm$ 14 (77,8%)	23 $\pm$ 9 (61,6%)	19 $\pm$ 9*** (64,6%)
контрольная	57 $\pm$ 24	62 $\pm$ 33 (108,4%)	38 $\pm$ 24 (66,4%)	38 $\pm$ 24 (66,4%)	27 $\pm$ 19*** (70,5%)

\* – достоверно отличается от контрольной группы ( $p > 0,05$ ), \*\* – достоверно для группы, получавшей смесь по отношению группы, получавшей только винпоцетин ( $p > 0,05$ ). # – достоверно отличается от интактной группы. ## – достоверно относительно значений до введения. \*\*\* – достоверно относительно показателей до введения нитрита натрия ( $p > 0,05$ ).

После анализа результатов можно выявить следующие тенденции. Интактная и контрольная группа практически не отличались между собой. Смесь винпоцетина в дозе 1 мг/кг и экстракта гинкго приводит к стойкому повышению работоспособности. При сравнении между собой групп-пар можно выделить тенденцию к повышению работоспособности относительно только винпоцетина.

После введения нитрита натрия во всех группах наблюдалось снижение работоспособности. Вместе с тем, у групп, получавших винпоцетин, фиксировали более высокие значения.

### Выводы

Таким образом, добавление к винпоцетину экстракта листьев гинкго способствует повышению статической работоспособности крыс. Причем при введении винпоцетина в дозе 1 мг/кг наблюдается стойкий положительный эффект на протяжении более 60 дней. После гипоксического воздействия комбинации с экстрактом способствовали поддержанию более высоких показателей работоспособности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Онбш Т. Е., Погорелый В. Е., Макарова Л. М. и др. / Изучение целесообразности совместного применения нейропротекторов с экстрактом гинкго билоба в условиях тотальной ишемии мозга / Научное обозрение. 2006, №3, с. 35-36.
2. Шилова, И. В. Поиск растений, обладающих ноотропной активностью / И. В. Шилова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Вып. 63. – Екатеринбург, 2008. – С. 518-519.

*Slovesnova N.V.*

## INFLUENCE OF COOPERATIVE GINKGO BILOBA EXTRACT AND VINPOCETINE APPLICATION ON RAT'S WORKABILITY

**Summary.** In the work was investigated influence combination vinpocetine different dozes with ginkgo biloba extract. Workability was studied by holding on mesh test. The test was carried on 14, 48 and 64 days after introduction beginning. There are hypoxia influence on workability by the same test also was treated. Combination was positive influence on animals' holding continuance.

**Key words:** workability, vinpocetine, ginkgo extract, rats.

Смирнов И.В., Бондарев А.А., Волобой Н.Л., Еремин О.А., Удут В.В.  
**АКТИВНОСТЬ ФУРОСЕМИДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ pH МОЧИ У КРЫС**

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия;

ГУ НИИ Фармакологии СО РАМН, г. Томск, Россия

**Резюме.** Цель исследования. Исследование диуретической и салуретической активности фуросемида при различных значениях pH мочи у крыс. Результаты. Исследование показало, что введение фуросемида первой группе крыс вызвало увеличение суточного диуреза в 1,9 раза. Экскреция натрия увеличилась в 4 раза, калия – в 1,9 раза. Введение фуросемида крысам, получавшим гидрокарбонат натрия, увеличило диурез в 1,9 раза, экскрецию натрия в полтора раза, калия в 1,4 раза. Проведенное исследование показало, что только молекулярная форма фуросемида имеет достаточный аффинитет к белку-мишени, образуя более прочный комплекс с катион-хлорным транспортером, чем ион фуросемида и обуславливает его мочегонную активность. Работа выявила ряд закономерностей фармакологической активности фуросемида, и показала перспективу создания комбинированных препаратов этого диуретика с веществами, способными подкислять мочу с целью повышения мочегонной активности.

**Ключевые слова:** фуросемид, мочегонное действие, аскорбиновая кислота.

Известно, что диуретическая активность фуросемида обусловлена блокадой катион-хлорных транспортеров эпителия восходящего отдела петли Генле почечного канальца. В этой части канальца реабсорбируется до 15% профильтровавшейся в клубочке жидкости [1]. Нарушение работы катион-хлорных транспортеров приводит к задержке транслюминального тока ионов натрия, калия и хлора, что в свою очередь приводит к задержке жидкости в просвете канальца. Полученные нами ранее результаты теоретического исследования энергии комплексообразования фуросемида с белковыми субстратами показали, что мочегонной активностью в большей мере должна обладать молекулярная форма вещества [2,3]. Ионная форма препарата, находясь в специфической сольватации, покидает канальцы с мочой, существенно не влияя на функцию транспортеров. Поскольку в ионной форме фуросемида термодинамически целесообразно находиться в сольватированном состоянии, а не образовывать комплекс с белком-мишенью [4]. Следовательно, можно сделать предположение, мочегонная активность фуросемида зависит от доли молекулярной формы препарата, по отношению к общему числу молекул, попавших в почечный каналец. Целью работы явилось экспериментальное исследование диуретической активности фуросемида при различных значениях pH мочи у крыс.

#### Материалы и методы

Эксперименты проведены в осенний период на крысах-самцах Wistar массой 220–250 г, которых содержали на стандартной диете и при свободном доступе к воде в естественном световом режиме. Различные значения pH мочи модулировали введением стандартных подкислителей и подщелачивателей мочи. Первой группе крыс в течение 7 дней вводили внутривенно 3 мл водопроводной воды. Животным второй группы в течение того же периода времени вводили 3 мл 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия, животным третьей группы 0,25 г метионина в 3 мл водопроводной воды, животным четвертой группы 0,5% раствора NH<sub>4</sub>Cl, животным пятой группы 3 мл 5%-ного раствора аскорбиновой кислоты. После определения показателей pH мочи, всем животным подкожно однократно вводили фуросемид в дозе 2 мг/кг в 1 мл физиологического раствора хлорида натрия. Определение кислотности мочи проводили с помощью иономера И-130. Ионы натрия и калия определяли методом пламенной фотометрии на фотометре ПАЖ-3. Результаты обрабатывали методом вариационных рядов с определением критериев Стьюдента. Анализ данных выполнен с использованием программы Biostat для Windows.

#### Результаты

Эксперименты показали, что значение pH мочи первой группы крыс после семидневного введения водопроводной воды составило  $7,2 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ). Во второй группе, получавшей подщелачиватель гидрокарбонат натрия, величина pH мочи составила  $8,7 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ). В третьей группе крыс, получавшей подкислитель метионин, показатель pH мочи составил  $6,6 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ). В четвертой группе крыс, получавшей подкислитель хлорид аммония, значение pH мочи составило  $5,7 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ). В пятой группе крыс, получавшей аскорбиновую кислоту, показатель pH мочи достиг значения  $6,0 \pm 0,3$  ( $p < 0,01$ ). В этих условиях диуретическая и салуретическая активность фуросемида существенно различалась. Подкожное введение фуросемида первой группе крыс вызвало увеличение суточного диуреза в 1,9 раза по отно-

шению к контролю. Суточная экскреция ионов натрия увеличилась в 4 раза, экскреция ионов калия – в 1,9 раза. Введение фуросемида крысам второй группы, получавшим гидрокарбонат натрия, вызвало увеличение суточного диуреза почти в 1,9 раза. Суточная экскреция ионов натрия увеличилась в полтора раза, ионов калия в 1,4 раза. Введение фуросемида крысам третьей группы, получавшим метионин, увеличило суточный диурез в 1,8 раза. Суточная экскреция ионов натрия увеличилась более чем в 6 раз. Введение препарата крысам четвертой группы, получавшей хлорид аммония, вызвало трехкратное увеличение суточного диуреза. При этом суточная экскреция ионов натрия увеличилась в 22 раза, калия – более чем два раза, по сравнению с контролем этой группы. Пятая группа крыс, получавшая аскорбиновую кислоту, на введение фуросемида отреагировала почти пятикратным суточным диурезом, 11 кратным увеличением экскреции ионов натрия и более чем трехкратным увеличением экскреции калия.

#### Заключение

Проведенные экспериментальные исследования влияния pH мочи на фармакологическую активность показали, что при различных значениях этой величины препарат проявляет разную активность в отношении как водного диуреза, так и экскреции ионов натрия и калия. Введение крысам подкислителей и вещества, подщелачивающего мочу существенно изменяют значения pH мочи по сравнению с введением водопроводной воды эквивалентного объема. Наряду с этим, следует отметить, что комбинированное применение фуросемида с веществами, способными подкислять мочу (это особенно важно у людей с высокими значениями pH мочи) позволит не только снизить терапевтическую дозу препарата, а вместе с тем и выраженность побочных эффектов, но и откроет возможность совместно назначать подкислитель и диуретик для профилактики развития некоторых форм мочекаменной болезни.

#### ЛИТЕРАТУРА.

- Зверев, Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстра-ренального действия диуретиков / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов. - М., 2000. 220с.
- Бондарев, А.А., Оценка энергии взаимодействия некоторых функциональных групп лекарственных веществ с белковыми молекулами в водной среде / А.А. Бондарев, И.В. Смирнов. – 2006. – Известия ТПУ. – №4. – С. 101-104.
- Бондарев, А.А. Спектры взаимодействия лекарственного вещества с белковым субстратом в водной среде / А.А. Бондарев, И.В. Смирнов // Науки о человеке. VIII конгресс молодых ученых и специалистов. – Томск, 2007. – С. 218.
- Бондарев, А.А. Термодинамические основы фармакодинамики / А.А. Бондарев, И.В. Смирнов, В.В. Удут. – Томск, 2005. 92с.

*Smirnov I.V., Bondarev A.A., Voloboy, N.L.,  
 Eremin O.A., Udu V.V.*

## THE ACTIVITY OF FUROSEMIDE FOR DIFFERENT VALUES OF PH OF URINE OF RATS

**Summary.** The purpose of the study. The study of diuretic and saluretic activity of furosemide for different values of pH of urine of rats. The results. The experiments showed that the introduction of furosemide the first group of rats caused an increase in the daily urine in 1,9 times. Excretion sodium has increased in 4 times, potassium – in 1,9 times. Introduction of furosemide rats, has received sodium bicarbonate, increased diuresis in 1,9 times, the excretion of sodium in 1,5 times, of potassium in 1,4 times. The study showed that only the molecular form furosemide ministry of foreign affairs has sufficient affinity to the protein target, forming a stable complex with a cation-chloride conveyor than ion furosemide causes its diuretic activity. The work revealed a number of regularities pharmacological activity of furosemide and showed prospect of creating a combined drug the diuretic substances, capable of acidifying the urine in order to increase diuretic activity.

**Key words:** furosemide, the diuretic action, ascorbic acid.

## О ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И АНТИОКСИДАНТНОГО ЭФФЕКТОВ ГИСТОХРОМА

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Цель исследования – изучить связь противовоспалительного эффекта гистохрома с его антиоксидантной активностью.

Установлено, что превентивное введение гистохрома в дозе 10 мг/кг в течение 12 дней существенно подавляло формирование воспалительного отека лапы крысы, а противовоспалительная активность препарата была сопоставима с действием нестероидных противовоспалительных средств. Напротив, в этих экспериментальных условиях гистохром стимулировал процесс свободно-радикального окисления, снижая активность глутатионпероксидазы и показатель общей антиоксидантной активности. Вероятно, противовоспалительное действие гистохрома обусловлено не столько его антиоксидантной активностью, сколько рядом других эффектов препарата.

**Ключевые слова:** гистохром, свободно-радикальное окисление, воспаление.

Тесная взаимосвязь воспалительных реакций с процессом свободно-радикального окисления (СРО) предопределила применение антиоксидантов в комплексной противовоспалительной терапии [1]. С этих позиций большой практический интерес представляет современный отечественный антиоксидант гистохром. Отдельные литературные источники указывают, что наряду с мощной антирадикальной активностью, гистохром обладает и противовоспалительным действием. Таким образом, целью нашего исследования стало изучить связь противовоспалительного эффекта гистохрома с его антиоксидантной активностью.

Исследование проводили на модели острого воспалительного отека лапы крысы, индуцированного введением под плантарный апоневроз 0,1 мл 1%-ного раствора каррагинена. Данная модель позволяет оценить влияние препарата на экссудативную стадию воспаления и активность процесса СРО [2]. Эксперименты выполнены на двух группах крыс линии Wistar. В течение 12 дней животным подопытной группы (n=16) подкожно вводили гистохром в дозе 10 мг/кг. Контрольная группа крыс (n=18) получала эквивалентные количества воды. По окончании курса моделировали экссудативное воспаление. Антиэкссудативное действие гистохрома оценивали по изменению объема стопы правой задней лапы крысы. Измерение данного показателя проводили с помощью плетизмометра после 12-дневного введения препарата (контрольные значения) и через 60, 120 и 240 мин после введения флогистика. Степень противовоспалительной активности препарата определяли как разницу между средним приростом объема конечности в контроле и в опыте, выраженную в процентах по отношению к контролю. Влияние гистохрома на процесс свободно-радикального окисления оценивали на пике оксидативного стресса, развивавшемся через двое суток после применения флогистика [2]. В крови животных определяли концентрацию тиобарбитуратчувствительных продуктов перекисного окисления липидов (ТБРП), общую оксидантную активность (ОАА), общую антиоксидантную активность (ОАА) и активность антиоксидантных ферментов: каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Полученные результаты сравнивали с показателями контрольных крыс, у которых окислительный стресс воспроизводился без предварительного введения гистохрома. Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационных рядов с использованием критериев Стьюдента.

Экспериментально было установлено, что уже через 60 мин после введения каррагинена объем конечности увеличился на  $0,53 \pm 0,061$  ( $p < 0,001$ ). Максимальный объем лапы определялся через 4 часа после введения каррагинена, когда этот показатель возрастал в 1,7 раза по сравнению с исходными значениями ( $1,31 \pm 0,038$  см3 до  $2,39 \pm 0,037$  см3;  $p < 0,001$ ). В этих условиях длительное превентивное введение гистохрома существенно подавляло формирование воспалительного отека лапы крысы. Эффект препарата достигал максимума уже через 1 час после инъекции каррагинена, когда его противовоспалительная активность составила 58,5%, что сопоставимо с действием классических НПВС. Противовоспалительное действие гистохрома сохранялось на высоком уровне в течение 2-х часов эксперимента (51,8%), а затем ослабевало, составив к концу периода наблюдения 25,9%.

Характер влияния гистохрома на процесс СРО в этих экспериментальных условиях оказался несколько неожиданным. Так, если

развитие оксидативного стресса на фоне экссудативного воспаления сопровождалось двукратным увеличением концентрации тиобарбитуратчувствительных продуктов ( $2,5 \pm 0,18$  мкМ до  $4,4 \pm 0,18$  мкМ,  $p < 0,001$ ) и достоверным ростом общей антиоксидантной активности ( $45,1 \pm 1,06\%$  до  $60,1 \pm 1,25\%$ ,  $p < 0,001$ ) против значений, полученных у интактных крыс, то гистохром, не влияя на показатель ОАА, обеспечил дальнейшее повышение ТБРП до  $5,7 \pm 0,08$  мкМ ( $p < 0,001$ ). Это может означать, что в дозе 10 мг/кг гистохром стимулирует активность оксидантной системы. В ответ на индукцию окислительного стресса у контрольных животных активность каталазы возрастала с  $12,2 \pm 1,27\%$  до  $22,4 \pm 1,02\%$  ( $p < 0,001$ ), а показатель СОД увеличивался с  $16,9 \pm 0,81\%$  до  $28,3 \pm 1,05\%$  ( $p < 0,001$ ). Это обусловило рост ОАА более чем на 14%. Активность глутатионпероксидазы в контрольной группе крыс существенно не изменялась. На этом фоне у животных, получавших гистохром, было зарегистрировано существенное снижение активности ГПО ( $243 \pm 11,2$  Ед/мг Нб до  $215 \pm 6,9$  Ед/мг Нб,  $p < 0,05$ ) и, параллельно с этим, падение показателя ОАА с  $87,8 \pm 0,86\%$  до  $47,4 \pm 0,70\%$  ( $p < 0,001$ ). Снижение двух последних показателей свидетельствует о высокой активности СРО и наводит на мысль о направленном действии препарата на активность глутатионпероксидазы. Активность КАТ и СОД соответствовали контрольным значениям. Не исключено, что наблюдавшееся действие гистохрома зависит от использованной дозы, а уменьшение последней может принципиально изменить эффект препарата.

Отсутствии прямой зависимости между антиоксидантным и противовоспалительным эффектами использованных доз гистохрома может означать, что в основе последнего лежат иные механизмы действия. В том числе, не исключено, что свой вклад в антиэкссудативный эффект гистохрома вносит его мембранстабилизирующее действие. Определенную роль, вероятно, играет диуретическая активность гистохрома [3] и присущее препарату улучшение реологических свойств крови.

### ЛИТЕРАТУРА

- Шанин, Ю.Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике. / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зиновьев // СПб.: ЭПБИ-СПб, 2003. 132 с.
- Тихомирова, С.В. Антиоксидантное действие сбора лекарственных растений, применяемого при экспериментальном гломерулонефрите. / С.В. Тихомирова, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев // Нефрология. - 2004. – Т. 8, № 2. – С. 155–156.
- Лампатов, В.В., Жариков А.Ю., Федорев С.А., Мищенко Н.П. Диуретическое средство // Патент. № 2408367 от 10 января 2011 г.

*Talalaeva O.S.*

## INTERRELATION BETWEEN ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT EFFECTS OF HISTOCHROME

**Summary.** The aim of the investigation was to study interrelation between anti-inflammatory and antioxidant effects of histochrome. It was concluded, that preventive subcutaneous histochrome's injections at 10 mg/kg during 12 days essentially suppressed formations of an inflammatory edema of a leg of rats. Anti-inflammatory histochrome's effect was compared with not steroidal anti-inflammatory drug's one. But at this experimental condition histochrome stimulated the free-radicals oxidation and decreased total antioxidant activity and glutathione peroxidase one. Probably, anti-inflammatory histochrome's effect was less caused it antioxidant activity, but more of a number other effects of a preparation.

**Key words:** histochrome, free-radical oxidation, inflammation.

## НОВОЕ ИММУНОТРОПНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Предложено новое иммунотропное средство, содержащее галавит на гидрофильных кремний- и кремнийтитансодержащих мазевых основах. Средство стабильно при хранении, нетоксично, обладает ранозаживляющей и регенерирующей активностью, способствует снижению эндогенной интоксикации.

**Ключевые слова:** галавит, гидрофильные кремний- и кремнийтитансодержащие мазевые основы, ожоги II–IIIa степени, ранозаживляющие, эндогенная интоксикация.

Разработка новых лекарственных средств для местного лечения заболеваний кожи, мягких тканей и слизистых оболочек различной этиологии с использованием иммунотропных веществ (иммуномодуляторов) чрезвычайно актуальна. При этом одной из причин является резистентность к антибиотикам, а также снижение по тем или иным причинам иммунологической реактивности населения. Актуальность также подтверждается всевозрастающим числом патентной информации в области использования иммуномодуляторов для местного применения.

**Цель работы** – разработка нового высокоэффективного средства для местного применения с использованием иммуномодулятора галавита.

**Материалы и методы**

Новое иммунотропное средство получали в виде мягкой лекарственной формы путем диспергирования галавита (0,7 мас. %) в гидрофильных мазевых основах – кремний- и кремнийтитансодержащих глицерогидрогелях [1, 2].

Химическую совместимость галавита и мазевых основ устанавливали методом ИК-спектроскопии на модельных композициях. Использовали ИК-Фурье спектрометр Spectrum One фирмы Perkin Elmer.

Исследование острой токсичности разрабатываемого средства проводили по стандартным методикам [3] на беспородных белых мышках массой 30–40 г.

Для изучения ранозаживляющей активности были сформированы четыре группы по 10 белых крыс линии Wistar в каждой: две опытные, контрольная и интактная. Крысам опытных и контрольной групп под эфирным рауш-наркозом наносили на обработанную от шерсти кожу термические ожоги II–IIIa степени с помощью нагретой до 100 °С металлической пластины (2,3 см). Смазывание ожоговой поверхности у животных опытных групп проводили ежедневно (по 0,2 г) до полного заживления. В 1-ой группе использовали средство на кремнийсодержащей основе, во 2-ой – на кремнийтитансодержащей; контрольная группа лечения не получала. До нанесения ожогов и на 14-ый день лечения определяли поведенческие реакции животных по методу «открытое поле». После лечения проводили общий и биохимический анализы крови, а также морфологические исследования структуры кожи. Дополнительно определяли показатели эндогенной интоксикации: содержание молекул средней и низкой молекулярной массы (МСМ) в плазме крови и эритроцитах, а также проницаемость эритроцитарных мембран (ПЭМ) по мочевинному гемолизу при возрастающих концентрациях мочевины [4]. Исследования проводили в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН с использованием прибора DU 800 Beckman Coulter.

**Результаты и обсуждение**

Анализ ИК-спектров модельных композиций показывает, что существенных изменений в характеристических частотах поглощения галавита и основ, а также появления новых полос поглощения не наблюдается. В течение всего срока хранения разрабатываемого средства не наблюдалось никаких видимых изменений, что свидетельствует о фармацевтической совместимости компонентов.

Установлено, что разрабатываемое средство нетоксично. При лечении ожогов в опытных группах наблюдали сокращение сроков заживления ~ на 35% по сравнению с контролем (с 21 дня до 14–15). Кроме того, отмечено формирование значительно более эластичного послеожогового рубца с менее выраженными деструкцией и некрозом эпидермиса. Существенных отличий между двумя опытными группами выявлено не было. В исследовании «открытое поле» двигательная активность животных опытных групп приблизилась к исходному уровню; при этом в общем и биохимическом анализе крови показатели не отличались от интактной группы.

При исследовании эндогенной интоксикации по содержанию МСМ в плазме крови и эритроцитах, имеющих максимальные длины волн при 254 и 280 нм, установлено снижение их количества в опытных

группах относительно не только контрольных, но и интактных животных. Также отмечено снижение МСМ, относящихся к группе пептидов, в эритроцитах. Снижение количества пептидов является благоприятным признаком, так как именно они в составе иммунных комплексов ответственны за аутоиммунные процессы при ожогах, вызывая, кроме других нарушений, повреждение почечных клубочков и почечную недостаточность [4]. Показатели ПЭМ в случае опытных животных были близки к интактным. Это также указывает на то, что в острый период после ожога процесс воспаления у леченных животных был менее выражен по сравнению с контрольными, и косвенно свидетельствует об иммунологической активности средства.

Таким образом, предложено новое иммунотропное средство, содержащее галавит (0,7 мас.%) на гидрофильных кремний- и кремнийтитансодержащих мазевых основах. Показано, что средство стабильно при хранении, нетоксично, обладает ранозаживляющей и регенерирующей активностью, способствует менее выраженной эндогенной интоксикации.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума УрО РАН (программа №09-П-3-2001).*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П. и др. Синтез, токсичность и трансдермальная проницаемость глицератов кремния и гидрогелей на их основе // Химико-фармацевтический журнал. 2008. № 11, с. 5-9.
2. Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П. и др. Синтез и биологическая активность кремнийтитанорганических глицерогидрогелей // Химико-фармацевтический журнал. 2009. № 2, с. 26-32.
3. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. 832 с.
4. Данилова И.Г., Гетте И.Ф., Абидов М.Т. и др. Эндогенная интоксикация при экспериментальном пародонтите и иммунологические механизмы ее коррекции // Институт стоматологии (Научно-практический журнал). 2005. № 4, с. 99-101.

*Tosova I.N., Khonina T.G.***NEW IMMUNOTROPIC DRUG FOR LOCAL USE**

**Summary.** A new immunotropic drug including galavit on hydrophilic silicon- and silicon-titanium-containing ointment bases was suggested. The drug was stable during storage, nontoxic, displayed healing and regenerating activity, provided the decrease of endogenous intoxication.

**Key words:** galavit, hydrophilic silicon- and silicon-titanium-containing ointment bases, burns II–IIIa degree, healing, endogenous intoxication.

Филиппова Г.Ф., Ларионов Л.П., Филиппова Е.В., Мезенцев В.Е., Коломиец О.В.  
**ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ФЕНОТРОПИЛА  
 НА СПОНТАННУЮ ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКУЮ  
 И ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Экспериментальная работа с целью обнаружения циркадных ритмов у беспородных белых мышей-самцов, а также выявления закономерностей и особенностей действия фенотропила на состояние временной организации некоторых функций организма экспериментальных животных. Исследования осуществлялись с использованием методики «открытое поле». Проводилась оценка круглосуточной двигательной и ориентировочной активности мышей без препарата и на фоне применения препарата. В опытах удалось выявить закономерности изменения активности лабораторных животных в зависимости от времени суток. В процессе эксперимента обнаружено, что введение фенотропила способствовало увеличению показателя двигательной и ориентировочной активности мышей на протяжении всех суток и, особенно, в часы наибольшей активности. Кроме того, экспериментально подтверждены хорошие адаптогенные свойства препарата фенотропил и необходимость продолжить исследования по выявлению хронофармакологических особенностей применения его в практической медицине.

**Ключевые слова:** фенотропил, хронофармакология, циркадианные ритмы, методика «открытое поле».

В любом организме, как просто, так и сложно устроенном, существует большое число биоритмов. В природе существуют множество биоритмов. Циркадные ритмы обнаружены у всех представителей животного царства и на всех уровнях организации. В многочисленных опытах на животных установлено наличие циркадианных ритмов двигательной активности, температуры тела, частоты пульса и дыхания и пр. Этому же циркадианному ритму подчинены чувствительность организма к разнообразным факторам внешней среды и переносимость функциональных нагрузок [ 2].

В рамках актуальных направлений медицины развивается современная фармакология и её часть, связанная с изучением роли фактора времени в действии лекарственных средств – хронофармакология. Выбор рациональной схемы применения препарата входит в круг проблем, стоящих перед хронофармакологией [1]. На кафедре фармакологии УГМА разрабатываются методы изучения влияния лекарственных веществ на биологические ритмы и оценки их оптимального времени введения препарата и получения максимального фармакологического эффекта. В качестве исследуемого препарата не случайно выбран фенотропил. Фенотропил оказывает умеренно стимулирующее действие в отношении двигательных реакций, повышает физическую работоспособность, повышает устойчивость организма к стрессу в условиях психических и физических нагрузок, при утомлении. Действие фенотропила проявляется после однократного применения, что важно при использовании препарата в экспериментальных условиях. Несмотря на широкое применение фенотропила в терапевтической практике, к сожалению, остаются не до конца изученными вопросы влияния препарата на суточные ритмы организма человека и животных. Что позволило нам сформулировать цель исследования – выявление закономерностей и особенностей действия фенотропила на состояние временной организации некоторых функций организма экспериментальных животных.

#### Материалы и методы

Исследования локомоторной реакции были проведены в опытах на беспородных белых мышях-самцах средней массой 34 гр. Животные содержались в условиях вивария, при комнатной температуре (22С<sup>0</sup>), при естественном освещении и чередовании дня и ночи. Мыши получали сбалансированный рацион пищи, согласно установленным нормам. Животных разделили на 6 групп по 10 особей в каждой. Эксперимент проводился с использованием методики «открытое поле». Определяли время ухода с круга, число пересеченных квадратов, подъёмов на задние лапы, количество приёмов груминга и ориентировочную активность (число исследованных отверстий) в течение одной минуты через 30, 60, 90 и 120 минут. Исследования проводили 6 раз в сутки: в 7.00, 11.00, 15.00, 19.00, 23.00, 03.00. Изначально изучили ритмики животных без введения препарата, затем исследовали изменения на фоне введения фенотропила. Препарат вводили в виде водного раствора внутривенно из расчёта 100 мг/кг массы особи. В опытах с фенотропилом проводили однократное первоначальное контрольное исследование в «открытом поле», затем вводили фенотропил и наблюда-

ли двигательную активность через 30, 60, 90 и 120 минут после введения.

#### Результаты и обсуждения

В процессе эксперимента удалось выявить закономерности изменения активности лабораторных животных в зависимости от времени суток. Наибольшая активность мышей без применения препарата отмечена в 23.00 и 07.00 (среднее время ухода с круга 2,1±0,2 сек и 2,08±0,4 сек соответственно). В 07.00 и 11.00 в среднем у животных повышаются ориентировочные реакции. В целом, двигательная активность на фоне применения препарата происходила без резких перепадов, что наблюдалось при контрольном эксперименте без использования фенотропила.

Таблица 1

Показатели времени реакции ухода мышей с центрального круга, суточный мониторинг без использования препарата и на фоне фенотропила

время суток	препарат	контроль	через 30'	через 60'	через 90'	Через 120'
7-00	без фен	2±1,3	2,1±1,9	2,4±1	2,1±1,2	1,8±1
7-00	с фен	1,6±1,2	2±1,3	1,3±0,8	1,1±0,3	1,1±0,4
11-00	без фен	4±1,3	4±2,6	3,1±1,7	4±2,8	1,7±1
11-00	с фен	3±1,6	1,4±0,8	1,3±0,5	1,4±0,8	1,1±0,4
15-00	без фен	8,7±1,6	28±5	11±4,2	27±1,2	15±2,2
15-00	с фен	7,6±0,9	6,7±1	4,2±0,4	3,3±0,8	1,4±0,8
19-00	без фен	5,3±2,7	5,8±2,6	4,2±1,4	2,8±1,8	3,3±2
19-00	с фен	5,3±1,3	3,4±0,7	3,3±1,3	2,5±1,1	2,3±1,2
23-00	без фен	2,5±1,9	2,2±1,6	2,3±1,2	2±1,1	1,4±0,5
23-00	с фен	1,8±1,3	1,8±1,3	1,4±1,1	1,4±0,7	1,1±0,4
3-00	без фен	3,4±2,1	3±1,9	2,3±1,1	2,6±2,1	3,8±2,1
3-00	с фен	2,5±0,8	2±1,8	2,2±1,5	2,2±1,6	1,7±0,8

Примечание: без фен – исследования без введения фенотропила; с фен – исследования после введения фенотропила.

В ходе дальнейшего эксперимента нами выявлено, что под влиянием фенотропила уже через 30 минут достоверно повысилась двигательная активность животных, которая сохранялась на протяжении всего эксперимента до 2х часов (количество пересечённых квадратов: исходное 48,00±3,0; через 30 мин после введения фенотропила 59,00±2,5). В целом же этот препарат оказал положительное влияние на циркадианные ритмы, что привело к повышению двигательной активности мышей на протяжении всех суток, достигая максимума в активные часы на пике биологических ритмов. Помимо прочего, на фоне введения фенотропила произошло уменьшение резких перепадов активности животных, что говорит о его адаптогенных свойствах. Таким образом, необходимо продолжить исследования по выявлению хронофармакологических особенностей применения фенотропила не только в эксперименте, но и в клинических условиях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян. Э.Б., Батурин В.А. Основы хронофармакологии. Ставрополь, 1989. с.83
2. Ашоф Ю. Биологические ритмы. М., 1984. с.78-94.

*Filippova G., Larionov L., Filippova E.,  
 Mezentsev V., Kolomiyets O.*

**CHRONOPHARMACOLOGICAL FEATURES OF  
 PHENOTROPIL EFFECT ON SPONTANEOUS  
 ORIENTATING AND EXAMINING AND A  
 MOTOR ACTIVITY OF LABORATORY ANIMALS**

**Summary.** Experimental work aiming to detect circadian rhythms at not

purebred white mice-males, and also revealing of regular occurrence and features of phenotropil effects on the state of time organization of some experimental animals bodies' functions. Researches were carried out basing on «open field» method. The research work estimated twenty-four-clock motor and position-finding activities of mice without use of medicine and during its effect. In experiences it was possible to reveal regular occurrence of change in activity of laboratory animals depending on the day time. In

the course of experiment it was revealed that use of phenotropil assisted in indicators of motor and position-finding activities of mice increase throughout of highest possible activity. Besides, high adaptogenic properties of phenotropil and the necessity of continuation of the research on revealing chronopharmacological features of its use in applied medicine were experimentally approved.

**Key words:** phenotropil, chronopharmacology, circadian rhythms, «open field» method.

УДК 616.36-085.28/322-092.9

*Шарапов В.И., Грек О.Р., Шинкарева Н.В., Ким Т.В., Шарапов И.В., Толстикова Т.Г.*  
**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА АКТИВНОСТЬ  
 КИСЛОЙ ФОСФАТАЗЫ ПРИ СОЧЕТАННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ**

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Исследовался мембранопротективный эффект бетулоновой кислоты и её производных, введенных в дозе 50 мг/кг, в отношении лизосомальных мембран гепатоцитов при сочетанном (токсическом и ишемическом) повреждении печени. Установлено, что альфа-аланинамидные производные бетулоновой кислоты предупреждают дестабилизацию лизосомальных мембран гепатоцитов и увеличение активности кислой фосфатазы при сочетанном повреждении печени.

**Ключевые слова:** производные бетулина, кислая фосфатаза, повреждение печени.

Серьезным недостатком современных цитостатических препаратов является их высокая токсичность в отношении жизненно важных органов и систем организма [1]. При этом их гепатотоксическое действие сопровождается активацией процессов свободно-радикального окисления липидов, снижением уровня антиоксидантной защиты в опухолевых и здоровых тканях [2], что приводит к нарушению проницаемости мембран, а также повреждению локализованных в мембранах ферментных систем. Среди природных соединений особый интерес представляет пентациклический тритерпеноид лупанового ряда – бетулин, обладающий выраженной фармакологической, в том числе и противоопухолевой активностью. Химическая модификация бетулина до бетулоновой кислоты позволяет получить перспективный класс соединений с разнообразными фармакологическими свойствами. Однако влияние данных природных соединений на сочетанное повреждение печени остаются неизученными.

**Цель исследования**

Изучить влияние профилактического введения бетулоновой кислоты и ее альфа-аланинамидных производных на состояние лизосомальных мембран гепатоцитов при сочетанном повреждении печени.

**Материалы и методы исследования**

Эксперименты выполнены на 80 крысах Вистар массой 170–200 г. Изучаемые соединения: бетулоновая кислота (БК), 2α-аланин бетулоновая кислота (2α-БК), 2β-аланин бетулоновая кислота (2β-БК), 2α-аланинметилэфир бетулоновой кислоты (2α-ЭБК), 2β-аланинметилэфир бетулоновой кислоты (2β-ЭБК) получены в НИИ органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. Препараты вводились внутривенно в дозе 50 мг/кг за 6 часов до однократного введения комплекса противоопухолевых препаратов в дозе 1/5 ЛД50 (циклофосфан – 21 мг/кг, доксорубин – 2,1 мг/кг, винкристин – 0,04 мг/кг, преднизолон – 2,1 мг/кг). Животных забивали под эфирным наркозом на 7-е и 14-е сутки, заборы образцов гомогената проводились до начала инкубации (нулевое время) и через 60 и 120 мин инкубации. Для определения активности кислой фосфатазы руководствовались методом, описанным Вагет А.Д. [3]. Активность кислой фосфатазы выражали в мкмольх неорганического фосфора, освобожденного за 1 час в расчете на 1 г белка. Расчет производили по калибровочной кривой, построенной по раствору КН2РО4 разной концентрации. Различия считали достоверно значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты проведенного исследования**

После однократного введения ПХК на фоне ишемического воздействия свободная активность резко возрастала по всем точкам. На 7-е сутки активность кислой фосфатазы увеличилась в 2,9 раза (в 0') и в 1,3 раза (в 60', 120') и на 14-е сутки в 3,3 раза, в 1,4 и 1,3 раза (0, 60 и 120 мин) соответственно по сравнению к контролю. При моделировании ишемического повреждения прирост свободной активности кислой фосфатазы в интактной группе составил в 5,5 раза (60 мин) и в 7,1 раза (120 мин) соответственно по сравнению с нулевой точкой. На фоне токсического повреждения свободная активность на 7-е и 14-е сутки увеличивалась в 2,5 и 2,3 раза (60 мин) и в 3,1 и 2,8 раза (120 мин) соответственно по сравнению с начальной точкой. На фоне профилактического введения БК-соединений при сочетанном поврежде-

нии прирост свободной активности кислой фосфатазы на 7-е сутки составил в группе БК в 3 раза (60 мин) и в 3,8 раза (120 мин); в группе 2α-БК 3,3 раза (60 мин), в 4,1 раза на 120 мин; в группе 2α-ЭБК в 3,1 раза (60 мин) и через 120 мин в 3,9 раза соответственно по сравнению с начальной точкой. На 14-е сутки свободной активности кислой фосфатазы во всех группах увеличивалась на 60 мин в диапазоне 2,7-2,8 раза и через 120 мин в 3,3-3,5 раза, соответственно, по сравнению с начальной точкой.

Таблица 1

Влияние бетулоновой кислоты и ее альфа-производных (в дозе 50 мг/кг) на изменение активности кислой фосфатазы печени (в % от обшей) при сочетанном повреждении ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ).

Условия эксперимента	Время ишемического повреждения, мин			
	0'	60'	120'	
Контроль	7,19±0,22	39,66±0,13	51,2±0,18	
ПХК, 7 сут	21,19±0,16a	53,21±0,63a	64,78±0,15a	
ПХК, 14сут	23,99±0,14a	56,32±0,14a	67,88±0,12a	
ПХК – 7 сут	БК	15,7±0,1a*	47,71±0,19a*	59,26±0,15a*
	2α-БК	14,15±0,18a*	46,17±0,14a*	57,72±0,46a*
	2α-ЭБК	15,2±0,11a*	47,22±0,17a*	58,77±0,07a*
ПХК – 14 сут	БК	18,89±0,12a*	50,91±0,33a*	62,45±0,68a*
	2α-БК	17,34±0,14a*	49,37±0,13a*	60,92±0,19a*
	2α-ЭБК	18,39±0,16a*	50,43±0,16a*	61,96±0,59a*

Примечание: в качестве контроля выступала группа животных с введением водно-твиновой взвесы без БК-соединений;  $p^a$  – достоверность различий с контрольной группой ( $p < 0,05$ );  $p^*$  – достоверность различий с ПХК-7, ПХК-14 сут. соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Выводы**

Таким образом, выявленные изменения отражают мембраностабилизирующее действие БК-соединений, препятствующих выходу лизосомальных ферментов клеток печени в кровь. Наиболее выраженный мембраностабилизирующий эффект отмечен в группах 2α-БК и 2α-ЭБК, который сохранялся на 14-е сутки.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии/ А.Б. Зборовский, И.Н. Тюренков. – М.: Медицина, 2003. – 540 с.
- Мишенина С.В. Повреждение мембран клеток печени крыс при введении цитостатических препаратов и их коррекция энтеросгелем: Автореф. дис... канд. мед. наук/ С.В. Мишенина. - Новосибирск, 2002. - 19с.
- Barret A.I. Lysosomal enzymes. In: Lysosomes: a laboratory handbook // J.T. Dingle ed. Amsterdam. – London: North Holland. – 1972. – P. 46-135.

*Sharapov V.I., Grek O.R., Shinkareva N.V., Kim T.V., Sharapov I.V., Tolstikova T.G.*  
**EFFECT OF BETULONIC ACID DERIVATIVES  
 ON ACTIVITY OF ACID PHOSPHOTASE  
 IN THE COMBINED LIVER DAMAGE**

**Summary.** We investigated the effect of betulonic acid and its derivatives, a dose of 50 mg / kg, against lysosomal hepatocyte membranes in combined

Щербакова О.В.

## ВЛИЯНИЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ТРАВЫ ЛЬНЯНКИ ОБЫКНОВЕННОЙ НА УРОВЕНЬ ДИУРЕЗА И ЭКСКРЕЦИЮ НАТРИЯ И КАЛИЯ У КРЫС

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Изучены диуретическая активность и влияние на экскрецию натрия и калия сухих спиртовых экстрактов (экстракт 60% этанол) из травы, плодов и цветков льнянки обыкновенной (*Linaria vulgaris* Mill). Наибольшей активностью обладает экстракт цветков, вызывающий увеличение объема мочи на 146% по сравнению с контрольной группой. Вместе с этим под действием экстрактов происходит увеличение экскреции ионов натрия и калия.

**Ключевые слова:** льнянка обыкновенная, диурез, норичниковые, экскреция ионов натрия и калия.

Льнянка обыкновенная – *Linaria vulgaris* Mill. (сем. Scrophulariaceae) – многолетнее травянистое растение, широко распространенное на территории России [1]. Фармакологическими исследованиями установлено, что водные и спиртовые извлечения из растения обладают кардиотоническим, гипотензивным действием [2] и проявляют антимикробные свойства [3]. Влияние биологически активных веществ льнянки обыкновенной на диурез не исследовалось. Это актуально, поскольку расширение арсенала диуретических средств растительного происхождения является важным, так как растительные препараты легче усваиваются организмом и, как правило, не обладают токсическим действием.

**Целью** нашей работы является определение диуретической активности и влияния на экскрецию натрия и калия сухих экстрактов из травы и отдельных органов льнянки обыкновенной.

### Материал и методы

Сухие спиртовые экстракты льнянки обыкновенной получали по следующей методике: 50 г растительного материала помещали в круглодонную колбу, заливали 300 мл спирта этилового 60% и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2-х часов; извлечение охлаждали и фильтровали через бумажный фильтр; шрот повторно заливали 300 мл спирта этилового 60% и нагревали на водяной бане 2 часа; извлечения объединяли, этанол отгоняли. Сухие экстракты выдерживали в сушильном шкафу при температуре 70°C до полного улетучивания экстрагента.

Диуретическую активность экстрактов льнянки обыкновенной оценивали в соответствии с «Методическими рекомендациями...» (1988). Опыты проведены на белых крысах мужского пола линии Wistar массой 190–200 г. Сухие экстракты льнянки обыкновенной без применения водной нагрузки вводили однократно перорально в дозе 50 мг/кг растворенными в 5 мл воды дистиллированной. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды дистиллированной по аналогичной схеме. В качестве препарата сравнения использовали хвощ полевой, приготовленный по ГФ XI с последующей отгонкой экстрагента (воды дистиллированной) до сухого состояния. Полученный экстракт вводили в дозе 50 мг/кг по вышеприведенной схеме. Сбор мочи осуществляли в обменных клетках через 3 и 6 часов после введения экстракта. Измеряли объем выделенной мочи.

Концентрацию ионов натрия и калия в моче определяли методом фотометрии на пламенном фотометре JENWAY PSP7. Прибор калибровали, используя серию стандартных растворов, содержащих от 10 мг/л до 100 мг/л соответствующих ионов. Для определения ионов натрия мочу разводили водой очищенной в соотношении 1:2 или использовали мочу без разведения, ионов калия – 1:20 или 1:30. Экскрецию ионов натрия и калия рассчитывали по калибровочному графику.

### Результаты и их обсуждение

Из полученных данных следует, что экстракты льнянки обыкновенной обладают диуретической активностью. Необходимо отметить, что экстракты проявляют максимальную активность в течение первых трех часов после введения препарата.

За первые 3 часа диурез в контрольных опытах составил  $1,22 \pm 0,44$  мл, в то время, как объем мочи, выделившейся под действием экстрактов из травы, плодов и цветков льнянки обыкновенной, составил, соответственно,  $2,27 \pm 0,37$  мл,  $2,26 \pm 0,44$  мл,  $2,23 \pm 0,20$  мл, что превосходит активность хвоща полевого на 20%, диурез под действием которого за первые 3 часа  $2,0 \pm 0,05$  мл. За 6 часов опыта объем мочи в кон-

трольной группе составил  $1,32 \pm 0,48$  мл; при введении экстрактов травы, плодов и цветков  $3,14 \pm 0,38$  мл,  $2,70 \pm 0,45$  мл,  $3,25 \pm 0,13$  мл, соответственно. Эти значения находятся на уровне или превышают активность хвоща полевого, диурез под действием которого составляет  $2,61 \pm 0,16$  мл.

Одновременно усиление диуреза происходило с увеличением экскреции натрия. За шесть часов опыта экскреция в контрольной группе составила  $0,08 \pm 0,01$  мг, а под действием экстракта из травы, плодов и цветков льнянки обыкновенной  $0,47 \pm 0,02$  мг,  $0,24 \pm 0,02$  мг,  $0,32 \pm 0,02$  мг, соответственно. Экскреция ионов натрия при введении экстракта хвоща полевого  $0,15 \pm 0,01$  мг.

Введение экстрактов льнянки обыкновенной вызывает также увеличение экскреции ионов калия по сравнению с контролем в течение всего опыта. Суммарное количество ионов калия, выделившееся за 6 часов опыта, составляет  $5,1 \pm 0,41$  мг – при введении экстракта хвоща полевого;  $13,7 \pm 0,91$  мг – при введении спиртового экстракта травы льнянки обыкновенной;  $7,6 \pm 1,15$  мг – при введении спиртового экстракта плодов;  $14,2 \pm 0,79$  мг – при введении спиртового экстракта цветков, что превышает значения экскреции ионов калия в контрольной группе –  $2,3 \pm 0,24$  мг.

### Выводы

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что спиртовые экстракты из травы, плодов и цветков льнянки обыкновенной обладают диуретическим действием. Наибольшей активностью обладает экстракт цветков, вызывающий увеличение объема мочи на 146% по сравнению с контрольной группой. Вместе с этим под действием экстрактов происходит увеличение экскреции ионов натрия и калия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Флора СССР/ Под ред. Б.К. Шишкина. М.; Л., 1995. Т. XXII.
2. Каримова С.Г., Кучеров Е.В., Насыров Х.М., Лазарева Д.Н., Зарудий Ф.С. Фармакологические свойства, химический состав и распространение некоторых растений из семейства норичниковые, произрастающих в Башкирии // Дикорастущие и интродуцированные полезные растения в Башкирии. УФА, 1971. вып. 1. С. 117-129.
3. Насыров Х.М., Ворошилова Н.Н., Глухарев Ю.А. Антибактериальные свойства некоторых растений семейства норичниковых // Дикорастущие и интродуцируемые полезные растения в Башкирии. Уфа, 1971. Вып. 3. С. 112-116.
4. Методические рекомендации по клиническому испытанию мочегонных препаратов. М., 1988. 16 с.

Scherbakova O.V.

## INFLUENCE OF YELLOW TOADFLAX DRY EXTRACTS ON DIURESIS AND POTASSIUM-IONS AND SODIUM-IONS EXCRETION

**Summary.** Diuretic activity and influence on potassium-ions and sodium-ions excretion of dry alcohol extracts from Yellow toadflax (*Linaria vulgaris* Mill.) plant, flowers and fruits were studied. Flower extract is the most active. It causes increase in urine volume by 146% in comparison with control group. There is also an increase in potassium-ions and sodium-ions excretion during the introduction of the extract.

**Key words:** yellow toadflax, diuresis, Scrophulariaceae, potassium-ions and sodium-ions excretion.

## О ПЕРСПЕКТИВАХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОДЕЛИ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрави, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Установлено, что при аллоксановом диабете нарушается функционирование центральной нервной, иммунной и эндокринной систем. Это проявляется: со стороны центральной нервной системы – угнетением горизонтальной двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, когнитивными нарушениями; со стороны иммунной системы – лейкопенией, уменьшением количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, нормальных лимфоцитов, моноцитов, CD3 субпопуляции лимфоцитов, фагоцитарной активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов, увеличением эозинофилов, атипичных, широкоплазматических и больших гранулярных лимфоцитов, плазматических клеток, циркулирующих иммунных комплексов; со стороны эндокринной системы – снижением количества лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы на инсулин, гипергликемией. Метформин у крыс с аллоксановым диабетом не изменял индивидуального поведения, восстанавливал количество нормальных лимфоцитов, CD3 субпопуляции лимфоцитов, фагоцитарную активность и интенсивность, уменьшал количество атипичных лимфоцитов, увеличивал число плазматических клеток, фагоцитарное число, снижал уровень атипичных лимфоцитов, CD19 субпопуляции лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов, не только восстанавливал количество лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к инсулину, но и достоверно повышал их число по отношению к контрольным животным, что сопровождалось снижением уровня глюкозы. На основании полученных данных делается заключение о целесообразности использования модели аллоксанового диабета при поиске перспективных гипогликемических средств, действующих на межсистемном уровне.

**Ключевые слова:** лимфоциты, клетки иммунной системы, иммунопатология, аллоксановый диабет, гипогликемические средства.

Актуальной проблемой фармакологии, клинической фармакологии является создание новых эффективных лекарственных средств для профилактики и фармакотерапии сахарного диабета. Важными этапами данных направлений являются: 1) поиск новых биологически активных веществ, обладающих гипогликемическим эффектом; 2) выявление новых механизмов генеза сахарного диабета и, соответственно, создание принципиально новых лекарственных средств для профилактики и терапии данного заболевания; 3) выявление на стадии доклинического исследования влияния потенциальных гипогликемических веществ на функционирование основных гомеостатических систем, в частности, эндокринной, иммунной и центральной нервной систем, поскольку именно их патология ведет к тяжелым осложнениям с утратой качества жизни, инвалидности и летальности.

Естественно, в этом плане существенную роль играют модели сахарного диабета. К сожалению, в существующем руководстве по доклиническому исследованию отсутствует раздел, посвященный доклинической оценке гипогликемических средств [3]. Определенный интерес в этом плане представляет аллоксановая модель сахарного диабета.

**Целью** нашего исследования явилось изучение функционирования центральной нервной, эндокринной иммунной систем при экспериментальном сахарном диабете у крыс и оценка влияния метформина на основные гомеостатические системы.

### Материалы и методы

Опыты выполнены на нелинейных крысах обоего пола. Животные содержались в типовом виварии с естественным 12-часовым светотемновым циклом, при температуре воздуха 20–21°C. Их питание осуществлялось в соответствии с нормами кормов для экспериментальных животных. Группы для исследования формировались методом случайной выборки с учетом массы тела в качестве определяющего показателя.

Экспериментальный диабет моделировали внутрибрюшинным введением аллоксана тригидрата («Alfa Aesar®») в дозе 170 мг/кг. Критерием включения животных в дальнейший эксперимент служил уровень глюкозы в крови крыс в пределах 15–19 ммоль/л. Животных лишали пищи за 16 часов до опыта и на время его проведения.

Оценку состояния центральной нервной системы осуществляли в тесте «открытого поля» и в тесте «условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) [3], регистрируя, соответственно, индивидуальное поведение и способности формирования и воспроизведения памятного следа.

О функционировании иммунной системы судили по уровню лейко-

цитов, периферического состава крови, количества Т- и В-лимфоцитов (с использованием набора дифференцировочных маркеров Sandoz Pharma AG, Basel, Switzerland), фагоцитарной активности нейтрофилов, количеству циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Реакцию эндокринной системы на экспериментальный диабет оценивали по количеству лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к инсулину и уровню глюкозы в крови. Концентрацию глюкозы в крови животных определяли глюкозооксидазным методом.

Пероральный гипогликемический препарат (метформин) вводили в дозе 50 мг/кг в 2% растворе крахмальной слизи. Контрольным животным вводили эквивалентное количество растворителя. Кровь для исследования забирали через 120 минут после введения метформина.

Данные исследований обработаны статистически с определением критерия Стьюдента согласно ГФ XI и путем математической обработки на компьютере с помощью пакета статистических программ Windows XP.

### Результаты и их обсуждение

При исследовании состояния центральной нервной системы у крыс с аллоксановым диабетом выявлено снижение горизонтальной двигательной активности и уменьшение исследовательских рефлексов, о чем свидетельствует уменьшение количества обследованных полей и отверстий (табл.1). Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей, показавшими, что гипергликемия при экспериментальном диабете приводит к нарушению ориентировочно-исследовательской активности [5]. Что же касается метформина, то он у крыс с аллоксановым диабетом достоверно не изменял индивидуального поведения.

Следует отметить, что в тесте УРПИ у контрольных животных формировался памятный след на негативную реакцию у 77,8% обученных крыс, а у животных с аллоксановым диабетом он вообще не формировался. Это свидетельствует о наличии когнитивных расстройств у крыс с аллоксановым диабетом. По-видимому, гипергликемия у крыс с экспериментальным диабетом существенно нарушает способность к обучению, что также согласуется с литературными данными [5]. Естественно, в наших исследованиях не было возможности исследовать у животных с аллоксановым диабетом влияние метформина на реакцию центральной нервной системы в тесте УРПИ.

При изучении функционального состояния иммунной системы у крыс с аллоксановым диабетом выявлена лейкопения, уменьшение количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, нормальных лимфоцитов, моноцитов, CD3 субпопуляции лимфоцитов, фагоцитарной активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов. Одновременно у этих лабораторных животных обнаружено увеличение эозинофилов, атипичных, широкоплазматических и больших гранулярных лимфоцитов, плазматических клеток, циркулирующих иммунных комплексов.

Таблица 1  
Функционирование центральной нервной, иммунной и эндокринной систем у крыс с аллоксановым диабетом

Показатели	Контроль n=8	Аллоксановый диабет n=8	Аллоксановый диабет + метформин n=8
Центральная нервная система			
Количество животных в группе			
Количество обследованных полей	14,0±1,6	6,5±1,9*1	3,4±0,1***1
Количество обследованных отверстий	7,3±0,9	2,7±0,8**1	2,3±0,9**1
Количество стоек	11,3±2,4	3,2±2,0*1	1,0±0,6***1
Иммунная система			
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,5±0,2	5,3±0,2***1	5,7±0,2***1
Базофилы,%	0,3±0,2	0,8±0,3	0,7±0,3
Эозинофилы,%	0,3±0,2	1,2±0,3*1	1,0±0,6
<i>Нейтрофилы</i>			
Юные,%	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Палочкоядерные,%	2,0±0,3	0,7±0,2**1	0,7±0,3*1

Показатели	Контроль n=8	Аллоксановый диабет n=8	Аллоксановый диабет + метформин n=8
Сегментоядерные,%	29,3±1,3	15,0±0,5***1	16,0±1,2***1
Лимфоциты			
Нормальные,%	55,7±0,8	20,8±1,0***1	26,7±1,5***1**2
Атипичные,%	5,3±0,3	29,7±0,7***1	23,3±1,2***1***2
Широкоплазменные,%	2,0±0,3	14,7±1,0***1	14,3±1,2***1
Большие гранулярные,%	0,4±0,2	13,0±0,6***1	12,3±0,9***1
Моноциты,%	3,9±0,2		0,7±0,3***1
Плазматические клетки,%	0,8±0,2	0,7±0,2***1	4,3±0,7***1
CD3, 10 <sup>9</sup> /л	4734,5 ± 127,0	3,5±0,5***1	1428,8±63,3***1**2
CD19, 10 <sup>9</sup> /л	1458,0 ± 93,0	1512,8±61,3	895,1±58,1***1***2
Фагоцитарная активность,%	40,0±1,6	26,8±0,9***1	44,5±1,6 ***2
Фагоцитарная интенсивность	0,57±0,03	0,44±0,02**1	1,23±0,02***1 ***2
Фагоцитарное число	1,51±0,1	1,64±0,1	2,77±0,1***1 ***2
ЦИК, у.е.	28,7±1,8	104,0±4,8***1	61,5±2,9***1 ***2
Эндокринная система			
РОЛ-инсулин, 10 <sup>9</sup> /л	404,2±43,1	277,7±29,7***1	799,0±56,8***1 ***2
Уровень глюкозы ммоль/л	4,0 ± 0,1	16,6 ± 0,3***1	7,6 ± 0,6***1 ***2

Примечание: \* = p < 0,05, \*\* = p < 0,01, \*\*\* = p < 0,001; n - количество животных  
1 - по отношению к контролю 2 - по отношению к аллоксановому диабету

Это свидетельствует о развитии иммунопатологии при экспериментальном сахарном диабете. О роли дефектов иммунной системы в развитии сахарного диабета имеются многочисленные публикации [4, 6, 7]. Известно, что при аутоиммунном диабете деструктивный процесс в В-клетках приводит к гипергликемии и их гибели [7]. Увеличение ЦИК и супрессия Т-лимфоцитов подтверждают аутоиммунный генез аллоксанового диабета. Считается, что Т-лимфоциты распознают инсулин [6]. По-видимому, при аллоксановом диабете нарушается этот процесс.

Как показали наши исследования, метформин у крыс с аллоксановым диабетом достоверно восстанавливал количество нормальных лимфоцитов, CD3 субпопуляции лимфоцитов, фагоцитарную активность и интенсивность, уменьшал количество атипичных лимфоцитов, увеличивал число плазматических клеток, фагоцитарное число, снижал уровень атипичных лимфоцитов, CD19 субпопуляции лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов. Естественно, пероральный сахароснижающий препарат не полностью устранял дисфункцию иммунной системы у крыс аллоксановым диабетом. Вероятно, это связано с метаболическим, а не иммунокорригирующим действием использованного противодиабетического средства. Факт обнаружения у пациентов с инсулинрезистентностью антител к некоторым собственным белкам и отсутствие таковых у практически здоровых людей свидетельствует о связи инсулинрезистентности с аутоиммунными реакциями [1]. По мнению этих исследователей, данное открытие может привести к созданию иммуномодулирующих подходов к лечению диабета 2 типа. В этом плане интересен опыт применения иммунокорригирующих средств для повышения эффективности фармакотерапии сахарного диабета гипогликемическими средствами [1]. Не менее интересен факт выявления гипогликемического эффекта у иммунокорректоров (иммунорикса) на модели аллоксанового диабета [2].

При исследовании реакции эндокринной системы на аллоксан установлено, что у животных с аллоксановым диабетом достоверно снижено количество лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы на инсулин. Это свидетельствует о развитии при аллоксановом диабете инсулинорезистентности, что подтверждается высоким уровнем глюкозы в крови. Он в 4 раза превышал таковой у контрольных крыс. Метформин не только восстанавливал количество лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к инсулину, но и достоверно повышал их количество по отношению к контрольным животным, что сопровождалось снижением уровня глюкозы. Это связано с тем, что метформин увеличивал чувствительность рецепторов клеток к инсулину, что способствовало оптимизации усвоения клетками глюкозы.

#### Заключение

Таким образом, наши исследования показали, что аллоксановая модель сахарного диабета сопровождается дисбалансом межсистемной регуляции, осуществляемой основными гомеостатическими системами. Нарушение функционирования основных гомеостатических си-

стем, в частности, центральной нервной, иммунной и эндокринной при диабете следует рассматривать основной мишенью фармакологической регуляции/фармакотерапии сахарного диабета. Ранее нами были получены принципиально новые данные об иммунном надзоре за фармакологическими эффектами нейромедиаторов, гормонов и пероральных сахароснижающих средств. Это позволяет утверждать о целесообразности использования модели аллоксанового диабета при поиске перспективных гипогликемических средств, действующих на межсистемном уровне.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Диабет 2 типа – это аутоиммунное заболевание, а не нарушение метаболических процессов <http://www.emcell.ru/964/965/1074/1183.htm> (дата обращения 20.06.2011)
2. Краснова А.И., Шмыкова С.В., Юшкова Т.А. О фармакологической активности иммунорикса // Вестник Уральской медицинской академической науки . -2009. -N.2/1. – С.214-215
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ/под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У.Хабриева. 2-изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.: ил.
4. Тутельян А.В., Якубовская И.А., Срыпник Н.В., Степанов О.Г., Данилина А.В., Лебедев В.В. Эффективность иммуностропной терапии больных с метаболически синдромом и сахарным диабетом типа 2 // Вестник Уральской медицинской академической науки . -2009. -N.2/1. – С.230-231
5. Швыркова Н.А. Состояние ЦНС при экспериментальном сахарном диабете. // Пробл. эндокринологии. -1995. - Т. 2, №1. - С. 39-45
6. Gottlieb P. A., Eisenbarth G.S. Insulin-Specific Tolerance in Diabetes // Clinical Immunology.-2002. – N1. – Vol. 102 – P.2-11.
7. Karlsson F. A., Bjork E. Бета-клетки: стратегия для предупреждения аутоиммунного диабета. [http://diabeta-net.narod.ru/pages/menu-5/page-5\\_4.htm](http://diabeta-net.narod.ru/pages/menu-5/page-5_4.htm) (дата обращения 20.06.2011)

*Yushkova T.A., Yushkov V.V., Krasnova A.I.*

### ABOUT PROSPECTS OF USE OF MODEL ALLOXAN DIABETES FOR THE PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTIC OF HYPOGLYCEMIC DRUGS

**Summary.** It is established, that at alloxan diabetes functioning central nervous, immune and endocrine systems is broken. It is shown: 1. from the Central nervous system - oppression of horizontal impellent and roughly-research activity, cognitive infringements; 2. from the immune system – leucopenia, reduction of quantity banded and segmented neutrophils, normal lymphocytes, monocytes, CD3 subpopulations of lymphocytes, phagocytic activity and intensity phagocytosis of neutrophils, increase eosinophils, atypical, wide plasmatic and greater granular lymphocytes, the plasmatic cells, circulating immune complexes; 3. from the endocrine systems - decrease in quantity of lymphocytes, expressing of receptors to insulin, hyperglycemia. Metformin at rats with alloxan diabetes did not change individual behaviour, restored quantity of normal lymphocytes, CD3 subpopulations of lymphocytes, phagocytic activity and intensity, reduced quantity of atypical lymphocytes, increased number of plasmatic cells, phagocytic of number, reduced a level of atypical lymphocytes, CD19 subpopulations of lymphocytes and circulating immune complexes, not only restored quantity of lymphocytes, expressing of receptors to insulin, but also authentically raised their number in relation to control animals that was accompanied by decrease in a level of glucose. On the basis of the received data the conclusion about expediency of use of model alloxan diabetes is done by search perspective hypoglycemic drugs, acting an intersystem level.

**Key words:** lymphocytes, cells of immune system, immunopathology, alloxan diabetes, hypoglycemic drugs.

Батанина И.А., Турецкова В.Ф.  
**ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ФАКТОРОВ,  
 ВЛИЯЮЩИХ НА ПРОЦЕСС ИЗВЛЕЧЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ  
 ИЗ ПОБЕГОВ КУРИЛЬСКОГО ЧАЯ КУСТАРНИКОВОГО**

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Оптимальными параметрами факторов, влияющих на процесс извлечения флавоноидов из побегов курильского чая кустарникового являются: измельченность сырья – 5–10 мм; время наступления равновесного состояния – 10 час; соотношение сырье:экстрагент – 1:7,5; которым соответствуют следующие параметры процесса – насыпная масса после уплотнения – 0,0582+0,0015 г/см<sup>3</sup>, коэффициент спиртопоглощения – 3,00+0,12 мл/г; емкость диффузора на 100 г побегов курильского чая кустарникового – 1333 см<sup>3</sup>.

**Ключевые слова:** курильский чай кустарниковый, побеги, флавоноиды, процесс извлечения.

Курильский чай кустарниковый – *Pentaphylloides fruticosus* (L) O. Schwarz.; род курильский чай – *Pentaphylloides Duham*; семейство розоцветные – *Rosaceae* является широко распространенным кустарником своего рода и имеет достаточно большие сырьевые запасы. Побеги курильского чая кустарникового содержат разнообразный комплекс биологически активных веществ, в том числе флавоноиды (кверцетин, кемпферол и их гликозиды). Выявлено, что одним из интереснейших аспектов фармакологической активности флавоноидных соединений является гиполипидемическая [1, 3]. В связи с вышеизложенным является актуальной разработка на основе указанного вида сырья экстракционных препаратов с последующим изучением их гиполипидемических свойств. Известно, что на полноту извлечения БАВ из растительного сырья влияет множество факторов, которым, в свою очередь, соответствуют определенные параметры технологического процесса. Вместе с тем, анализ данных литературы свидетельствует о том, что в отношении курильского чая кустарникового данные сведения противоречивы [3, 4].

Целью данной работы является установление оптимальных параметров факторов, обеспечивающих полноту извлечения флавоноидов из побегов курильского чая кустарникового.

Объектами исследования служили одногодичные побеги курильского чая кустарникового, заготовленные в фазу массового цветения в Усть – Канском районе республики Алтай в 2008 г. и высушенные естественным способом.

Для выбора оптимального экстрагента нами был изучен процесс экстрагирования флавоноидов из изучаемого вида сырья растворами спирта этилового следующих концентраций: 40, 50, 60 и 70% при однократном настаивании и соотношении сырье:экстрагент 1:7,5. Содержание флавоноидов в сырье и полученных извлечениях здесь и далее проводили спектрофотометрическим методом, в основе которого лежит реакция комплексообразования с алюминием хлоридом. Расчеты проводили в пересчете на кверцетин [3].

В качестве параметра для сравнительной характеристики процесса экстрагирования сырья различной измельченности (5, 10 и 15 мм) было выбрано время наступления равновесного состояния в системе сырье:экстрагент. Исследования проводили по методике, предложенной В.Д. Пономарёвым. Насыпная масса сырья различной измельченности была определена по методике, предложенной В.Д. Пономарёвым, выбор ёмкости диффузора – по методике И.А. Муравьева и Ю.Г. Пшукова [2, 4].

Выявлено, что наименьшей экстрагирующей способностью по отношению к флавоноидам побегов курильского чая кустарникового обладает спирт этиловый 40% концентрации, спирт этиловый 50, 60 и 70% извлекают практически эквивалентные количества биологически активных веществ указанной группы. Принимая во внимание принцип экономической целесообразности, в качестве оптимального экстрагента был выбран 50% спирт этиловый.

Обобщённые данные исследований технологических свойств изучаемого сырья различной измельченности представлены в таблице 1.

Из данных, приведённых в таблице, видно, что наименьшее время установления динамического равновесия в системе сырье:экстрагент достигается при использовании сырья с измельченностью 5 мм и 10 мм и составляет 10 часов. Насыпная масса сырья с измельченностью 5 мм больше и, следовательно, объем перколятора на 100 г сырья меньше (1166 см<sup>3</sup>), чем аналогичные показатели сырья с измельченностью 10 мм и 15 мм. Принимая во внимание достаточно близкие значения

изучаемых факторов и тот факт, что в промышленных условиях практически невозможно обеспечить строго определенную измельченность сырья, мы посчитали целесообразным использование сырья с измельченностью 5–10 мм.

Таблица 1

Технологические свойства сырья и параметры технологического процесса

Показатель	Измельченность сырья, мм		
	5	10	15
1. Время наступления равновесного состояния, час	10	10	14
3. Насыпная масса после уплотнения, г/см <sup>3</sup>	0,0720+0,0023	0,0582+0,0015	0,0518+0,0023
4. Ёмкость диффузора см <sup>3</sup> (на 100 г побегов курильского чая кустарникового)	1166	1333	1500
5. Модуль экстракции (соотношение сырье:экстрагент)	1:7	1:7,5	1:8,5
6. Коэффициент спиртопоглощения, мл/г	3,30+0,15	3,00+0,12	2,80+0,14

Вышеуказанные параметры факторов и параметры технологического процесса использованы при разработке технологии извлечения для получения экстракта побегов курильского чая кустарникового сухого и суммарного очищенного препарата СОПКУР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минаева В.Г. Флавоноиды в онтогенезе растений и их практическое использование. Новосибирск: Наука. 1978. 256 с.
2. Муравьев И.А., Пшуков Ю.Г. Теоретические основы производства жидких экстрактов методом реперколяции с законченным циклом. Пятигорск. 1985. 47 с.
3. Николаева И.Г., Хобракова В.Б., Арьяева М.М. Пятилистник кустарниковый (Курильский чай кустарниковый). Улан-Уде: Изд-во БНЦ СО РАН. 2001.110 с.
4. Пономарёв В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. М.: Медицина.1976. 204 с.

*Batanina I.A., Turetskova V.F.*  
**ASCERTAINMENT OF OPTIMAL PARAMETERS  
 OF FACTORS INFLUENCING ON THE  
 EXTRACTION OF FLAVONOIDS FROM  
 SPROUTS OF PENTAPHYLLOIDES FRUTICOSA  
 (L) O. SCHWARZ**

**Summary.** The optimal parameters of factors influencing on the extraction of flavonoids from *Pentaphylloides fruticosus* (L) O. Schwarz are particle size of raw material – 5-10 mm; time of equilibrium state – 10 hours; masso-volume correlation of solid and liquid phases – 1:7,5. Parameters of extraction are bulk weight after compaction – 0,0582 +0,0015 g/cm<sup>3</sup>; coefficient of alcohol absorption – 3,00+0,12 cm<sup>3</sup>/g; percolator capacity for 100 g of raw material – 1333cm<sup>3</sup>.

**Key words:** *Pentaphylloides fruticosus* (L) O. Schwarz, sprouts, flavonoids, extraction.

*Белоногова В.Д., Коротков И.В., Турышев А.Ю., Курицын А.В.*  
**РЕСУРСНАЯ ОЦЕНКА ЦЕНОПОПУЛЯЦИЙ БРУСНИКИ ОБЫКНОВЕННОЙ,  
 ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ПЕРМСКОМ КРАЕ**

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Изучены различные типы фитоценозов, влияние факторов местообитания на продуктивность зарослей брусники обыкновенной. Выявлен ценоарел хозяйственно-продуктивных зарослей, заросли, имеющие эксплуатационное значение, расположены в Добрянском, Нытвенском, Березовском, Большесосновском, Карагайском, Чердынском районах. Проведенные исследования показали обеспеченную сырьевую базу брусники обыкновенной в Пермском крае и возможность промышленной заготовки сырья.

**Ключевые слова:** фитоценоз, продуктивность зарослей, сырьевая база, ценоарел, ресурсы.

Брусника обыкновенная относится к широко и традиционно используемым лекарственным растениям и является объектом многочисленных исследований. Урожайность брусники зависит от типа леса и сомкнутости крон древостоя. Необходимость выявления наиболее продуктивных сообществ, разработка рационального режима эксплуатации зарослей и оценка запасов сырья вытекает непосредственно из современных требований по заготовке сырья и является актуальной задачей. [1, 2, 3].

Цель работы состоит в изучении ценокомплексов брусники обыкновенной в Пермском крае для более полного и рационального использования местных сырьевых ресурсов.

Для реализации поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- провести изучение ресурсного потенциала брусники обыкновенной, рассчитать биологический, эксплуатационный запасы, возможный объем ежегодной заготовки с учетом сохранения природных запасов в местах произрастания и создать электронную базу данных;
- изучить влияние некоторых эколого-ценотических факторов на продуктивность зарослей, установить ценоарел хозяйственно продуктивных зарослей.

#### Материал и методы

Ресурсоведческие исследования проводили в 20 районах Пермского края. Определение запасов сырья брусники обыкновенной, имеющей четкую эколого-ценотическую приуроченность, проводили в ключевых участках. [2, 3].

Плотность запаса сырья брусники обыкновенной устанавливали методом пересчета по проективному покрытию [2].

На каждом ключевом участке, где определяли запасы сырья брусники, были проведены геоботанические описания по общепринятой методике [2, 3, 5]. Обработка результатов эксперимента проводилась с помощью использования программы Microsoft Office Excel.

Методом однофакторного дисперсионного анализа с разным числом повторностей определяли по критерию Фишера (F) наличие вариантов, отличающихся от остальных [4, 5].

#### Основные результаты

Брусника обыкновенная в Пермском крае является доминантом в хвойных лесах: в сосняках и ельниках брусничниках, ельниках зеленомошно-черничниковых, сосняках зеленомошно-ягодниковых, сосняках-ельниках зеленомошно-ягодниковых, сосняках багульниково-сфагновых, сосняках сфагновых, сосняках пушицево-сфагновых, сосняках бруснично-черничниковых и по окраинам сфагновых и осоково-сфагновых болот.

На основании проведенного анализа установлено, что тип фитоценоза на плотность запаса листьев брусники достоверного влияния не оказывает ( $\eta=41\%$   $F=1,07$ ).

Нами определены хозяйственно-продуктивные сообщества брусники обыкновенной, к ним относятся: сосняк брусничный (средняя ПЗС составила  $233,65 \pm 12,85$  кг/га) и сосняк сфагновый (средняя ПЗС составила  $154,8 \pm 13,6$  кг/га), сосняк зеленомошно-ягодниковый (средняя ПЗС составила  $315,56 \pm 17,7$  кг/га), сосняк пушицево-сфагновый (средняя ПЗС составила  $86,6 \pm 17,9$  кг/га).

Плотность запаса воздушно-сухого сырья на ключевых участках сильно варьируется и составляет от  $3,63 \pm 0,20$  (сосняк кисличный, Карагайский район) до  $977,36 \pm 100,1$  кг/га (сосняк зеленомошный, Нытвенский район) для листьев и  $5,97 \pm 0,30$  (сосняк кисличный, Карагайский район) до  $1346,4 \pm 135,0$  кг/га (сосняк зеленомошный, Нытвенский район) для побегов.

Анализ результатов ресурсоведческой характеристики зарослей брусники обыкновенной позволил выявить заросли, имеющие эксплуатационное значение в 6 районах: Добрянском, Нытвенском, Березовском, Большесосновском, Карагайском, Чердынском. Результаты работы представлены в таблице.

Таблица 1

Площадь и запас сырья *Vaccinium vitis-idaea* L. в Пермском крае

№ п/п	Административный район	Площадь заросли, га	ВВЕЗ, кг	
			Листья	Побеги
1.	Березовский	16,1	171,9	224,4
2.	Большесосновский	11,0	90,7	141
3.	Добрянский	2608,2	6451,3	8270,7
4.	Ильинский	9,91	89,5	116,9
5.	Карагайский	19,1	151,2	283,2
6.	Куединский	0,6	2,2	2,8
7.	Нытвенский	1771,2	31947,3	99843,1
8.	Ординский	1,5	3,8	4,8
9.	Уинский	1,1	4,5	5,7
10.	Чердынский	65,9	150,3	501,2
11.	ИТОГО	4504,6	39062,7	109393,8

Таким образом, в результате ресурсоведческих исследований выявлен ресурсно-сырьевой потенциал брусники обыкновенной в Пермском крае.

#### Выводы

1. Изучены различные типы фитоценозов, влияние факторов местообитания на продуктивность зарослей брусники обыкновенной.
2. Установлен ценоарел хозяйственно-продуктивных зарослей брусники обыкновенной: сосняк брусничный, сосняк сфагновый, сосняк зеленомошно-ягодниковый, сосняк пушицево-сфагновый.
3. Обнаружено, что заросли имеющие эксплуатационное значение находятся в 6 районах: Добрянском, Нытвенском, Березовском, Большесосновском, Карагайском, Чердынском.
4. Проведенные исследования свидетельствуют об обеспеченной сырьевой базе брусники обыкновенной в Пермском крае и возможности промышленной заготовки сырья.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоногова, В.Д. Запасы, рациональное использование и охрана дикорастущих лекарственных растений Пермского края / В.Д. Белоногова, А.В. Курицын, А.Ю. Турышев; под ред. Г.И. Олешко: Монография. – Пермь: ГОУ ВПО «ИГФА Росздрава», 2008. – 235 с.
2. Борисова, Н.А. Изучение ресурсов лекарственного растительного сырья для организации их рационального использования и охраны / Н.А. Борисова, В.Д. Токарева, М.А. Кузнецова. – Курск: Курск. правда, 1982. – 50 с.
3. Буданцев, А.Л. Фундаментальные направления ботанического ресурсоведения и их развитие / А.Л. Буданцев // Раст. ресурсы. - №1. – 2005. – С. 3 – 10.
4. Доспехов, Б.А. Методика полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований) / Б.А. Доспехов. – М.: Агропромиздат, 1985. – 351 с.
5. Лянгузова, И.В. оценка пространственной структуры ценопопуляций на примере *Vaccinium myrtillus* и *V.vitis-idaea* (Ericaceae) в сосновых лесах Кольского полуострова / И.В. Лянгузова, Е.А. Мазная, М.А. Ефимов // Раст.ресурсы. – 2007. – вып.1. – С. 67 - 85.

*Belonogova V.D., Korotkov I.V.,  
 Turyshev A.Yu., Kuritzyn A.V.*  
**RESOURCE ESTIMATION OF  
 COENOPOPULATIONS OF THE COWBERRY  
 ORDINARY GROWING IN THE PERM REGION**

**Resume.** Various types of biotops, influence of factors of a habitat on efficiency of thickets of a cowberry ordinary are studied. It is revealed coenoarea of economic-productive thickets, thickets having operational value which are located in Dobryansky, Nytyvensky, Berezovsky, Bolshesosnovsky, Karagajsky, Cherdynsky areas. The conducted researches have shown the provided raw-material base of a cowberry ordinary in the Perm region and possibility of industrial preparation of raw materials.

**Key words:** biotop, efficiency of thickets, raw-material base, coenoarea, resources.

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА КУКУРУЗЫ СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ, ЗАГОТОВЛЕННЫХ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** С использованием хроматографических и спектроскопических методов анализа определены основные показатели качества кукурузы столбиков с рыльцами, заготовленных в Алтайском крае: подлинность (9 флавоноидов, в том числе лютеолин и ориентин) и количественное определение (содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин не менее 0,3%).

**Ключевые слова:** кукуруза обыкновенная, столбики с рыльцами, флавоноиды, стандартизация.

Кукурузы столбики с рыльцами (*Styli cum stigmatis Zea mays L., Zea mays L.*, сем. Gramineae) применяются в медицинской практике как желчегонное средство в виде настоя, жидкого экстракта, а также различных сборов. Фармакологическая активность данного вида растительного сырья обусловлена наличием флавоноидов, среди которых выявлены лютеолин, витексин, ориентин, маизеин и др. [4]. На кафедре фармацевтической технологии АГМУ с целью расширения спектра действия и вида лекарственных форм на основе кукурузы столбиков с рыльцами проводятся комплексные фармакотехнологические исследования, одним из важнейших разделов которых является стандартизация исходного сырья с учетом современных требований. Согласно ОСТ 91500.05.001 – 00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» разделы «Подлинность» и «Количественное определение (по биологически активным веществам)» являются основными показателями качества сырья. Учитывая вышеизложенное и тот факт, что в ГФ XI изд., ст. 82 отсутствуют указанные разделы, целью настоящей работы является установление основных показателей качества кукурузы столбиков с рыльцами, заготовленных на Алтае, с использованием хроматографических и спектроскопических методов.

Объектами исследования служили 5 серий кукурузы столбиков с рыльцами, заготовленных в период молочно-восковой спелости початков кукурузы в различных районах Алтайского края в 2009–2010 гг.

Исследования по определению показателя «Подлинность» были проведены по ранее разработанным нами методикам [2, 3]. Для хроматографических исследований использовали извлечение из кукурузы столбиков с рыльцами, полученные на спирте этиловом 60%. Детектирование веществ осуществляли в сравнении с показателями рабочих стандартных образцов лютеолина и ориентина («SIGMA-ALDRICH, Inc.»). Разделение флавоноидов методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) проводили на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» (1020) в системе растворителей бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5), с последующей обработкой хроматограмм алюминия хлорида спиртовым раствором 5% и нагреванием при 105°C в течение 3-5 мин. ВЭЖХ-анализ проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе «МилиХром А-02» с УФ-детектором (аналитические длины волн: 220, 268, 324, 360 нм). В качестве элюента А использовали трифторуксусной кислоты водный раствор 0,01%, в качестве элюента Б – ацетонитрил 100%.

Для проведения спектроскопического анализа к извлечению кукурузы столбиков с рыльцами добавляли алюминия хлорида раствор и выдерживали в течение 20 мин для протекания реакции комплексообразования. В качестве раствора сравнения использовали аналогичный раствор без хелатообразующего компонента. УФ-спектры снимали на спектрофотометре Cary-50 ( $\lambda = 250-500$  нм).

Для количественного определения флавоноидов использовали модифицированную нами методику спектрофотометрического определения, в основе которой лежит реакция комплексообразования флавоноидных соединений с алюминия хлоридом [1, 2]. Количественное содержание флавоноидных соединений определяли в пересчете на лютеолин; ошибка единичных измерений с доверительной вероятностью 95% не превышала 5%.

В ходе хроматографических исследований методом ТСХ во всех 5 сериях кукурузы столбиков с рыльцами обнаружено пять флавоноидных соединений (пятна с желтой и желто-зеленой флуоресценцией с  $R_f$  0,43; 0,52; 0,66; 0,70; 0,81), среди которых идентифицирован лютеолин в сравнении с РСО по величине  $R_f$  (0,81) и цвету флуоресценции (желто-зеленая).

В результате ВЭЖХ-анализа во всех сериях кукурузы столбиков с рыльцами по характеру УФ-спектров было идентифицировано 9 флавоноидных соединений ( $\tau = 13,45$  мин; 14,94 мин; 15,50 мин; 16,50 мин; 17,45 мин; 19,05 мин; 19,37 мин; 21,25 мин; 23,12 мин), среди которых идентифицированы лютеолин и ориентин ( $\tau = 21,25$  мин и 13,45

мин соответственно).

В дифференциальных спектрах спиртовых извлечений из изучаемого вида сырья наблюдался максимум поглощения при длине волны  $400 \pm 1$  нм, характерный для хелатов лютеолина и его гликозидов.

Содержание суммы флавоноидов в различных образцах кукурузы столбиков с рыльцами, определенное методом дифференциальной спектрофотометрии, варьировало от  $0,4 \pm 0,03\%$  до  $0,69 \pm 0,02\%$ .

Таким образом, в результате проведенных исследований для включения в проект нормативной документации нами предложены такие показатели качества кукурузы столбиков с рыльцами как: результаты хроматографических исследований методом ВЭЖХ (не менее 9 флавоноидов, в том числе ориентин и лютеолин); характер дифференциального спектра в присутствии раствора алюминия хлорида (максимум поглощения при длине волны  $400 \pm 1$  нм), содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин, определенное методом дифференциальной спектрофотометрии (не менее 0,3%).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Босенко Л.Г., Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф. Совершенствованные методики количественного определения флавоноидов методом спектрофотометрии в кукурузы столбиках с рыльцами // Актуальные проблемы фармакологии и фармации: сб. науч. статей. Барнаул. 2010. С. 31-37.
2. Дворникова Л.Г. Влияние спирта этилового различной концентрации на извлечение флавоноидов и экстрактивных веществ из кукурузы столбиков с рыльцами // Молодежь – Барнаул: материалы XII научно-практической конференции. Барнаул. 2010. С. 20-21.
3. Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф. Анализ состава фенольных соединений кукурузы столбиков с рыльцами, заготовленных на Алтае, методом ВЭЖХ // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. научных трудов. Пятигорск. 2010. С. 308-310.
4. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). ВОЗ. Женева. 2010. 453 с.

*Dvornikova L.G., Turetskova V.F.*

## RESEARCH ON THE ASCERTAINMENT OF QUALITY INDICATORS OF CORN SILK, GATHERED IN ALTAY REGION

**Summary.** The basic quality indicators of corn silk, gathered in Altai region are defined by chromatographic and spectroscopic methods of the analysis: authenticity (there are nine flavonoids, including luteoline and orientin) and quantitative definition (the contents of the total flavonoids calculated on the luteoline not less than 0,3%).

**Key words:** *Zea mays L.*, corn silk, flavonoids, standardization.

## ВЭЖХ-АНАЛИЗ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛИСТЬЕВ РОДОДЕНДРОНА КAVКАЗСКОГО

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль, Россия;

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

**Резюме.** В результате ВЭЖХ-анализа выявлено 28 фенольных соединений в листьях рододендрона кавказского, представленных флавоноидами, гидроксикоричными кислотами, фенологликозидами, кумаринами, среди которых доминировали дигидрокверцетин, коричная кислота, арбутин.

**Ключевые слова:** высокоэффективная жидкостная хроматография, рододендрон кавказский, листья, фенольные соединения.

Рододендрон кавказский (*Rhododendron caucasicum* Pall.) – потенциальное лекарственное растение, содержащее разнообразные фенольные соединения [1, 2, 3, 4].

Цель исследования – провести ВЭЖХ-анализ фенольных соединений листьев рододендрона кавказского.

По данным одномерной и двумерной хроматографии на бумаге в анализируемых листьях нами выявлено 15 фенольных соединений, представленных главным образом флавоноидами и гидроксикоричными кислотами. При сравнении с достоверными образцами отдельные вещества предварительно идентифицированы с кверцетином, гиперозидом, лютеолином, хлорогеновой кислотой и другими соединениями. Для углубленного изучения их качественного состава мы использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф фирмы «Gilstop», модель 305 (Франция), инжектор ручной, модель Rheodyne 7125 USA с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы Мультихром для Windows. При этом проводили экстракцию фенольных соединений 70% спиртом этиловым из измельченных листьев и использовали для идентификации отдельных компонентов стандартные образцы различных фенольных соединений. Результаты исследований нами обобщены в таблице.

В фенольном комплексе листьев рододендрона кавказского с использованием ВЭЖХ отмечено наличие 28 соединений, из которых в результате сравнительных исследований идентифицировано 23 и не идентифицировано 5 компонентов. Среди идентифицированных веществ содержалось больше всего (11) флавоноидов, представленных флаван-3-олами (катехин, эпикатехин), флаванонами (нарингенин), флавонами (лютеолин и его гликозиды) и флавонолами (5 веществ) с доминированием дигидрокверцетина, рутин, кверцетина и намного меньшим содержанием гиперозида и особенно кемпферола. Кроме упомянутых соединений, в анализируемых листьях разнообразен набор (не менее 6) гидроксикоричных (коричная, о-кумаровая, кофейная, феруловая, хлорогеновая, неохлорогеновая) и более беден состав фенолкарбоновых (галловая) кислот. Из фенологликозидов идентифицирован арбутин, из кумаринов – их простейшие представители кумарин и его 7-гидроксикумарин (умбеллиферон), из дубильных веществ – эпигаллокатехингаллат.

Таблица 1

Фенольные соединения листьев рододендрона

Время удерживания, мин	Высота mV	Площадь mV*сек	Концентрация	Соединение
1	2	3	4	5
3,562	103,52	1274,47	5,48	умбеллиферон
3,936	163,12	1792,34	7,71	арбутин
4,004	177,57	2201,14	9,46	галловая кислота
4,684	26,40	585,77	2,52	о-кумаровая кислота
5,038	37,37	761,74	3,28	ЭГКГаллат
5,533	38,15	798,95	3,44	хлорогеновая кислота
5,995	22,81	545,42	2,35	кофейная кислота
6,518	12,02	346,14	1,49	феруловая кислота
7,288	11,84	353,94	1,52	катехин
8,377	102,69	2343,14	10,08	рутин
9,798	16,21	496,35	2,13	неохлорогеновая кислота
11,060	16,29	409,49	1,76	кумарин
12,460	16,01	434,94	1,87	эпикатехин
13,600	0,96	21,43	0,09	лютеолин-7-гликозид

Время удерживания, мин	Высота mV	Площадь mV*сек	Концентрация	Соединение
1	2	3	4	5
14,200	6,59	227,73	0,98	лютеолин-7-гликозид
16,010	7,03	141,96	0,61	не идент.
16,360	10,02	316,22	1,36	гиперозид
18,160	17,12	889,25	3,82	лютеолин
22,990	83,50	5037,99	21,66	коричная кислота
27,010	0,32	8,38	0,04	нарингенин
29,030	43,01	2564,81	11,03	дигидрокверцетин
31,710	1,23	48,05	0,21	не идент.
32,450	1,31	53,88	0,23	не идент.
36,870	17,59	1492,26	6,42	кверцетин
43,020	0,54	30,04	0,13	не идент.
44,190	0,46	24,13	0,10	не идент.
48,350	0,66	40,36	0,17	не идент.
55,950	0,26	16,57	0,07	кемпферол

Следовательно, с помощью ВЭЖХ обнаружен довольно разнообразный качественный состав фенольных соединений листьев рододендрона кавказского, что полностью согласуется с данными исследования других видов рода рододендрон [1].

## ЛИТЕРАТУРА

- Белоусов, М. В. Фармакогностическая характеристика и биологическая активность представителей семейства вересковые (Ericaceae) флоры Сибири и Дальнего Востока: Автореф. дисс. ... д-ра фармац. наук / М. В. Белоусов. – Томск, 2004. – 38 с.
- Жаворонкова, М. Е. Виды рода рододендрон – потенциальные лекарственные растения: особенности применения, биологически активные вещества органической природы, макро- и микроэлементы / М. Е. Жаворонкова, М. В. Белоусов, М. С. Александрова, Н. С. Фурса // Естествознание и гуманизм: сб. науч. работ: Современный мир, природа и человек / Под ред. Н. Н. Ильинских. – Томск, 2007. – Т. 4, №1. – С. 40-44.
- Оганесян, Э. Т. Химическое исследование флавоноидов и тритерпеноидов рододендронов кавказского, даурского и желтого: Автореф. дис. канд. фармац. наук / Э. Т. Оганесян. – М., 1968. – 23 с.
- Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства *Ranunculaceae* – *Thymelaeaceae* / Отв. ред. П. Д. Соколов. – Л.: Наука, Ленингр. отд-е, 1986. – 336 с.

*Zhavoronkova M.E., Belousov M.V., Fursa N.S.*  
**THE HPLC-ANALYSIS OF RHODODENDRON CAUCASICUM LEAF PHENOLIC COMPOUNDS**

**Summary.** By the HPLC-analysis 28 phenolic compounds were revealed in *Rhododendron caucasicum* leaves, represented mainly by flavonoids, hydroxycinnamic acids, phenolic glycosides, coumarins, among which dihydroquercetin, cinnamic acid and arbutin dominated.

**Key words:** high performance liquid chromatography, *Rhododendron caucasicum*, leaves, phenolic compounds.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ НАСТОЯ ТРАВЫ МАНЖЕТКИ – АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия, Росздравица, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Настой манжетки – перспективное антидиабетическое средство. Разработана методика сквозной стандартизации сырья и настоя, которая заключается в определении суммы флавоноидов с использованием дифференциальной спектрофотометрии по ГСО рутина. Определена оптимальная концентрация настоя, установлены параметры содержания флавоноидов, полисахаридов, дубильных веществ и аскорбиновой кислоты, которые обуславливают фармакологическое действие.

**Ключевые слова:** *Alchemilla vulgaris* L., антидиабетическое средство, стандартизация, дифференциальная спектрофотометрия, рутин.

Поиск и разработка новых высококачественных и безопасных лекарственных средств для лечения и профилактики сахарного диабета – одна из актуальных задач современной фармацевтической науки. Трава манжетки – один из перспективных видов сырья для изучения в данном аспекте. Фармакологическое действие фитопрепаратов связано с гармоничным сочетанием биологически активных веществ. Гипогликемическую активность обуславливают флавоноиды, аскорбиновая кислота, полисахариды. Эти группы веществ, а также полифенольные соединения оказывают противовоспалительный, диуретический, антигипоксический и другие эффекты, важные в комплексной терапии сахарного диабета.

### Цель исследования

Подбор методик и определение содержания биологически активных веществ в настоях из травы манжетки.

### Методы исследования

Хроматография, спектрофотометрия, титриметрия и гравиметрия. Настои готовили, руководствуясь методикой ГФ XI статья «Настои и отвары» в соотношениях 1:10, 1:20 и 1:30 с установленным размером частиц >1,0≤3,0 [4].

Подбор оптимальной концентрации проводили путём определения наибольшего содержания основных групп биологически активных веществ и фармакологической активности при следующих соотношениях: 1:10, 1:20, 1:30.

В эксперименте настоек травы манжетки в соотношении 1:10 по сравнению с настоем 1:20 проявлял более выраженную гипогликемическую, гипополипидемическую и иммунокорригирующую активность, присущую антидиабетическим препаратам и иммунокорректорам. Настой с концентрацией 1:30 был не активен [2, 4].

Наличие флавоноидов, полисахаридов, кислоты аскорбиновой и дубильных веществ в настоях подтвердили качественными реакциями.

На хроматограммах настоев из травы манжетки в системе Б:У:В (4:1:2) обнаружили 8 веществ фенольной природы. Пятна №1 с величиной  $R_f$  0,041, №5 –  $R_f$  0,40 и №6 – 0,56 по хроматографическим характеристикам соответствуют группе флавоноидов, из них пятно №6 идентифицировали рутинном с аутентичным образцом вещества. Хроматографический анализ и в последующем спектральный характеристика комплекса флавоноидов настоя с алюминия хлоридом показали, что преобладающим компонентом флавоноидов травы манжетки и настоя является рутин [4].

Для возможности использования сквозного контроля качества в почке «трава манжетки – экстракционные препараты из неё» адаптировали методику количественного определения суммы флавоноидов в пересчёте на рутин спектрофотометрическим методом для настоев и отваров [5].

При подборе параметров методики, близкий по значению максимум поглощения комплекса рутин с реактивом позволил выбрать в качестве аналитической длину волны 405 нм, что совпадает с данными методики по определению суммы флавоноидов в траве манжетки [3].

В результате изучения условий проведения реакции комплексообразования оптимальные значения оптической плотности наблюдали при разведении настоя в соотношении 7:25. В разведениях 5:25, 6:25 показания оптической плотности были низкими, а использование разведения 8:25 нецелесообразно, т.к. оптическая плотность при данной концентрации находилась в области, не подчиняющейся линейной зависимости. Объём раствора алюминия хлорида, обеспечивающий максимальное проведение реакции комплексообразования с флавоноидами настоя травы манжетки составил 2 мл при аликвоте настоя в 1 мл. Стабильность данной реакции наблюдали через 20 минут с момента получения комплекса флавоноидов с хромогенным реактивом, и она сохранялась постоянной в течение 50 минут и незначительно из-

менялась через 1,5 и 2 часа.

Относительная ошибка определения данной методики при доверительной вероятности 95% составила 3,39%. Апробация на образцах травы манжетки, показала, что содержание флавоноидов в настоях разной концентрации достоверно отличалось: в настоях 1:10 оно составило от 0,020 до 0,028%; в настоях 1:20 колебалось от 0,01 до 0,02% ( $t_{\alpha} = 5,1964$ , при  $t_k 2,2278$ ).

Содержание дубильных веществ определяли перманганатометрическим методом (ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95% не превышает 4,54%). Их концентрации в настоях варьировали: для настоя 1:10 – от 2,92 до 5,44% и для настоя 1:20 – от 2,26 до 5,31%. По данным статистики эти показатели не имеют существенных отличий ( $t_{\alpha} = 0,7778$ ,  $t_k 2,2278$ ) [4].

В методике количественного определения полисахаридов [1, 4] ошибка единичного определения составила 8,2%. В настое 1:10 наблюдали максимальную концентрацию полисахаридов – 4,87% и минимальную – 2,09%. Настой 1:20 отличался меньшими показателями полисахаридов от 1,2 до 2,72%. Концентрации полисахаридов в настоях (1:10 и 1:20) не имели существенных различий и находились в пределах ошибки опыта ( $t_{\alpha} = 1,9178$ ,  $t_k 2,2278$ ).

Содержание аскорбиновой кислоты определяли по методике ГФ XI для плодов шиповника, ошибка единичного определения которой составила 2,09%. Концентрации аскорбиновой кислоты в настоях не имели существенных отличий и варьировали в пределах 0,16 – 0,26% ( $t_{\alpha} = 1,6542$ ,  $t_k 2,2278$ ).

Заключение. На основании проведённого фитохимического и фармакологического исследования настоев разной концентрации установили, что соотношение сырья и экстрагента 1:10 – является оптимальным для получения настоя из травы манжетки. Показатели содержания биологически активных веществ, обнаруженные в настое 1:20, предлагаем использовать для установления норм качества настоя травы манжетки, поскольку снижение их концентрации ведёт к потере фармакологической активности. Таким образом, в настое 1:10 содержание флавоноидов должно быть не менее 0,01%; окисляемых веществ не менее 2,20%; полисахаридов не менее 1,20% и аскорбиновой кислоты не менее 0,16%.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцева, И.В. Исследование нового вида сырья - шрота цветков ноготков / И.В.Бурцева, Г.И. Олешко, В.Ф. Левинова, С.Д. Марченко, Д.М. Мухамеджанова. // Фармация. – 2004. – № 4. – С.16-18
2. Зорина, Е.В. Гипогликемическая и гипополипидемическая активность настоя травы манжетки / Е.В. Зорина, Т.А. Юшкова, Г.И. Олешко, В.В. Юшков // I Съезд натуротерапевтов России: сборник научных трудов, Москва 25 октября 2009 г., (приложение к специальному выпуску журнала «Традиционная медицина») №3(18) 2009 г. С. 109 – 113.
3. Зорина, Е.В. Количественное определение суммы флавоноидов в траве манжетки / Е.В. Зорина, Г.И. Олешко, А.Б.Седова // Вест. ПГФА. – 2007. – № 2. – С. 234–238.
4. Зорина, Е.В. Фармакогностическое изучение видов рода *Alchemilla* L. Пермского края / Е.В. Зорина // Автореферат диссерт. на соиск. учен. степ. канд. фарм. наук – Пермь. – 21 с.
5. Совершенствование анализа и технологии настоев и отваров, содержащих флавоноиды / О.Г. Аносов, М.В. Колпакова, Н.И. Минникова [и др.] // Фармация. -1994. - № 1. - С. 30-33.

Zorina E.V., Oleshko G.I.

## DETERMINATION OF OPTIMAL CONCENTRATION OF ALCHEMILLA VULGARIS L. INFUSION

**Summary.** Infusion of *Alchemilla vulgaris* L. is perspective antidiabetic medicine. It is elaborated through standardization approach of raw material and infusion, which is consisted in determination of total flavonoids with using differential spectrophotometry and state standard sample of rutine. The optimal concentration of infusion is estimated. Parametres of consistation of flavonoids, polysaccharids, ascorbic acid, tannants which conditioned antidiabetic action are standed.

**Key words:** *Alchemilla vulgaris* L., antidiabetic medicine, standardization, differential spectrophotometry, rutine.

## РАЗРАБОТКА СОВРЕМЕННОГО МЕТОДА СТАНДАРТИЗАЦИИ ЭКСТРАКТА КОРОВЬЯКА ЧЕРНОГО

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Разработан метод стандартизации экстракта коровьяка черного при помощи тонкослойной хроматографии. Для анализа использовали хроматографические пластины «Силуфол УФ-254» и «Сорбфил УФ-254», система растворителей бензол – пиридин – муравьиная кислота (36:9:5), количество наносимого раствора экстракта – 3 мкл. Флавоноиды экстракта коровьяка черного идентифицированы как кверцетин, лутеолин, гесперидин.

**Ключевые слова:** экстракт коровьяка черного, флавоноиды, стандартизация.

В связи с модернизацией фармацевтической промышленности и переходом отечественных предприятий на систему международных стандартов (GMP) по производству лекарственных препаратов является необходимым разработку быстрых и надежных методов оценки качества фитопрепаратов. Одним из важнейших критериев стандартизации лекарственных средств растительного происхождения является определение подлинности фармакологически активных компонентов.

Ранее у сухого экстракта коровьяка черного – *Verbascum nigrum* L. нами установлено антикоагулянтное и гипотензивное действие (2, 3). Компонентный состав экстракта представлен флавоноидами, кумаринами фенолокислотами и иридоидами, при этом доминирующими являются флавоноиды (1). Учитывая их фармакологическую значимость и высокое содержание, представляется целесообразным устанавливать подлинность экстракта коровьяка черного по компонентному составу флавоноидов, используя современные методы анализа.

Целью работы является выбор оптимальных условий проведения ТСХ анализа экстракта коровьяка черного.

В ходе эксперимента использовали экстракт к. черного, полученного экстракцией сырья 60 % этиловым спиртом в соотношении 1:6 методом реперколяции. Извлечение сушили под вакуумом до сухого остатка. Сухой экстракт к. черного – кристаллический порошок коричневого цвета с характерным запахом (выход 38%).

Для ТСХ анализа использовали хроматографические пластинки размером 10x15: «Силуфол УФ-254», предварительно активированные в сушильном шкафу при  $t=110^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут, и «Сорбфил УФ-254» без активации. Детекцию проводили в УФ свете при  $\lambda = 254$  и 360 нм до и после обработки хромогенным реактивом – 3% спиртовой раствор хлорида алюминия. Для идентификации индивидуальных соединений проводили параллельное хроматографирование спиртовых растворов экстракта к. черного (1:100) и стандартных образцов-свидетелей (0,1:100): кверцетина, нарингенина, лутеолина и гесперидина.

На первом этапе необходимо выбрать систему растворителей, позволяющую устанавливать максимальное количество флавоноидов (табл. 1). С этой целью использовали системы: I – бензол-пиридин-муравьиная кислота (36:9:5); II – этилацетат-уксусная кислота-вода (5:1:1) и III – бензол-метанол-уксусная кислота (90:16:8). Установлено, что в системе I проявляются три зоны адсорбции высокой интенсивности, тогда как в системах II и III лишь по две зоны со средней и слабой интенсивностью. На основании значений  $R_f$  в сравнении с аутентичными образцами вещество 1 идентифицировано как кверцетин, вещество 2 – лутеолин, вещество 3 – гесперидин.

Таблица 1  
Хроматографическая характеристика экстракта к. черного и образцов свидетелей

Номер вещества	Значение $R_f$ в системах*/интенсивность**			Окраска	
	I	II	III	УФ свет	3% р-р $\text{AlCl}_3$
1	0,22/+++	0,26/+	0,24/+	темно-синяя	ярко желто-зеленая
2	0,40/++	-	-	голубая	коричнево-зеленая
3	0,70/+++	0,57/+	0,50/+	синяя	желто-зеленая
Образцы свидетелей					
Кверцетин	0,21	0,24	0,20	темно-синяя	ярко желто-зеленая

Номер вещества	Значение $R_f$ в системах*/интенсивность**			Окраска	
	I	II	III	УФ свет	3% р-р $\text{AlCl}_3$
Лутеолин	0,45	0,30	0,26	голубая	коричнево-зеленая
Нарингенин	0,60	0,50	0,40	синяя	желто-зеленая
Гесперидин	0,70	0,60	0,53	синяя	желто-зеленая

Примечание: \*Системы: I – бензол-пиридин-муравьиная кислота (36:9:5); II – этилацетат-уксусная кислота-вода (5:1:1); III – бензол-метанол-уксусная кислота (90:16:8).

\*\*Интенсивность зон адсорбции: + – слабая, ++ – средняя, +++ – высокая.

В ходе второго этапа необходимо установить оптимальное количество экстракта и свидетелей, наносимого на хроматограмму. Спиртовые растворы на хроматографическую пластинку наносили в объеме 1, 2, 3 и 4 мкл. Максимальная интенсивность зон адсорбции экстракта и установлена при использовании 3 мкл раствора, а образцов свидетелей – 1 мкл. Для доказательства воспроизводимости методики, с учетом выбранных параметров, использовали пластинки «Сорбфил», при этом хроматографическая характеристика разделения флавоноидов экстракта коровьяка черного остается неизменной.

Таким образом, выбраны следующие условия хроматографирования:

– хроматографические пластинки: «Силуфол УФ-254» или «Сорбфил УФ-254»;

– система растворителей: бензол-пиридин-муравьиная кислота (36:9:5);

– количество наносимого раствора: экстракта – 3 мкл и свидетеля – 1 мкл.

На хроматограмме наблюдали три пятна на уровне свидетелей с  $R_f$   $0,22 \pm 0,01$ ;  $0,4 \pm 0,05$ ;  $0,7 \pm 0,01$ .

Результаты исследования включены в НД на экстракт к. черного в раздел «подлинность».

### ЛИТЕРАТУРА

- Устинова С. А. Биологически активные вещества травы коровьяка черного / Вестник ПГФА. 2009 №5. С. 202-204.
- Калинина С. А., Петриченко В. М., Сыропятов Б. Я. Гипотензивная активность извлечений из *Verbascum nigrum* L. (Scrophulariaceae) / Раст. ресурсы. 2011. вып. 1. С. 131-135.
- Устинова С. А., Петриченко В. М., Сыропятов Б. Я. Влияние извлечений из *Verbascum nigrum* (Scrophulariaceae) на гемостаз / Раст. ресурсы. 2009. Т. 45. вып. 4. С. 111-116.
- Клышев Л. К., Бандюкова В. А., Алюкина Л. С. Флавоноиды растений (распространение, физико-химические свойства, методы исследования). Алма-Ата. 1978.

Kalinina S.A., Bombela T.V., Petrichenko V.M.

## DEVELOPMENT OF MODERN METHODS STANDARDIZATION OF EXTRACT OF VERBASCUM NIGRUM

**Summary.** A method for standardization of the extract *Verbascum nigrum* with thin layer chromatography was developed. For analysis using chromatographic plates «Silufol UV-254» and «Sorbfil UV-254, solvent system benzene-pyridine-formic acid (36:9:5), the amount of deposited solution extract – 3 mkl. Flavonoids extract *Verbascum nigrum* identified as quercetin, luteolin, hesperidin.

**Key words:** extract *Verbascum nigrum*, flavonoids, standardization.

## РЕСУРСОВЕДЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИКОРАСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ЮРЛИНСКОГО, КУДЫМКАРСКОГО И ЮСЬВИНСКОГО РАЙОНОВ КОМИ-ПЕРМЯЦКОГО ОКРУГА ПЕРМСКОГО КРАЯ

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Проведено изучение ресурсов дикорастущих лекарственных растений Юрлинского, Юсьвинского и Кудымкарского районов Коми-Пермяцкого округа Пермского края. Определены биологический, эксплуатационный запасы и возможный объем ежегодной заготовки. Выделены заросли лекарственных растений, заготовка сырья которых возможна в промышленных масштабах, и лекарственные растения, имеющие ограниченные запасы.

**Ключевые слова:** дикорастущие лекарственные растения, плотность запаса сырья, проективное покрытие, модельный экземпляр, биологический, эксплуатационный запасы, возможной объем ежегодной заготовки, популяции, ключевые участки, конкретные заросли.

### Введение

Пермский край богат природными ресурсами, в том числе лекарственными растениями. Однако, вследствие длительного отсутствия свежих экспедиционных материалов информация о сырьевой базе дикорастущих лекарственных растений (ДЛР), о содержании биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье (ЛРС) носит фрагментарный характер и частично устарела, что определяет необходимость их системного ресурсоведческого и химико-фармакогностического изучения [1].

Учитывая высокий уровень развития промышленности и сельского хозяйства, заготовка дикорастущего растительного сырья не всегда возможна.

### Цель исследования

Целью данной работы являлось изучение ресурсов ДЛР на территории южных и юго-восточных районов Коми-Пермяцкого округа Пермского края.

### Материалы и методы

Определение запасов сырья проводили с использованием метода модельных экземпляров, методом пересчета по проективному покрытию, на ключевых участках и конкретных зарослях [2]. Полученные в ходе исследования данные обработаны статистически с использованием табличного редактора Microsoft Excel 2007.

Материалами исследования служили лекарственные растения, образующие промышленные заросли: багульник болотный, брусника обыкновенная, черника обыкновенная, пижма обыкновенная, тысячелистник обыкновенный, зверобой продырявленный и пятнистый.

### Результаты и их обсуждение

Юрлинский, Юсьвинский и Кудымкарский районы занимают восточную окраину Русской платформы, где коренные породы палеозоя и мезозоя перекрыты четвертичными отложениями различного характера, в том числе связанными с последним оледенением. Климат умеренно-континентальный. Растительность характеризуется прохождением по району границы между средней и южной тайгой. В лесах господствуют елово-пихтовые массивы, местами с примесью липы и подлеском из лиственных кустарников. Вырубки и гари заняты мелколиственными временниками, в целом леса более разрежены, чем в северных районах округа. По сравнению с ними заметно меньше болот и сосняков. Почвы преобладают дерново-среднеподзолистые, глинистые и суглинистые, местами дерново-луговые и дерново-карбонатные.

Районы мало освоены в территориальном отношении, в них отсутствуют крупные промышленные предприятия, что в целом характеризует экологическую обстановку положительно. Тем не менее, большая часть территории подвержена сильному антропогенному воздействию в связи с наличием лесозаготовительных организаций, что наносит значительный ущерб природной среде в связи с неудовлетворительным восстановлением лесов на вырубках [3].

Изучение ресурсов лекарственных растений проводили в июле-августе 2010 года.

Определение запасов багульника болотного, брусники, черники, имеющих четкую эколого-ценотическую приуроченность, проводили на ключевых участках с использованием метода пересчета по проективному покрытию.

Определение запасов зверобоя продырявленного, зверобоя пятнистого, пижмы обыкновенной, тысячелистника обыкновенного проводили на конкретных зарослях, с использованием метода модельных экземпляров.

Для обнаруженных популяций изучаемых растений по общепринятым методикам установлены основные ресурсоведческие характеристики: плотность запаса сырья (ПЗС), биологический запас (БЗ), эксплуатационный запас (ЭЗ), а также возможный ежегодный объем заготовок (ВЕОЗ) [4].

Багульник болотный – *Ledum palustre* L. (сем. Вересковые – Ericaceae) в обследованных районах произрастает в сосняках багульниково-сфагновых и сосняках сфагновых. Проектное покрытие в обследованных районах составило от 19 до 20%, ПЗС от 388,4±42,5 до 400,0±39,8 кг/га.

Брусника обыкновенная – *Vaccinium vitis-idaea* (сем. Вересковые – Ericaceae) произрастает в различных типах фитоценозов: ельниках зеленомошно-ягодниковых, ельниках-зеленомошниках, ельниках-травниках, сосняках-брусничниках, сосняках-беломошниках и сосняках багульника-сфагновых. В изучаемых районах проективное покрытие составило от 22 до 31%, ПЗС от 388,4±42,5 до 1150±117 кг/га.

Зверобой пятнистый – *Hypericum maculatum* и з. продырявленный – *H. perforatum* (сем. Клюзиевые – Clusiaceae). Изучены две наиболее характерные ценопопуляции для зверобоев продырявленного и пятнистого: разнотравный луг (склоны южной, юго-восточной и юго-западной экспозиций), количество модельных экземпляров колебалось от 8 до 23 штук. ПЗС варьируется от 125,2±16,9 до 456,8±63,2 кг/га; разнотравно-злаковый луг (суходольные и пойменные луга на равнинах), ПЗС колеблется от 233,5±31,6 до 432,0±60,9 кг/га.

Пижма обыкновенная – *Tanacetum vulgare* (сем. Астровые – Asteraceae). Встречается повсеместно. Относительно крупные заросли образует около жилья, по придорожным лугам, склонам, по окраинам полей. Количество модельных экземпляров варьировалось от 6 до 21 штук. В изученных популяциях ПЗС пижмы колебалась от 422,9±61,2 до 2702,8±397,3 кг/га.

Тысячелистник обыкновенный – *Achillea millefolium* (сем. Астровые – Asteraceae). Произрастает на суходольных лугах и склонах южной, юго-восточной и юго-западной экспозиций. Часто встречается вдоль полей и дорог. Обследованы две наиболее характерные ценопопуляции тысячелистника обыкновенного: разнотравно-злаковый пойменный луг и разнотравно-злаковый суходольный луг. Количество модельных экземпляров составляло от 4 до 22. ПЗС в этих фитоценозах лежала в пределах от 94±14 до 239,9±33,6 кг/га (пойменный луг); от 118,4±16,9 до 318,6±23,9 кг/га (суходольный луг).

Черника обыкновенная – *Vaccinium myrtillus* (сем. Вересковые – Ericaceae) в изученных районах растет в сосняках-черничниках, ельниках-черничниках, ельниках-ягодниковых, сосняках кислично-сфагновых, ельниках-кисличниках. В обследованных районах проективное покрытие черники колебалось от 8 до 33%. ПЗС для побегов составила от 100,8±12,7 до 1649,0±195 кг/га.

Сравнительный анализ результатов ресурсоведческих исследований показал, что ПЗС сырья значительно варьируется. Анализ площадей зарослей изучаемых видов показал, что значительные площади заняты такими видами, как брусника обыкновенная и черника обыкновенная.

Наибольшую площадь в Юрлинском и Кудымкарском районах занимают брусника обыкновенная и черника обыкновенная, что объясняется природными условиями данных районов, которые по ботанико-географическому районированию относятся к зоне среднетаежных пихтово-еловых лесов.

Изучаемые виды по ВЕОЗ можно разделить на 2 группы: ЛР, имеющие промышленное значение (брусника обыкновенная, черника обыкновенная и пижма обыкновенная) и ЛР, имеющие ограниченные запасы (багульник болотный, зверобой продырявленный и з. пятнистый, тысячелистник обыкновенный). Сравнительная характеристика ВЕОЗ видов, имеющих промышленное значение, показала, что в Юрлинском и Кудымкарском районах возможна заготовка брусники обыкновенной и черники обыкновенной в промышленных масштабах, в Юсьвинском районе – пижмы обыкновенной.

В настоящее время на основе ресурсоведческих исследований создан и регулярно дополняется электронный кадастр дикорастущих лекарственных растений (Географический информационный слой (ГИС) «Лекарственные растения Пермского края») [5]. Результаты описываемой работы включены в его базу данных.

## Заключение

1. Проведено экспедиционное обследование зарослей ДЛР Юрлинского, Кудымкарского и Юсьвинского районов Коми-пермяцкого округа Пермского края.
2. Ресурсоведческие исследования позволили выделить 2 группы ЛР: имеющие промышленное значение и ограниченные запасы.
3. Выявлена обеспеченная сырьевая база брусники обыкновенной и черники обыкновенной в Юрлинском и Кудымкарском районах, что позволит организовать заготовку сырья данных видов в промышленном масштабе.
4. Результаты ресурсоведческих работ используются для создания Кадастра ДЛР Пермского края и географической информационной системы «Дикорастущие лекарственные растения Коми-Пермяцкого округа Пермского края».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоногова, В.Д. Ресурсы, экологическая безопасность и фитохимические исследования дикорастущих лекарственных растений Пермского края: автореф. дис... д-ра фарм. наук / В.Д. Белоногова – Пермь, 2009 – 39с.
2. Методика определения запасов лекарственных растений. – М., 1986. – 52 с.
3. Коми-Пермяцкий округ / Пермский региональный сервер [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.minkro.ru/print/node/130>. – 2011. – Загл. с экрана.
4. Доспехов, Б.А. Методика полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований) / Б.А. Доспехов. – М.: Агропромиздат, 1985. – 351 с.
5. Турышев, А.Ю. Современное состояние разработки электронно-

го кадастра дикорастущих лекарственных растений Пермского края / А.Ю. Турышев, А.Б. Яковлев, З.В. Касьянов [и др.] // Геоинформационное обеспечение пространственного развития Пермского края: сб. науч. тр. Вып. 2. – Пермь, 2009. – С. 65-67

*Kasyanov Z.V., Belonogova V.D.,  
Turyshv A.Yu., Oleshko G.I.*  
**RESOURCE CHARACTERISTICS  
OF WILD-GROWING MEDICINAL PLANTS OF  
YURLINSKIY, KUDYMKARSKIY  
AND YUSVINSKIY DISTRICTS  
OF KOMI-PERMYAK AREA OF PERM REGION**

**Summary.** There has been studied the condition of resources of wild-growing medicinal plants of Yurlinskiy, Yusvinskiy and Kudymkarskiy districts of Komi-Permyak area of Perm region. The density of raw materials inventory, biological and operating inventory and possible annual volume of laying-ins have been determined. The thickets of medicinal plants that have possible annual volume of laying-ins with industrial value and medicinal plants that have limited resources have been researched.

**Key words:** wild-growing medicinal plants, density of raw materials inventory, source of raw materials, raw materials inventory, biological inventory, operating inventory, possible annual volume of laying-ins, populations, key plots, concrete thickets.

УДК 615.43:582.63

*Кирьякова В.О., Куперман Е.П.*

## ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА К<sub>1</sub> В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ РАСТЕНИЙ РОДА URTICA

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Методами ТСХ, СФМ проведена идентификация и количественное определение витамина К<sub>1</sub> в листьях и траве крапивы двудомной, траве крапивы коноплевой и жгучей.

**Ключевые слова:** витамин К<sub>1</sub>, *Urtica dioica* L., *Urtica canabina* L., *Urtica urens* L.

Витамины группы К – это объединенная группа антигеморрагических факторов, необходимых для нормального свертывания крови. Витамины группы К – это производные 2 – метил – 1,4 – нафтохинона, в природе они представлены несколькими соединениями, из которых в высших растениях находится витамин К<sub>1</sub>.

Кровоточивость (подкожная, кишечная и другие формы), наблюдающаяся при различных формах К – авитаминоза, обусловлена нарушением свертывания крови и проницаемости капиллярных кровеносных сосудов. При недостатке витамина К в организме прекращается биосинтез некоторых белковых компонентов плазмы и в первую очередь протромбина и других тромбогенных компонентов крови [3]. В медицинской практике применяются синтетические аналоги витамина К (викасол и др.), но наряду с ними большую ценность представляют растения, в которых накапливаются значительные количества витамина К<sub>1</sub>, например растения рода Крапива (*Urtica*).

Крапива – один из наиболее распространенных и знакомых человеку сорняков, произрастает на всех континентах и отсутствует только на Крайнем Севере. Широко распространены в Алтайском крае крапива двудомная (*Urtica dioica* L.), крапива коноплевая (*Urtica canabina* L.) и крапива жгучая (*Urtica urens* L.) [1].

В настоящее время в официальной медицине России применяются только листья крапивы двудомной и используются в виде настоя и жидкого экстракта как кровоостанавливающее средство при различных кровотечениях (маточных, легочных, почечных, кишечных, геморроидальных), как витаминное, мочегонное и противовоспалительное средство [2].

**Цель работы** – изучение содержания витамина К<sub>1</sub> в траве крапивы двудомной, коноплевой и жгучей.

Объектом исследования является трава и лист крапивы двудомной, трава крапивы коноплевой и жгучей, заготовленные в Алтайском крае в окрестностях города Барнаула в июне – июле 2010 года, высушенные воздушно – теневой сушкой.

Качественное обнаружение витамина К<sub>1</sub> проводили по методике ГФ XI статья «Лист крапивы двудомной». На пластинках Silufol с исследуемыми извлечениями проявились пятна с желто – зеленой флуоресценцией (витамин К).

Изучение количественного содержания витамина К<sub>1</sub> проводили хроматоспектрофотометрическим методом, предложенным Кавтардзе Н.Ш. [4].

**Методика:** сырье крапивы измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями 0,25 мм. Точную навеску сырья (1,0 г) помещали в колбу с притертой пробкой вместимостью 50 мл, приливали 10 мл гексана, закрывали пробками и экстрагировали при постоянном встряхивании в течение 1 часа. Полученное извлечение фильтровали, экстрагирование сырья повторяли трижды. Объединенные извлечения сгущали под вакуумом при 40°C до 2–3 мл. Остатки количественно переносили в пикнометры объемом 10 мл и доводили гексаном до метки. Полученное извлечение наносили на пластинки Silufol по 0,15 мл в виде полосы шириной 1,5 см. Хроматографировали восходящим способом в системе бензол – петролейный эфир (1:1). После хроматографирования пластинки сушили на воздухе и экранировали. Одну часть проявляли в УФ – свете при длине волны 360 нм, отмечали пятна с желто – зеленой флуоресценцией. С отмеченных участков пластинок соскабливали сорбент в колбы и элюировали гексаном. Проводили 5 параллельных опытов. В объединенных элюатах определяли оптическую плотность фильтрата на спектрофотометре «Varian Cary 50» в диапазоне длин волн от 200 до 300 нм. На спектре поглощения отмечали максимум при 249 нм, что соответствует витамину К<sub>1</sub>. Содержание витамина К<sub>1</sub> рассчитывали по закону Бугера – Ламберта – Бера, в пересчете на абсолютно сухое сырье (табл. 1). Удельный коэффициент поглощения витамина К<sub>1</sub> – 420.

Таблица 1

Содержание витамина К<sub>1</sub> в надземной части растений рода *Urtica*

Сырьё	Содержание витамина К <sub>1</sub> , мг %
Крапивы двудомной лист	625.31±0.11
Крапивы двудомной трава	434.55±0.36
Крапивы коноплевой трава	464.04±0.42
Крапивы жгучей трава	448.18±0.31

Таким образом содержание витамина К<sub>1</sub> составляет в листьях крапивы двудомной 625,31 мг%; в траве крапивы двудомной 434,55 мг%; в траве крапивы коноплевой 464,04 мг%; в траве крапивы жгучей 448,18 мг%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / А.И.

Толмачев, А.И. Шретер и др. – М: ГУГК, 1983. – С. 104 – 105.

2. Государственная фармакопея СССР, XI издание вып. 2 // М.: Медицина, 1990. – С. 274 – 275.

3. Кавтарадзе, Н.Ш. Химические компоненты *Urtica dioica*, произрастающей в Грузии / Н.Ш. Кавтарадзе, М.Д. Аляния, Дж.Н. Анели // Химия природных соединений – 2001. - № 3. – с. 244.

4. Кавтарадзе, Н.Ш. Хроматоспектрофотометрический метод определения витамина К1 в листьях *Urtica dioica* L. / Н.Ш. Кавтарадзе, М.Д. Аляния // Растительные ресурсы. – 2002. – т.38. вып.4. – С. 118 – 120.

## Kiryakova V.O., Kuperman E.P. INVESTIGATION OF VITAMIN CONTENT IN OVERGROUND PARTS OF URTICA PLANT

**Summary.** Identification and quantitative determination of Vitamin K1 content in the leaves and herb of *Urtica dioica*, herb of *Urtica canabina* and *Urtica urens*, has been performed by TLC and SPHM methods.

**Key words:** vitamin K1, *Urtica dioica* L., *Urtica canabina* L., *Urtica urens* L.

УДК 674.032.14

Корж А.П., Гурьев А.М., Белоусов М.В., Юсубов М.С., Белянин М.Л.

## ФРАКЦИОННЫЙ СОСТАВ И ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия;

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия

**Резюме.** Изучен фракционный состав и химическая структура водорастворимых полисахаридов из листьев *мать-и-мачехи* (*Tussilago farfara* L.), травы клевера лугового (*Trifolium pratense* L.), корневищ айра болотного (*Acorus calamus* L.), обладающих противоаллергическими свойствами, установленными нами ранее. Показано, что полисахаридный комплекс *Trifolium pratense* состоит из 5 основных компонентов, представляющих собой сумму глюкогалактана, рамногалактуронана и рамногалактана. Полисахаридный комплекс *Acorus calamus* состоит из 5 основных компонентов, представляющих собой сумму глюкогалактана, кислого глюкогалактана и рамногалактуронана. Полисахаридный комплекс *Tussilago farfara* состоит из 6 основных компонентов, представляющих собой сумму арабиногалактана, рамногалактуронана, рамнана и галакторамнана.

**Ключевые слова:** водорастворимые полисахариды, *Tussilago farfara* L., *Trifolium pratense* L., *Acorus calamus* L.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению влияния растительных полисахаридов (ПС) на иммунные реакции организма [1]. В исследованиях, проведенных нами ранее, было показано, что водорастворимые полисахариды (ВППС), выделенные из травы *Trifolium pratense* L., корневищ *Acorus calamus* L., листьев *Tussilago farfara* L. обладают выраженными иммуностимулирующими свойствами и перспективны для терапии аллергических заболеваний [2]. Известно, что биологические свойства ПС природного происхождения обусловлены особенностями их химической структуры [3]. В связи с этим, целью настоящей работы явилось изучение структуры ВППС вышеуказанных объектов.

ВППС выделяли из растительного сырья экстракцией водой очищенной с последующим осаждением этанолом. Полученные субстанции были охарактеризованы по содержанию углеводов, урановых кислот, примесей белка и нуклеиновых кислот спектрофотометрическим методом [4] (таблица 1).

Таблица 1

Характеристики ВППС из травы *Trifolium pratense* L., корневищ *Acorus calamus* L., листьев *Tussilago farfara* L.

ВППС	Содержание, %				
	Выход, %	Углеводов	Белка	Нуклеиновых кислот	Урановых кислот
<i>T. pratense</i>	1,53±0,13	98,4±3,15	0,14±0,08	0,011±0,001	74,64±0,23
<i>A. calamus</i>	3,68±1,06	99,8±3,22	0,12±0,02	0,062±0,012	24,36±0,04
<i>T. farfara</i>	2,89±0,17	97,9±2,26	0,21±0,06	0,021±0,003	26,35±0,19

Выделенные ВППС делили на фракции на ДЕАЕ-целлюлозе. Полученные фракции подвергали гидролизу с последующей дериватизацией. Для определения мономерного состава фракций полученные триметилсилилированные производные в гидролизате анализировали хроматомасс-спектрометрическим методом [5].

При разделении ВППС *Trifolium pratense* получено 5 основных фракций: PST-1, PST-2, PST-3, PST-4, PST-5. Мономерный состав PST-1 представлен преимущественно глюкозой и галактозой в соотношении 4:1, а рамноза, ксилоза содержатся в минорных количествах. PST-2 состоит из глюкозы и галактозы в соотношении 3:1. PST-3 состоит из галактуроновой кислоты, галактозы, рамнозы, ксилозы, арабинозы и глюкозы в соотношении 11,6:9,5:4,5:1,4:1:1,2. PST-4 состоит из галактозы, рамнозы и галактуроновой кислоты в соотношении 1,5:1,4:1. PST-5 состоит из галактозы и рамнозы в соотношении 2,1:1.

При разделении ВППС *Acorus calamus* также получено 5 основных

фракций: PSF-1, PSF-2, PSF-3, PSF-4, PSF-5. Мономерный состав PSF-1 состоит преимущественно из D-глюкозы (99,92%). В PSF-2 преобладающими компонентами являются глюкоза и галактоза в соотношении 2:1, манноза, ксилоза и рамноза присутствуют в минорных количествах. Основными мономерными звеньями PSF-3 являются глюкоза и галактоза в соотношении 1:1, галактуроновая кислота, ксилоза, арабиноза, манноза содержатся в минорных количествах. PSF-4 состоит преимущественно из рамнозы, ксилозы, галактозы и глюкозы, в соотношении (1:1:3:1), а PSF-5 представлен рамнозой, галактозой, глюкозой и галактуроновой кислотой в соотношении (1:2:3:2).

При разделении ВППС *Tussilago farfara* получено 6 основных фракций (PSU-1, PSU-2, PSU-3, PSU-4, PSU-5, PSU-6). Мономерный состав PSU-1 состоит преимущественно из галактозы, арабинозы и рамнозы в соотношении 3,9:3,2:1, а манноза и ксилоза содержатся в минорном количестве. Гидролизат PSU-2 представлен галактозой, арабинозой, рамнозой и глюкозой в соотношении 3,6:3,1:2,5:2,2:1. Гидролизат PSU-3 состоит из галактозы, глюкозы и арабинозы в соотношении 3,7:1,5:1,0. Вышеуказанные фракции отличаются друг от друга количественным содержанием маннозы и глюкозы. Гидролизат PSU-4 состоит из рамнозы, галактозы и D-галактуроновой кислоты в соотношении 1,75:1,2:1,0. PST-5 состоит только из рамнозы. PSU-6 состоит преимущественно из галактозы и рамнозы в соотношении 2:1.

Исходя из результатов нашего анализа, и, опираясь на теорию строения пектиновых веществ и нейтральных ПС [5], можно сделать заключение, что фракции ВППС *Trifolium pratense* являются глюкогалактаном (PST-1 и PST-2), рамногалактуронаном (PST-3 и PST-4) и галакторамнаном (PST-5). Фракции ВППС *Acorus calamus* по химической структуре представляют собой глюкан (PSF-1), глюкогалактан (PSF-2, PSF-4), кислый глюкогалактан (PSF-3) и рамногалактуронан (PSF-5). Фракции ВППС *Tussilago farfara* представлены арабиногалактаном (PSU-1, PSU-2, PSU-3), рамногалактуронаном (PSU-4), рамнаном (PSU-5), галакторамнаном (PSU-6).

### Выводы

1. ВППС *Trifolium pratense* состоят из 5 основных компонентов, представляющих собой сумму глюкогалактана, рамногалактуронана и рамногалактана.

2. ВППС *Acorus calamus* состоят из 5 основных компонентов, представляющих собой сумму глюкана, глюкогалактана, кислого глюкогалактана и рамногалактуронана. 3. ВППС *Tussilago farfara* состоят из 6 основных компонентов, представляющих собой сумму арабиногалактана, рамногалактуронана, рамнана и галакторамнана.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Samuelson A.B., Paulsen B.S., Wold J.K. et al. Characterization of a biologically active arabinogalactan from the leaves *Plantago major* L. // Carbohydr. Polym. 1996. V.30. P.37-44.

2. Данилец М.Г., Бельский Ю.П., Трофимова Е.С. и др. Влияние водорастворимых полисахаридов девясилы на продукцию NO и экспрессию аргиназы макрофагами мыши // Сибирский медицинский журнал. 2008. Т. 23. № 3 (вып. 1). С. 121–122.

3. Peng Y., Zhang L., Zeng F. et al. Structure and antitumor activities of the water-soluble polysaccharides from *Ganoderma tsugae* mycelium // Carbohydrate Polymers. 2005. V. 59. № 3. P. 385–392.

4. Гурьев А.М., Белоусов М.В., Ахмеджанов Р.Р. и др. // Исследование острой токсичности комплекса водорастворимых полисахаридов корневищ айра болотного (*Acorus calamus* L.) // Бюллетень сибирской медицины. 2010. №3. С. 57–64.

5. Оводов Ю.С. Современные представления о пектиновых веще-

Korzh A.P., Guriev A.M., Belousov M.V.,  
Yusubov M.S., Belyanin M.L.

## FRACTIONAL COMPOSITION AND CHEMICAL STRUCTURE OF BIOLOGICALLY ACTIVE PLANT POLYSACCHARIDES

**Summary.** Studied the fractional composition and chemical structure of water-soluble polysaccharides from the leaves of *Tussilago farfara* L.,

grass *Trifolium pratense* L., rhizomes of *Acorus calamus* L., possessing anti-allergic properties established earlier. Shown that the polysaccharide complex *Trifolium pratense* consists of 5 main components that constitute the sum glucogalactan, rhamnogalacturonan and rhamnogalactan. Polysaccharide complex *Acorus calamus* consists of 5 major components, representing the amount of glucan, glucogalactan, acid glucogalactan and rhamnogalacturonan. Polysaccharide complex *Tussilago farfara* consists of 6 main components, representing the amount of arabinogalactan, rhamnogalacturonan, rhamnan and galactorhamnan.

**Key words:** water-soluble polysaccharides, *Tussilago farfara* L., *Trifolium pratense* L., *Acorus calamus* L.

УДК 615.322: 582.951.6:543.544

Кроткова О.А., Бомбела Т.В., **Петриченко В.М.**

## ПОЛИСАХАРИДЫ *EUPHRASIA BREVIPILA* (SCROPHULARIACEAE)

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрав, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Методом восходящей бумажной хроматографии изучен компонентный состав свободных и связанных углеводов *Euphrasia brevipila* (очанки коротковолосистой). Обнаружено шесть веществ, из них идентифицированы: глюкоза, галактоза, ксилоза, арабиноза, рамноза. Спектрофотометрическим методом, в пересчете на глюкозу, определено количественное содержание полисахаридов в траве и органах *E. brevipila*. Содержание полисахаридов в траве составляет 0,52%, максимальное количество накапливается в цветках – 0,86%, а минимальное в корнях – 0,15%.

**Ключевые слова:** *Euphrasia brevipila*, полисахариды, хроматография, спектрофотометрия.

Исследование углеводов является одной из наиболее значимых проблем современного фитохимического анализа. Известные методы анализа содержания углеводных компонентов в растительном сырье представляют собой долгий и трудоемкий процесс [1]. В растениях углеводы накапливаются преимущественно в виде гликозидов различной степени полимеризации и являются основными компонентами растительной клетки. В настоящее время установлена разнообразная биологическая активность полисахаридов растительного происхождения: противовоспалительная [3], иммуностимулирующая, противоопухолевая, противовирусная [2]. В связи с этим актуальным является исследование углеводного состава лекарственных растений научной и народной медицины с использованием современных физико-химических методов анализа и дальнейшее изучение их фармакологической активности.

Растения рода *Euphrasia* L. – Очанка давно и эффективно применяются в народной медицине России и научной медицине стран Западной Европы в качестве противовоспалительного, вяжущего и антисклеротического средства [4]. Сведений об углеводном составе растений рода Очанка в доступной нам литературе не обнаружено.

**Целью** работы является изучение компонентного состава и количественного содержания полисахаридов очанки коротковолосистой.

Объектом исследования служила надземная часть с корнями *Euphrasia brevipila* Burn. et Gremli – очанка коротковолосистая, собранная в период цветения – начало плодоношения в Архангельской области в 2006 г.

Мономерный состав полисахаридов изучали до и после кислотного гидролиза методом восходящей бумажной хроматографии в системах: н-бутанол – пиридин – вода (6:4:3) и н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:2), после детекции веществ анилинфталатным реактивом. Идентификацию индивидуальных соединений проводили, используя параллельное хроматографирование с 1% растворами сравнения сахаров: ксилозы, глюкозы, галактозы, сахарозы, фруктозы, арабинозы, рамнозы.

Количественное содержание суммы полисахаридов определяли спектрофотометрическим методом с использованием антроносерного реактива. Суть реакции заключается в том, что концентрированная серная кислота обеспечивает гидролиз полисахаридов до моносахаров с последующим образованием окрашенного комплекса с антроном. Определение процентного содержания полисахаридов проводили в пересчете на глюкозу, с использованием уравнения калибровочного графика [5].

В результате хроматографического анализа установлено, что мономерный состав *E. brevipila* представлен шестью веществами, в срав-

нении со свидетелями идентифицированы – глюкоза, галактоза, ксилоза, рамноза и арабиноза (табл.). Глюкоза, галактоза и вещество с  $R_f=0,76/0,32$  находятся как в связанном, так и в свободном состоянии; ксилоза, арабиноза и рамноза – только в составе полисахаридов.

Таблица 1

Компонентный состав и количественное содержание полисахаридов *E. brevipila*

Номер пятна	Компонентный состав полисахаридов						
	Значение $R_f$ в системах*		Окраска анилинфталатным реактивом	Свидетель	Значение $R_f$ в системах*		Окраска анилинфталатным реактивом
	1	2			1	2	
1	0,25	0,10	красно-коричневая	Галактоза	0,23	0,07	красно-коричневая
2	0,28	0,12	красно-коричневая	Глюкоза	0,30	0,11	красно-коричневая
3	0,40	0,15	коричневая	Арабиноза	0,41	0,13	коричневая
4	0,48	0,17	коричневая	Ксилоза	0,48	0,18	коричневая
5	0,62	0,28	коричневая	Рамноза	0,61	0,28	коричневая
6	0,76	0,32	красно-коричневая	---	---	---	---

Количественное содержание полисахаридов, %					
травы	корни	стебли	листья	цветки	плоды
0,52±0,05	0,15±0,02	0,21±0,04	0,49±0,02	0,86±0,05	0,65±0,04

Примечание: \*системы: 1 – н-бутанол – пиридин – вода (6:4:3), 2 – н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:2).

Количественное содержание полисахаридов в траве *E. brevipila* составляет 0,52%. По органам полисахариды накапливаются неравномерно, их максимальное количество установлено в генеративных органах: цветках (0,86%) и плодах (0,65%), а минимальное – в вегетативных: корнях (0,15%) и стеблях (0,21%). Для листьев отмечено высокое содержание полисахаридов – 0,49%. Характер распределения полисахаридов в органах очанки коротковолосистой указывает на их важную роль в биохимических процессах растения.

Таким образом, впервые установлен мономерный состав полисахаридов *E. brevipila*, представленный глюкозой, галактозой, арабинозой, ксилозой, рамнозой. Содержание полисахаридов в траве *E. brevipila* составляет 0,52%, максимальное количество накапливается в цветках – 0,86%, а минимальное в корнях – 0,15%.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. М.: Медицина, 1987. Вып. 1. 334 с.
2. Лопатина К.А., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Водорастворимые полисахариды растений Сибири совместно с циклофосфаном в комплексной терапии прививаемой опухоли Льюиса у мышей // Раст. ресурсы. 2008. № 2. Т. 44. С. 108 – 116.
3. Оводов Ю.С. Полисахариды цветковых растений: структура и физиологическая активность // Биоорганическая химия. 1998. № 7. Т.

4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Caprifoliaceae – Plantaginaceae. Л.: Наука, 1990. 362 с.

5. Сафонова М.Ю., Саканян Е.И., Лесниовская Е.Е. Спектрофотометрический метод определения содержания полисахаридов в слоевищах *Cetraria islandica* (L.) АСН. // Раст. ресурсы. 1999. № 2. Т. 35. С. 101 – 105.

Krotkova O.A., Bombela T.V., Petrichenko V.M.  
POLYSACCHARIDES OF EUPHRASIA  
BREVIPILO (SCROPHULARIACEAE)

**Summary.** The qualitative content of free and bonded carbohydrates of *Euphrasia brevipila* was investigated with the use of ascending chromatography. Six substances were discovered; glucose, galactose, xylose, arabinose and rhamnose were identified. The quantitative composition of polysaccharides in herb and parts of *Euphrasia brevipila* was investigated by spectrophotometric method in terms of glucose. The content of polysaccharides in herb is 0,52%, maximal quantity is accumulated in flowers – 0,86%, and minimal is in roots – 0,15%.

**Key words:** *Euphrasia brevipila*, polysaccharides, chromatography, spectrophotometry.

УДК 582.912.4:541.43

Круглов Д.С.

## КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** С использованием методов многофакторного статистического анализа (кластерный анализ) проанализирован микроэлементный состав ряда лекарственных растений, применяемых при профилактике железодефицитной анемии. В результате исследуемые объекты образовали 5 кластеров: Кластер 1 – генеративные побеги медуницы мягкой; Кластер 2 – плоды черники и голубики; Кластер 3 – плоды черноплодной рябины, жимолости и черной смородины; Кластер 4 – розеточные листья м. мягкой; Кластер 5 – плоды брусники и клюквы. Полученное разделение на кластеры хорошо коррелирует со специфической активностью суммарных извлечений из исследуемых растений.

**Ключевые слова:** кластерный анализ, микроэлементы, лекарственные растения.

Современными методами масс-спектрометрии удается определять практически полный микроэлементный состав растительных объектов (около 60 элементов). Однако такая многофакторность не позволяет выявить взаимосвязи микроэлементного состава и фармакологического эффекта фитопрепаратов. Применение методов математической статистики и использование метода кластерного анализа [2] показало свою эффективность в хемосистематике рода *Pulmonaria*. В этой связи представляется актуальным опробовать разработанный подход к анализу других растительных объектов.

В качестве объектов исследования были выбраны плоды различных растений, которые рекомендуются для профилактики анемического синдрома [1]: черноплодной рябины (объект 1), черники (объект 2), голубики (объект 3), жимолости (объект 4) черной смородины (объект 5), а также брусники (объект 8) и клюквы (объект 9) и для сравнения, генеративные побеги (объект 6) и розеточные листья (объект 7) медуницы мягкой (*Pulmonaria mollis* Wulf ex Hornem), антианемическое действие суммарного извлечения из генеративных органов растения было установлено ранее.

Микроэлементный состав растений (таблица 1) определялся методом масс-спектропии с индуктивно связанной плазмой на приборе «ELAN-DRC» [2].

Для анализа полученных данных был применен кластерный анализ [3], который позволяет анализировать совокупность всех экспериментальных данных одновременно. Любой объект в этом случае характеризуется вполне определенным и только ему присущим положением в этом пространстве. Группа схожих между собой объектов образуют в таком пространстве некий кластер.

За правило объединения или связи для двух кластеров был принят критерий Варда, при котором минимизируется сумма среднеквадратичных отклонений для любых двух (гипотетических) кластеров, которые могут быть сформированы на каждом шаге и расстояние между кластерами должно превышать предел вариативности содержания элемента по промысловой заросли (более 17% [2]).

В результате исследуемые объекты образовали 5 кластеров: Кластер 1 – генеративные побеги м. мягкой; Кластер 2 – плоды черники и голубики; Кластер 3 – плоды черноплодной рябины, жимолости и черной смородины; Кластер 4 – розеточные листья м. мягкой; Кластер 5 – плоды брусники и клюквы.

Полученное разделение на кластеры хорошо коррелирует со специфической активностью суммарных извлечений из исследуемых рас-

тений [1]. Причем введенные для сравнения плоды брусники и клюквы, которые не используются в профилактике анемического синдрома, резко выделяются и находятся максимально далеко от широко используемых плодов черники и голубики. В свою очередь плоды черники и голубики отличаются и от других плодов и приближаются к генеративным побегам м. мягкой, для препаратов которых был установлен максимальный антианемический эффект.

Таблица 1

Содержание микроэлементов (мкг/г) в исследуемых объектах

	Объект								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
B	16,0	7,6	4,2	26,0	13	24,0	26,0	18,0	15,0
Na	20,0	114,0	117,0	50,0	8,8	208,0	79,0	63,0	44,0
Mg	424,0	752,0	706,0	702,0	1378,0	2047,0	1734,0	892,0	858,0
Ti	2,9	2,7	4,5	4,2	1,91	66,0	16,0	5,1	7,2
V	0,034	0,31	0,18	0,23	0,17	1,9	1,1	0,23	0,79
Cr	0,33	0,48	0,46	0,32	0,55	2,6	1,4	0,78	2,5
Mn	31,0	175,0	7,1	20,0	25,0	110,0	87,0	144,0	205,0
Fe	17,0	45,0	31,0	38,0	33,0	533,0	191,0	105,0	44,0
Co	0,064	0,15	0,14	0,15	0,15	0,32	0,16	0,18	0,084
Ni	1,0	0,96	0,58	0,8	3,9	2,1	1,2	0,71	0,61
Cu	5,6	7,8	3,6	2,5	9,8	12,0	11,0	6,8	5,9
Zn	20,0	17,0	8,7	6,2	17,0	27,0	33,0	17,0	11,0
As	0,39	2,2	0,24	0,0005	1,1	7,9	10,5	1,4	1,2
Se	1,5	0,34	0,0005	0,57	0,87	1,9	2,3	0,24	2,7
Br	5,3	8,4	3,58	1,8	4,1	14,0	14,0	2,0	9,9
Rb	16,0	31,0	1,279	2,2	13,0	13,0	11,0	6,2	11,0
Sr	1,4	2,2	11,87	3,8	7,7	60,0	47,0	5,7	2,0
Mo	0,066	0,063	1,0	0,17	0,057	0,34	0,3	0,16	0,24
Ag	0,27	0,01	0,004	0,014	0,011	0,016	0,011	0,007	0,007
Cd	0,096	0,007	0,005	0,004	0,003	0,14	0,08	0,041	0,057
Sn	1,2	1,2	3,1	2,8	2,3	5,2	3,8	4,7	1,8
Sb	0,002	0,005	0,013	0,023	0,006	0,16	0,056	0,02	0,01

Последнее обстоятельство может свидетельствовать о том, что антианемический эффект [1] извлечений из плодов черники и голубики имеет помимо этиотропной и патогенетическую направленность и обусловлен наличием в их составе микроэлементов. Известный же эффект от применения других плодов темного цвета имеет, скорее всего, чисто этиотропную направленность и вероятнее всего связан с наличием в их составе Р-активных антоцианов и витаминов.

В результате проведенного исследования можно сделать вывод об эффективности кластерного подхода к анализу микроэлементного состава лекарственных растений.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Круглов Д.С. Исследование специфической активности ягод черники и голубики/Д.С. Круглов, М.А. Ханина, О.В. Третьякова// Сб.матер. XV Росс. нац.конгресса «Человек и лекарство», М.: 2008.- с.646-647

2. Круглов Д.С. Индивидуальная изменчивость элементного состава надземной части *Pulmonaria mollis* Hornem./Д.С. Круглов// Химия растительного сырья, 2010. №1. с.131-136

3. Круглов Д.С. Микроэлементный спектр в хемосистематике рода *Pulmonaria* / Д.С. Круглов//Матер. IV Междунар. науч.конф. «Проблемы изучения растительного покрова Сибири»: - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010. – с.26-28

Kruglov D.S.

CLUSTER ANALYSIS OF THE ELEMENTAL COMPOSITION OF MEDICINAL HERBS

**Summary.** Application of methods of the multiple classification analysis for research of elemental composition of medical herbs used to an anemia therapy was the aim of the this work. The amount of microelements in fruits of a bilberry, a blueberry, a cowberry, a honeysuckle, a blackberry, a chokeberry, the vegetative and generative aerial parts of Lungwort (*Pulmonaria mollis* Wulf. ex Hornem.) was determined by means of mass-spectroscopy with inductively coupled plasma. The cluster analysis of the received data has allowed to distribute on degree of affinity of elements composition of investigated vegetative objects on 5 clusters. The received division on clusters well correlates with pharmacological activity of medicines taken from the investigated medical herbs.

**Key words:** cluster analysis, microelement, medical herb.

УДК 615.23:582.52

Кудрикова Л.Е., Бабаева М.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ И ФЕНОЛОКИСЛОТ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ «НЕФРОЛАВ», «НЕФРОЛИМ», «НЕФРОСЕД» МЕТОДОМ ВЭЖХ

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Изучен состав флавоноидов и фенолокислот экстрактов сборов сухих «Нефролав», «Нефролим», «Нефросед». Идентифицированы: галловая кислота, эфир галловой кислоты, хлорогеновая кислота, кофейная кислота, кумаровая кислота, эллаговая кислота, рутин, кверцетрин, кверцетин.

**Ключевые слова:** экстракция, флавоноиды.

Флавоноиды широко распространены в растительном мире. Многие семейства характеризуются многообразием флавоноидных соединений [1]. Флавоноиды и фенолокислоты представляют собой фенольные соединения, обладающие широким спектром фармакологической активности – антиоксидантной, противовоспалительной, диуретической, антимикробной и др.

Исследование флавоноидного состава экстрактов из лекарственного растительного сырья позволяет не только связать фармакологические эффекты с наличием определенных индивидуальных веществ, но и показать перспективы в разработке современных методов их стандартизации.

На кафедре фармацевтической химии Алтайского государственного медицинского университета разработаны экстракты сборов сухих «Нефролав», «Нефролим», «Нефросед». «Нефролав» получен из сбора №1 состава: ромашки аптечной цветки, календулы цветки, бадана листья, мелиссы трава, хмеля соплодия, шиповника плоды. «Нефролим» – из сбора №2: ромашки аптечной цветки, календулы цветки, бадана листья, шиповника плоды, лимонника китайского плоды и семена, рябины обыкновенной плоды. «Нефросед» представляет собой экстракт сбора №3 состава: ромашки аптечной цветки, лабазника цветки, бадана листья, володушки трава, хмеля соплодия, укропа плоды, смородины черной плоды, валерианы корневища с корнями.

Предварительные исследования флавоноидного комплекса проводили с помощью общегрупповых реактивов [2]. В результате проведения качественных реакций обнаружены группы флавоноидов – флавонолы, флаваноны, флавоны, 5-оксифлавоны, 5-оксифлавонолы, катехины. Методом тонкослойной хроматографии в системе хлороформ – кислота уксусная ледяная – вода (10:4:1) в экстрактах идентифицированы рутин и кверцетин. Возникла необходимость в проведении более полного и информативного исследования.

Целью исследования явилось изучение флавоноидов и фенолокислот методом ВЭЖХ. Хроматографический анализ индивидуальных флавоноидов и веществ фенольной природы в исследуемых экстрактах осуществляли на жидкостном хроматографе «Миллихром А-02» в градиентном режиме элюирования на колонке «Silasorb» (SPH 5C18 2 75 мм, dp=5 мкм), элюенты: А – 0,01% ТФУ, В – 100% ацетонитрил, скорость подачи подвижной фазы составляла 100 мкл/мин, градиент: 5 – 5,5% за 30 мин., при длинах волн детектирования: 220, 254, 300, 360 нм. Объем вводимой пробы – 2 мкл 1% экстракта раствора в спирте этиловом 70%. Идентификацию проводили по временам удерживания и спектрам поглощения индивидуальных веществ в сравнении со спектрами ГСО галловой, хлорогеновой, кофейной, кумаровой, эллаговой кислот, ру-

тина, кверцетрина, кверцетина [3]. Результаты представлены в таблице.

В результате проведенного исследования в экстракте «Нефролав» идентифицированы: галловая кислота, эфир галловой кислоты, хлорогеновая кислота, эллаговая кислота, рутин, кверцетрин, кверцетин; в «Нефролиме» идентифицированы: галловая кислота, эфир галловой кислоты, хлорогеновая кислота, кумаровая кислота, эллаговая кислота, рутин, кверцетрин, кверцетин; в «Нефроседе» – галловая кислота, эфир галловой кислоты, хлорогеновая кислота, кофейная кислота, эллаговая кислота, рутин, кверцетин.

Таблица 1

Результаты идентификации флавоноидов и фенолокислот в экстрактах сборов сухих «Нефролав», «Нефролим», «Нефросед»

Время удерживания, мин.	ГСО / вещество в экстракте		λ max, нм		
	ГСО	Вещество	Нефролав	Нефролим	Нефросед
4,8	4,8	Галловая кислота	215, 270	215, 270	215, 270
9,0	9,0	Эфир галловой кислоты	220, 245, 280, 315	220, 245, 280, 315	220, 245, 280, 315
10,5	10,5	Хлорогеновая кислота	220, 240, 325	220, 240, 325	220, 240, 325
11,9	11,9	Кофейная кислота	-	-	215, 240, 300, 320
14,0	14,0	Кумаровая кислота	-	215, 280, 315	
14,5	14,5	Рутин	200, 240, 355	200, 240, 355	200, 240, 355
15,0	15,0	Эллаговая кислота	200, 225	200, 225	200, 225
17,0	17,0	Кверцетрин	200, 245, 350	200, 245, 350	200, 245, 350
21,0	21,0	Кверцетин	200, 245	200, 245	200, 245

ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиевский, В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комисаренко, Е.Г. Дмитрук – Новосибирск: Наука, 1990. – 333с.

2. Химический анализ лекарственных растений / Под ред. Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронич – М.: Высшая школа, 1983. – 176с.

3. Косман, В.М. Информационное обеспечение для идентификации фенольных соединений растительного происхождения в обращеннофазовой ВЭЖХ. Флавоны, флавонолы, флаваноны и их гликозиды. / В.М. Косман, И.Г. Зенкевич // Растительные ресурсы. - 1997, Т. 33 - №2 - С. 14-26.

INVESTIGATION DRY EXTRACTS OF  
FLAVONOIDS DRY AND FENOL-ACIDS  
«NEFROLAV», «NEFROLIM», «NEFROSED»  
WITH HELP OF THE METHOD OF HPLC

**Summary.** «Nefrolav», «Nefrolim», «Nefrosed» extracts of flavonoids and fenol-acids were studied. Arbutin, gallic acid, chlorogenic acid, caffee acid, cumaric acid, ellagic acid, rutin, quercetrin, quercetin were all identified.

**Key words:** extraction, flavonoids.

УДК 615.322: 582.623.2

Лобанова И.Ю.

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЛИСТЬЕВ ОСИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ КАК ОСНОВА СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** В результате проведенных исследований осуществлено выделение (метод колоночной хроматографии) и анализ (метод высокоэффективной жидкостной хроматографии) суммы фенольных соединений из листьев осины обыкновенной (флавоноиды, фенологликозиды и фенолоксиолы). В экспериментах на животных на моделях острого и хронического воспаления доказана противовоспалительная активность суммы выделенных веществ.

**Ключевые слова:** осина обыкновенная, листья, фенольные соединения, противовоспалительная активность.

Фитохимическое изучение состава биологически активных веществ (БАВ) гидрофильной фракции листьев осины обыкновенной, произрастающей на территории Сибири, подтвердило наличие в данном виде сырья разнообразных фенольных соединений, таких как флавоноиды (ФЛ), фенологликозиды (ФГ), дубильные вещества и фенолоксиолы (ФК) [1]. Учитывая большие сырьевые запасы листьев осины, наличие у перечисленных групп БАВ разнообразных видов биологической активности, широкое использование листьев осины в народной медицине в качестве противовоспалительных, противоревматических, обезболивающих средств, представляет интерес проведение комплексных фармакотехнологических исследований по разработке на основе данного вида сырья препарата противовоспалительного действия и выявление групп БАВ, ответственных за данный эффект [3].

Цель данного исследования – выделение, анализ и изучение противовоспалительной активности фенольных соединений листьев осины обыкновенной.

В качестве объектов исследования использовали листья осины обыкновенной, заготовленные после окончания плодоношения в окрестностях г. Барнаула (конец июня 2009 г.), и выделенную из них сумму фенольных соединений (СФС).

Для выделения СФС из листьев осины получали извлечение методом реперколяции с использованием спирта этилового 40% по разработанной ранее методике, с последующим применением метода адсорбционной колоночной хроматографии на полиамидном сорбенте (фракция 50-160 мкм, «Fluka», Германия). Элюирование простых фенольных соединений (ПФС) с колонки осуществляли водой, флавоноидов – спиртом этиловым 40%. Резекстракция ПФС из водного извлечения проводилась этилацетатом. Сумма ПФС была получена упариванием и высушиванием этилацетатного извлечения, сумма ФЛ – кристаллизацией [3].

Изучение состава выделенных фенольных соединений проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Миллихром А-02. Подвижная фаза: А – 0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты; В – 100% ацетонитрил. Скорость подачи элюента 100 мкл/мин, объем пробы – 2 мкл, температура колонки 35°C; градиент 5–55% элюента А. Детектирование веществ осуществляли в УФ-области при длинах волн 220, 254, 268, 300, 314, 360 нм. Идентификацию выявленных веществ проводили по времени удерживания и УФ-спектрам, снятым в процессе хроматографирования, в сравнении со стандартными образцами (СО) («Sigma-Aldrich» Германия, США).

Изучение противовоспалительного действия СФС (7,5 мг/кг крысы) проводили на моделях острого и хронического воспаления. Острое воспаление у крыс моделировали инъекцией под плантарный апоневроз 0,1 мл 1% водного раствора каррагинена. Объем задней конечности измеряли онкометрически до и через 60, 120 и 240 минут после вве-

дения флогистика. Пролиферативное воспаление моделировали, используя методику хлопчатобумажной гранулемы [2]. В качестве препарата сравнения использовали кислоту ацетилсалициловую (100 мг/кг). Полученные данные обрабатывали статистически методом вариационных рядов с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты представлены в виде среднего значения X и ошибки среднего m. Достоверными считали различия при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

На хроматограмме выделенной суммы ФЛ выявлено наличие 4 пиков, которые имеют характерные для флавонолов и флавонов максимумы поглощения (230–255 нм, 325–355 нм). На хроматограмме суммы простых фенольных соединений обнаружено 15 пиков, из которых по характеру УФ-спектров 6 соединений отнесены к ФГ, 4 – к ФК, 2 – к эфирам ФК и 3 – к ФЛ. Обнаружение остаточных количеств ФЛ в данной фракции, на наш взгляд, обусловлено их гликозидной формой. Учитывая невозможность окончательного разделения ФЛ и ПФС, была получена и проанализирована методом ВЭЖХ объединенная фракция. При этом, по времени удерживания и характеру УФ-спектров в сравнении со СО идентифицированы ФЛ-рутин ( $\tau = 13,89$  мин,  $\lambda_{\max} = 202, 255, 355$  нм) и гиперозид ( $\tau = 15,31$  мин,  $\lambda_{\max} = 204, 256, 355$  нм); ФГ-салицин ( $\tau = 8,5$  мин;  $\lambda_{\max} = 212, 268$  нм) и тремулацин (23,78 мин) и 6 эфиров п-кумаровой, коричной и феруловой кислот.

На модели острого воспаления СФС, выделенная из листьев осины обыкновенной, проявила противовоспалительную активность на уровне 22–27% даже в минимальных дозах (7,5 мг/кг). В эксперименте по изучению влияния СФС на процесс хронического воспаления противовоспалительная активность подтвердилась, и при этом наибольший эффект проявился в отношении подавления процесса пролиферации. При использовании выделенной СФС сухая масса гранулемы снижалась на 24,8% ( $p < 0,01$ ). Полученный эффект превышал антифлогистическую активность кислоты ацетилсалициловой (100 мг/кг).

Таким образом, полученные данные указывают на целесообразность получения суммарного экстракционного препарата противовоспалительного действия, в основе которого лежит сумма фенольных соединений листьев осины обыкновенной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобанова И.Ю., Турецкова В.Ф. Изучение состава основных биологически активных веществ гидрофильной фракции листьев осины обыкновенной // Материалы научно-практической конференции, посвященной 35-летию фармацевтического факультета. Барнаул, 2010. С. 82-88.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
3. Турецкова В.Ф. Теоретическое и экспериментальное обоснование рационального использования коры и побегов облепихи крушиновидной и коры осины обыкновенной: Автореф. дис. ... д-ра. фарм. наук. Пермь, 2001. 49 с.

## PHENOLIC COMPOUNDS OF LEAVES OF POPULUS TREMULA L. AS THE BASIS FOR CREATION OF PREPARATION OF ANTI-INFLAMMATORY ACTION

**Summary.** As the result of conducted researches the isolation (the method of column chromatography) and the analysis (the method

of high-performance liquid chromatography) of the sums of phenolic compounds (flavonoids, phenolic glycosides and phenolic acids) from leaves of aspen ordinary (*Populus tremula* L.) have been carried out. Anti-inflammatory activity of the sum of the isolated substances has been proved in the experiments on animals with the models of an acute and chronic inflammation.

**Key words:** aspen ordinary (*Populus tremula* L.), leaves, phenolic compounds, anti-inflammatory activity.

УДК 615.322

Мальцева Е.М., Егорова Н.О., Егорова И.Н.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММАРНОГО СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ КРОВОХЛЕБКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Новосибирск, Россия;

ФГУ ЦАС «Кемеровский», г. Кемерово, Россия

**Резюме.** Проведено количественное определение флавоноидов в надземной части кровохлебки лекарственной методом дифференциальной спектрофотометрии. Метод основан на измерении оптической плотности продуктов реакции с хлоридом алюминия. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в траве кровохлебки в зависимости от фазы вегетации составило 0,285–1,258 %. Относительная ошибка предложенной методики – 1,71 и 1,94% соответственно.

**Ключевые слова:** спектрофотометрия, количественное определение, флавоноиды, трава кровохлебки лекарственной.

Кровохлебка лекарственная – *Sanguisorba officinalis* L. (Сем. Розоцветных – Rosaceae) широко применяется как в официальной, так и в народной медицине. В настоящее время официально только подземные органы растения. Хотя химический состав травы кровохлебки разнообразен и представлен углеводами, сапонинами, органическими кислотами, аскорбиновой кислотой и полифенольными соединениями. Среди этого комплекса особо выделяются флавоноиды как группа соединений, имеющая широкий спектр фармакологической активности [2, 3].

Цель настоящего исследования – количественное определение суммы флавоноидов в траве кровохлебки лекарственной с использованием метода дифференциальной спектрофотометрии.

Экспериментальная часть. Объектами исследования послужили образцы травы кровохлебки лекарственной, произрастающей на территории Кемеровской области, собранные в разные фазы вегетации. Анализ проводился в пяти параллельных опытах. Отбор проб и проведение анализа проводили в соответствии с требованиями ГФ XI. Статистическую обработку результатов проводили по общепринятой методике [1].

Методом хроматографии в тонком слое сорбента с использованием пластин «Sorbfil-ПТСХ-П-А-УФ» в системе этилацетат – уксусная кислота – вода (5:1:1) установили, что одним из основных компонентов суммы флавоноидов, присутствующих в траве кровохлебки, является рутин. На регистрирующем спектрофотометре «Genesys 6» (Германия) снимали спектры спиртовых извлечений из образцов сырья в диапазоне длин волн от 360 до 450 нм. Максимум поглощения окрашенного комплекса спиртового извлечения из травы кровохлебки с раствором алюминия хлорида наблюдался при длине волны  $410 \pm 2$  нм. Аналогичный максимум поглощения отмечен для комплекса ГСО рутин с алюминия хлоридом. Это дает возможность использовать длину волны 410 нм в качестве аналитической для кровохлебки лекарственной.

Методика количественного определения суммы флавоноидов в траве кровохлебки. Аналитическую пробу надземной части кровохлебки лекарственной измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 0,5 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл 70% спирта этилового. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 ч. После охлаждения содержимое колбы фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл, объем колбы доводили до метки 70% спиртом этиловым.

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 2 мл профильтрованного извлечения, добавляли 2 мл 1% раствора алюминия

хлорида в 95% спирте этиловом, 0,5 мл 33% раствора уксусной кислоты и доводили объем раствора 95% спиртом этиловым до метки. Для приготовления раствора сравнения в другую колбу вместимостью 25 мл помещают 2 мл фильтрата, 0,5 мл 33% раствора уксусной кислоты и доводят до метки 95% спиртом этиловым. Измерение оптической плотности проводили через 20 минут на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измерили оптическую плотность стандартного раствора рутина. Раствор сравнения – 95% спирт этиловый. Суммарное содержание флавоноидов в сухом сырье в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье вычисляли по формуле:

$$X = A_x \times m_0 \times 50 \times 100 / A_0 \times m_x \times (100 - W),$$

где  $A_x$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность стандартного раствора рутина;  $m_x$  – масса сырья, г;  $m_0$  – масса рутина, г;  $W$  – потеря в массе при высушивании сырья, %.

### Обсуждение результатов

Для проверки воспроизводимости методики проведено 5 независимых определений для каждого образца сырья. Результаты статистической обработки свидетельствуют о том, что ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95% не превышает 5%.

Наиболее высокое содержание суммы флавоноидов наблюдалось в образцах сырья кровохлебки лекарственной, собранной в фазе бутонизации, и составило  $1,258 \pm 1,92$  %. Относительная ошибка метода составила 1,71 и 1,94 % соответственно. Результаты представлены в таблице.

Таблица 1

Метрологическая характеристика методики количественного определения суммы флавоноидов в траве кровохлебки (P 95%, f 4)

Фазы вегетации	Статистические параметры						
	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	t(P,f)	$\Delta x$	$\Delta \bar{x}$	$\bar{E}$
начало вегетации	0,285	0,003	0,0017	2,78	0,0084	0,0045	$\pm 1,71$
бутонизация	1,258	0,015	0,0087	2,78	0,0418	0,0241	$\pm 1,92$
цветение	1,199	0,014	0,0083	2,78	0,0401	0,0231	$\pm 1,93$
плодоношение	0,833	0,010	0,0058	2,78	0,0280	0,0162	$\pm 1,94$

Таким образом, исследования показали, что наиболее высокое содержание суммы флавоноидов наблюдалось в траве кровохлебки, собранной в фазу бутонизации, и составило  $1,258 \pm 1,92$ %.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Вып. 2.- М.: «Медицина», 1990.- 398 с.
2. Минаева В.Г. Лекарственные растения Сибири / В.Г.Минаева.- Новосибирск: «Наука», 1997.- 368 с.
3. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Magnoliaceae-Limoniaceae.- Л.: «Наука», 1985.- 460 с.

Malceva E.M., Egorova N.O., Egorova I.N.  
**QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE  
SUM OF FLAVONOIDS IN THE HERB OF  
SANGUISORBA OFFICINALIS**

**Summary.** The quantitative determination of flavonoids in the

*Sanguisorba officinalis* herb has been studied according to the method of differential spectrophotometry. The method is based on the absorbance measurement of products of the reaction with aluminium chloride. It has been found that in terms of rutin the flavonoids value depends on the phase of vegetation, and amounted 0,285–1,258 %. The relative error of suggested method is 1,71 and 1,94%, respectively.

**Key words:** spectrophotometry, quantitative determination, flavonoids, herb *Sanguisorba officinalis*.

УДК 615.322.074

Марахова А.И., Федоровский Н.Н., Баурин П.В., Сорокина А.А.  
**РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ СУММЫ  
ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И ДУБИЛЬНЫХ (ОКИСЛЯЕМЫХ) ВЕЩЕСТВ  
В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия;  
Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского, г. Москва, Россия;

Московский государственный областной университет г. Москва, Россия

**Резюме.** В статье описаны проблемы анализа настоев из лекарственного растительного сырья по содержанию суммы органических кислот и дубильных (окисляемых) веществ согласно существующим методикам. Разработана методика потенциометрического титрования органических кислот и дубильных (окисляемых) веществ в настоях из лекарственного растительного сырья.

**Ключевые слова:** настои, лекарственные растения, потенциометрическое титрование, органические кислоты, дубильные (окисляемые) вещества.

Фармакопейные методы определения дубильных веществ и органических кислот [1], предполагающие использование индикаторов, имеют ряд недостатков, связанных как с чувствительностью глаза исследователя, так и с различием pH извлечений из растительного сырья, необходимостью разбавления экстрактов и т.д. Кроме того, если методика определения содержания дубильных веществ описана в общей фармакопейной статье, то параметр «содержание суммы органических кислот» заложен только в частной фармакопейной статье «Глюды шиповника». Методик анализа органических кислот и дубильных веществ в настоях нормативная документация не предусматривает.

В связи с тем, что недостатки, свойственные фармакопейным методам наиболее существенны при анализе водных извлечений [2], то целью работы стала разработка методик количественного определения суммы дубильных (окисляемых) веществ и органических кислот в настоях листьев мяты, шалфея, травы чабреца и душицы. Эти виды сырья были выбраны исходя из того, что они используются для приготовления настоев, но по содержанию гидрофильной фракции не стандартизируются. Определение водорастворимых веществ представляет особый интерес, так как именно они определяют фармакологические свойства настоев указанных видов сырья.

**Определение содержания суммы дубильных (окисляемых) веществ**  
В химический стакан отбирали 20 мл настоя, помещали платиновый и хлорсеребряный электроды и титровали 0,02 М раствором калия перманганата. Регистрировали значение ЭДС (В) после установления равновесия.

По полученным результатам строили кривые потенциометрического титрования ( $E_{ДС} = f(V(KMnO_4))$ ) и определяли эквивалентный объем. Результаты потенциометрического титрования представлены в таблице 1.

**Определение содержания органических кислот**

В мерный стакан с помощью пипетки отмеряли 50 мл настоя, опускали стеклянный и хлорсеребряный электроды и титровали 0,1 М раствора натрия гидроксида с помощью микробюретки. Фиксировали показания потенциометра и по полученным точкам строили кривые титрования для определения точки эквивалентности. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Полученные кривые титрования органических кислот имели вид классических кривых титрования слабой кислоты сильной щелочью и один скачок, что объясняется близкими константами кислотности. Кривые окислительно – восстановительного титрования также имели один скачок.

Для установления возможности использования потенциометрии как альтернативы фармакопейным методам необходимо было провести сравнение результатов, полученных новым и классическими методами. Однако, в связи с более низкими концентрациями дубильных веществ и органических кислот в настоях по сравнению с извлечениями, получаемыми для анализа сырья, фармакопейные методики модифицировали. Так, при анализе дубильных (окисляемых) веществ отбирали 50 мл настоя в кани-

скую колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 100 мл воды, далее следовали методике ГФ XI. Разбавление при анализе органических кислот проводили следующим образом: аликвоту настоя, равную 100 мл помещали в колбу вместимостью 250 мл, добавляли 100 мл воды дистиллированной, далее следовали методике ГФ XI. Сравнение полученных данных с использованием потенциометрии с фармакопейными методиками показывает сходимость результатов. Так, например, содержание дубильных веществ в настоях сырья мяты, душицы, шалфея и чабреца составило  $0,020 \pm 0,008\%$ ,  $0,085 \pm 0,005\%$ ,  $0,130 \pm 0,010\%$ ,  $0,150 \pm 0,007\%$ ; органических кислот –  $0,15 \pm 0,02\%$ ,  $0,17 \pm 0,03\%$ ,  $0,20 \pm 0,02\%$ ,  $0,14 \pm 0,02\%$  соответственно.

Таблица 1

Содержание суммы дубильных (окисляемых) веществ в пересчете на танин и органических кислот в пересчете на яблочную кислоту в настоях

Объекты исследования	Настой			
	листья мяты перечной	травы душицы	Листьев шалфея лекарственного	травы чабреца
Содержание суммы дубильных веществ, %	$0,022 \pm 0,003$	$0,076 \pm 0,002$	$0,110 \pm 0,004$	$0,140 \pm 0,004$
Содержание суммы органических кислот, %	$0,130 \pm 0,003$	$0,150 \pm 0,004$	$0,190 \pm 0,006$	$0,130 \pm 0,003$

**Выводы**

Разработаны методики потенциометрического титрования суммы органических кислот и дубильных (окисляемых) веществ в извлечениях из лекарственного растительного сырья и показана возможность их применения как альтернативных методикам ГФ [1, 2].

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лекарственные растения государственной фармакопеи /Под ред. И.А. Самылиной, В.А. Северцева.-М.: АНМИ, 2001. Марахова, А.И.
2. Применение физико-химических методов в анализе биологически активных веществ лекарственных растений /А.И. Марахова // Фармация.- 2009.-№3.-С.52-55.

Marakhova A.I., Fedorovsky N.N., Baurin P.V., Sorokina A.A.

**QUALITATIVE DETERMINATION OF  
TOTAL ORGANIC ACIDS AND OXYDABLE  
SUBSTANCES COMPOSITION OF  
EXTRACTIONS FROM HERBAL MATERIALS**

**Summary.** The paper presents the results of determination of the sum of organic acids and oxydable substances in medicinal plant's infusions by potentiometric titration. The ability of using potentiometric titration in herbal infusions analysis has been shown.

**Key words:** medicinal plants, organic acids, oxydable substances, infusions, potentiometric titration.

Непогодина Е.А., Березина Е.С., Чекрышкина Л.А.  
**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА НОВОГО БАВ НА ОСНОВЕ  
 ЭКСТРАКЦИОННОГО ТИТРОВАНИЯ**

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь, Россия

**Резюме:** разработана методика количественного определения нового БАВ на основе экстракционного титрования лаурилсульфатом натрия. Проведена валидация методики по показателям: линейность результатов, воспроизводимость и точность в аналитической области методики.

**Ключевые слова:** экстракционное титрование, новое БАВ, валидация.

Важнейшей задачей фармацевтического анализа является разработка и валидация методик, применяемых в контроле качества фармацевтической продукции. Процедура валидации аналитических методик позволяет оценить, насколько они соответствуют своему назначению, то есть гарантируют достоверные и точные результаты.

Целью данной работы являлась валидация метода количественного анализа синтезированного в ПГФА нового биологически активного вещества (БАВ) – N-2(2'-метилфенокси)-этилморфолина гидрохлорида, обладающего высокой гипотензивной активностью.

Метод количественного определения нового БАВ – экстракционное титрование лаурилсульфатом натрия (ЛСН), поскольку соединение является солью органического основания, имеет достаточно большую молекулярную массу и образует ассоциат, извлекающийся в органическую фазу. Для оценки пригодности предлагаемой методики проведена валидация по показателям: линейность результатов, воспроизводимость и точность в аналитической области методики [1].

Основными условиями, определяющими процесс титрования, являются рН водной фазы, соотношение водной и органической фаз, выбор индикатора [2]. При изучении влияния этих факторов установлено, что наиболее полная экстракция ассоциата происходит при рН 1,87–2,30, что соответствует 0,025 М раствору кислоты хлористоводородной, оптимальное соотношение водной и органической (хлороформа) фазы 1:1,5 и 1:2 соответственно, использование смеси индикаторов диметилового желтого и метиленового синего в объемном соотношении 3:1, а также основного красителя диметилового желтого позволяет наиболее четко зафиксировать точку эквивалентности.

Для валидационной оценки предложенной методики использовали выборки с нормальным распределением вариантов.

Для установления линейной зависимости провели статистическую обработку выборки, полученной в результате количественного анализа 7 лабораторных образцов на 7 уровнях концентрации. Установлено, что регрессия эквивалентного объема титранта от содержания вещества строго линейна. Решающим аргументом в пользу этого служит рассчитанное значение коэффициента линейной корреляции, составляющее 0,9999. Следовательно, рассматриваемая зависимость выражается уравнением прямой:  $y = 261,18x + 0,0181$ .

Оценку сходимости результатов осуществляли путем статистической обработки выборок, полученных в ходе количественного анали-

за исследуемого вещества на трех уровнях концентрации в пределах рекомендуемой аналитической области методики. Результаты сравнения дисперсий трех полученных выборок по Фишеру свидетельствуют о статистической однородности последних.

Оценку воспроизводимости методики осуществляли на основании результатов статистической обработки выборок, полученных при количественном определении исследуемого вещества. Данные титрования 3-х серий (при  $P=95\%$ ,  $n=7$ ,  $t(P,f)=2,36$ ) следующие:

1) серия 161207:

$\bar{X} = 99,59$ ;  $S = 0,113$ ;  $S\bar{X} = 0,043$ ;  $\Delta\bar{X} = 0,104$ ;  $\bar{E} = 0,0010\%$ ;

2) серия 150308:

$\bar{X} = 99,68$ ;  $S = 0,117$ ;  $S\bar{X} = 0,044$ ;  $\Delta\bar{X} = 0,108$ ;  $\bar{E} = 0,0011\%$ ;

3) серия 190408:

$\bar{X} = 99,71$ ;  $S = 0,115$ ;  $S\bar{X} = 0,043$ ;  $\Delta\bar{X} = 0,106$ ;  $\bar{E} = 0,0011\%$ .

Представленные результаты свидетельствуют о практически полной сходимости рассчитанного среднего содержания исследуемого вещества в субстанции (99,6%). Значение дисперсии, доверительного интервала и относительной погрешности результатов, отражают высокую воспроизводимость методики.

Преимущества методики: высокая чувствительность, возможность определения основного вещества в присутствии продуктов разложения, унификация анализа за счет использования методики при количественном определении субстанции и содержащих её лекарственных форм.

Разработанная методика может быть включена в проект ФСП на исследуемый БАВ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аладышева, Ж.И. Практические аспекты работ по валидации аналитических методик / Ж.И. Аладышева, В.В. Беляев, В.В. Береговых // Фармация. – 2008. – №7. – С. 9-14.

2. Чекрышкина, Л.А. Двухфазное титрование в фармацевтическом анализе. Теоретические основы и практическое применение: дисс. ... докт. фармацевт. наук / Л.А. Чекрышкина. – Москва, 1991. – 287 с.

*Nepegodina E.A., Beresina E.S., Chekryshkina L.A.*  
**QUANTITATIVE EVALUATION OF A NEW BAS  
 BASED ON THE EXTRACTION TITRATION**

**Summary.** The method of extraction titration of sodium lauryl sulfate of a new biologically active substance was developed. We carried out its validation by the next parameters: data linearity, reproducibility and accuracy in analytical area of this technique.

**Key words:** the extraction titration, new BAS, validation.

Пулина Н.А., Собин Ф.В., Краснова А.И.  
**ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
 5-АРИЛ-1-R-1Н-ПИРАЗОЛ-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Изучена противовоспалительная и гипогликемическая активность новых N-гетариламидов 5-арил-1-этоксикарбонилметил-1Н-пиразол-3-карбоновых кислот. Установлены некоторые закономерности влияния природы заместителей в гетероциклическом и арильном фрагменте на эффективность полученных соединений. Выявлены малотоксичные и активные соединения, сопоставимые по силе действия с препаратами сравнения.

**Ключевые слова:** 5-Арил-1-R-1Н-пиразол-3-карбоновые кислоты, противовоспалительная и гипогликемическая активность.

Известно, что N-гетариламиды 5-арил-3-пиразолкарбоновых кислот обладают слабой противовоспалительной и анальгетической активностью при низкой токсичности, при этом авторы отмечают снижение эффектов при сравнении их с данными исходных N-гетариламидов

4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот [1]. Однако их гипогликемическая активность не изучена. Для создания современных антидиабетических субстанций, обладающих сочетанным гипогликемическим и противовоспалительным действием, нами впервые введен новый фармакофорный фрагмент в структуру пиразола, для чего осуществлена направленная гетероциклизация N-гетариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот 1 под действием этилового эфира гидразинэтановой кислоты. Реакция приводит к образованию с высоким выходом N-гетариламидов 5-арил-1-этоксикарбонилметил-1Н-пиразол-3-карбоновых кислот (2). В качестве гетариламидного фрагмента введены: 2-(3-пиридил), 2-тиазолил, 2-(5-R-1,3,4-тиадиазолил), где R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Арильный фрагмент представлен C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, n-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> и p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. Структура новых производных 2 доказана методами ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H- и масс-спектропии, а также данными элементного анали-

за.

**Целью** работы является изучение противовоспалительной и гипогликемической активности новых производных 5-арил-1-*R*-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот (2) и установление связи их строения с действием.

#### Материалы и методы

Противовоспалительную активность полученных соединений изучали на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина белым крысам обоего пола массой 180–200 г. Соединения вводили перорально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за 1 час до введения флогогенного агента [2]. Препаратом сравнения служил диклофенак в дозе 10 мг/кг. Гипогликемическую активность изучали на модели аллоксанового диабета. Опыты выполнены на белых нелинейных крысах обоего пола. Экспериментальную гипергликемию моделировали внутрибрюшинным введением аллоксана тригидрат («Alfa Aesar») в дозе 170 мг/кг. Изучаемые соединения вводили перорально крысам с аллоксановым диабетом в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2% крахмального раствора. Концентрацию глюкозы в крови животных определяли глюкозооксидазным методом до введения исследуемых соединений, а также через 30 и 120 мин после него [3]. Полученные результаты подвергали статистической обработке с определением *t*-критерия Стьюдента при помощи статистических программ Windows XP (Excel). Различия считали достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При изучении связи «структура-противовоспалительная активность» в ряду соединений 2 установлено, что при увеличении алкильной цепи в 5 положении *N*-[2-(5-*R*-1,3,4-тиадиазолил)]амидов 2 происходит значительное повышение активности. Так, наибольший эффект на уровне диклофенака на 5 часе воспаления оказывает *N*-[2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)]амид 5-(4-хлорфенил)-1-этоксикарбонилметил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты. Нами выявлено существенное потенцирование противовоспалительного действия при сравнении производных 2 с исходными амидами 1 [4]. Чётко прослеживается вклад в усиление активности при введении электроноакцепторного заместителя (хлора) в пара-положение бензольного кольца у соединений 2. Нами обнаружено, что аналогичные закономерности выявляются и при изучении гипогликемической активности этих соединений. Химическое конструирование дополнительного гетероциклического фрагмента пиразола у исходных *N*-гетариламидов 1 привело к усилению сахароснижающего действия производных 2. Наиболее значимо это проявляется у *N*-(3-пиридил)амида 5-(4-хлорфенил)-1-этоксикарбонилметил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты, *N*-[2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)]амида и *N*-[2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил)]амида 5-фенил-1-этоксикарбонилметил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты. Введение атома хлора в арильный фрагмент амидов 2 приводит к некоторому усилению эффекта. Значимого влияния электро-

нодонорного заместителя в структуре изучаемых амидов 2 не выявлено. Наибольшую гипогликемическую активность показал *N*-[2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)]амид 5-фенил-1-этоксикарбонилметил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты, не уступающий метформину во все сроки проведения эксперимента.

Таким образом, выявлены два малотоксичных и высокоактивных соединения, сопоставимых по силе действия с препаратами сравнения. Установлены некоторые закономерности проявления фармакологических эффектов от химического строения соединений, которые могут быть использованы в целенаправленном синтезе биологически активных веществ в ряду производных *N*-гетариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 1103-00882).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Синтез и биологическая активность гетериламидов ароилпирогриадных и 5-ароилпиразол-3-карбоновых кислот / Ю.С. Андрейчиков, А.В. Милютин, И.В. Крылова, Р.Ф. Сараева, Е.В. Дормидонтова, Л.П. Дровосекова, Ф.Я. Назметдинов, В.Э. Колла // Хим.-фарм. журн.-1990.- Т.24, №7.- С. 33-35.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 41-54, 512-532, 695-704.
3. Волчегорский, И.А. Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете / И.А. Волчегорский, Л.М. Рассохина, И.Ю. Мирошниченко // Проблемы эндокринологии, 2008. - Т. 54, №5. - С. 43-50.
4. Синтез и биологическая активность солей гетероциклических аминов и гетериламидов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот / Н.А. Пулина, В.В. Залесов, В.В. Юшков, П.А. Мокин, Ф.В. Собин, Б.Я. Сыропяттов // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 2008. – №2. – С. 37-40.

### *Pulina N.A., Sobin F.V., Krasnova A.I.* **RESEARCHING BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF 5-ARYL-1-R-1H- PYRAZOL-3-CARBOXYLIC ACIDS**

**Summary.** The paper studies anti-inflammatory and hypoglycemic activity of new *N*-heterylamides of 5-aryl-1-ethoxycarbonylmethyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylic acids. Some regularities of the influence of the substituting group structure in heterocyclic and aryl fragment on the compounds activity were obtained. Low-toxic and active substances comparable in potency with the reference drug were identified.

**Key words:** 5-aryl-1-*R*-1*H*-pyrazol-3-carboxylic acids, anti-inflammatory and hypoglycemic activity.

УДК 615.322: 582.623.2

### *Рассыпнова С.С., Турецкова В.Ф., Лобанова И.Ю.* **ОБОСНОВАНИЕ ПРЯМОГО СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНОЛОКИСЛОТ КОРЫ ОСИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ**

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** УФ-спектр извлечений из коры осины обыкновенной на 40% спирте этиловом в основном формируется за счет фенолокислот, в том числе *p*-кумаровой и ее эфиров. Фенологликозиды и другие группы биологически активных веществ вносят минимальный вклад в формирование оптической плотности раствора, при длине волны 312 нм не могут значительно повлиять на результаты количественного определения фенолокислот методом прямой спектрофотометрии. УФ-спектры *p*-кумаровой кислоты и спиртовых извлечений из коры осины обыкновенной зависят от pH среды.

**Ключевые слова:** осина обыкновенная, кора, фенолокислоты, фенологликозиды.

Осина обыкновенная (*Populus tremula* L.) – двудомное растение, относящееся к семейству ивовых (*Salicaceae*), род тополь (*Populus*). Ранее стандартизация исходного сырья, сухого экстракта и таблеток «Экорсин», разработанных в совместных исследованиях кафедры фармацевтической технологии (АГМУ) и НИИ фармакологии РАМН (г. Томск), была проведена по двум группам фенольных соединений, таким как флавоноиды (в пересчете на кверцетин) и фенологликозиды

(в пересчете на салицин). В более поздние годы было выявлено наличие в коре осины обыкновенной не менее интересного класса биологически активных веществ (БАВ) – фенолокислот, среди которых преобладает *p*-кумаровая. Для определения фенолокислот был использован метод прямой спектрофотометрии, но при этом не было проведено экспериментальное и теоретическое обоснование возможности определения фенолокислот в присутствии преобладающей группы биологически активных веществ (БАВ) – фенологликозидов. Кроме того, не были проанализированы УФ спектры коры деревьев различного возраста и ветвей и их зависимость от степени ионизации фенилпропаноидов, к которым относится *p*-кумаровая кислота, не сопоставлены характеристики УФ-спектров сумм фенолокислот и фенологликозидов [1, 2].

Целью данной работы является хроматографическое и спектроскопическое обоснование методики количественного определения фенолокислот в коре осины обыкновенной методом прямой спектрофотометрии в присутствии фенологликозидов.

Объектами исследования служили 2 серии коры стволов «старого» дерева (более 15 лет), 2 серии коры стволов «молодого» дерева (до 10 лет) и 1 серия коры ветвей осины обыкновенной, заготовленные в раз-

личных районах Алтайского края в фазу покоя (2008 г.) и высушенные в естественных условиях.

Извлечения из коры осины получали с использованием спирта этилового 40%, который был выбран в качестве оптимального в предыдущих исследованиях кафедры [1], при соотношении сырья:экстрагент (4:50) в течение 3 часов. Необходимые значения pH=2 (4, 6, 8, 10) извлечений и растворов п-кумаровой кислоты достигались путем добавления концентрированной хлористоводородной кислоты. Разделение фенолокислот и фенологликозидов коры осины проводили методом рекстракции смесью диэтиловый эфир-этилацетат (1:1), с последующим удалением органических экстрагентов в «реэкстракте» и растворением остатка в спирте этиловом 40% [2].

УФ-спектры полученных извлечений «реэкстракта» и «рафинада», а также спектры п-кумаровой кислоты снимали на спектрофотометре Cary 50 в кювете с толщиной слоя 10 мм в автоматическом режиме в интервале длин волн от 200 до 500 нм.

Разделение методом ВЭЖХ было проведено на высокоэффективном жидкостном хроматографе Милихром А-02 (ЗАО Институт хроматографии «ЭкоНова», г. Новосибирск), с последующей компьютерной обработкой результатов исследования, используя программу «МультиХром» для «Windows». Хроматографическая колонка ProntoSIL 120-5-C18 AQ, 2,0 x 75мм. Подвижная фаза: А – 0,1% водный раствор трихлоруксусной кислоты (ТХУК); В – смесь ацетонитрила и 0,1% ТХУК (7:3) соответственно. Скорость подачи элюента 100 мкл/мин, объем пробы – 2 мкл, температура колонки 350°C; градиент 5–55% элюента В.

Детектирование веществ осуществляли в УФ области при длинах волн 254, 280, 320, 360 нм. Идентификацию входящих компонентов проводили по времени удерживания и УФ-спектрам, снятым в процессе хроматографирования, в сравнении со стандартными образцами свидетелей: п-кумаровая кислота (Merck-Schucharat) и салицин (Bio Chemika).

Исследования методом ВЭЖХ показали, что в очищенном извлечении «рафинаде» присутствует 4 фенологликозида, один из которых по времени удерживания и характеру УФ спектра идентифицирован как салицин (7,5 мин). В реэкстракте обнаружено 5 соединений с характерными для фенолокислот или их эфиров УФ-спектрами, одно из которых по времени удерживания (12,01 мин) идентифицирован как п-кумаровая кислота.

Спектроскопическим методом установлено, что УФ-спектр «реэкстракта» соответствует УФ-спектру п-кумаровой кислоты в интервале длин волн 250–400 нм и имеет ярко выраженный максимум при длине волны 312 нм. В УФ-спектре «рафинада» отмечается наличие максимума 278 нм, который близок к спектру фенологликозидов (268 нм). При сопоставлении величин оптической плотности «реэкстракта» и «рафинада» при длине волны 312 нм ( $1,324 \pm 0,0133$  и  $0,343 \pm 0,002$ ) и удельных показателей поглощения п-кумаровой кислоты и салицина ( $1219 \pm 17$  и  $37,60 \pm 3,95$ ) сделан вывод, что фенологликозиды и другие группы биологически активных веществ вносят минимальный вклад в формирование оптической плотности раствора и не могут значительно повлиять на результаты количественного определения фенолокислот методом прямой спектрофотометрии.

Анализ полученных УФ-спектров п-кумаровой кислоты показал, что они зависят от величины pH среды: при pH=2 имеется один ярко выраженный максимум при  $311 \pm 1$  нм и небольшая площадка в интервале длин волн 296–300 нм, при pH=4–6 отмечается наличие максимума при 307–308 нм, кроме того, появляется дополнительный макси-

мум при 298 нм. В щелочной среде при pH=8 наблюдался bathochromный сдвиг на 24 нм. При дальнейшем увеличении pH до 10 единиц, появлялись два выраженных максимума при 335 и 308 нм. В основе вышеизложенных изменений, на наш взгляд, лежит переход п-кумаровой кислоты из молекулярной формы (pH=2) в ионизированную форму (pH=4–6), затем в ионизированную двухосновную кислоту (pH=8) и дальнейшей деструкции соединения (pH=10).

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что характер УФ спектров спиртовых извлечений из коры осины обыкновенной («молодого» дерева или ветвей) зависит от величины pH: при значении данного показателя от 2 до 6 единиц имеются три максимума (289, 298 и 312 нм), среди которых более выражен максимум при длине волны  $312 \pm 1$  нм. В УФ спектре спиртовых извлечений из сырья «старого» дерева при pH от 2 до 6 единиц имеется максимум при 312 нм и две небольшие площадки в интервале длин волн 286–291 нм и 297–302 нм. В обоих случаях при увеличении значения pH до 8–10 единиц наблюдался bathochromный сдвиг на 25 нм, при этом присутствовал один выраженный максимум при 367 нм.

Таким образом, полученные данные подтверждают целесообразность определения суммы фенолокислот коры осины обыкновенной методом прямой спектрофотометрии, так как входящие оптические соединения вносят минимальный вклад в формирование оптической плотности при данной длине волны. Общим максимумом поглощения п-кумаровой кислоты и извлечений из коры осины обыкновенной является максимум 312 нм (при pH=2), который может быть использован в качестве аналитической длины волны при определении суммы фенолокислот.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Талыкова Н.М. Фармакотехнологическое исследование коры коры осины обыкновенной. : Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пермь, 1996. 18 с.
2. Турецкова В.Ф. Теоретическое и экспериментальное обоснование рационального использования коры и побегов облепихи крушиновидной и коры осины обыкновенной: Автореф. дис. ... д-ра. фарм. наук. Пермь, 2001. 49 с.

### *Rassypnova S.S., Turetskova V.F., Lobanova I.Yu.* **SUBSTANTIATION OF DIRECT SPECTROPHOTOMETRY DETERMINATION OF PHENOLIC ACID OF POPULUS TREMULA L.**

**Summary.** UV-spectrum of extracts from bark of aspen ordinary (*Populus tremula L.*) on 40% ethyl alcohol is formed generally due to the phenolic acids, including p-coumaric acid and its esters. The phenolic glycosides and other groups of biologically active substances make a minimum contribution to the formation of optical density of the solution at the wave length 312 nm, and cannot considerably affect the results of the quantitative determination of phenolic acid by the method of direct spectrophotometry. UV-spectra of p-coumaric acid and ethanolic extracts from bark of aspen ordinary (*Populus tremula L.*) depend on pH of medium.

**Key words:** aspen ordinary (*Populus tremula L.*), bark, phenolic acids, phenolic glycosides.

УДК 615.451.1:615.252.349.7

### *Седова А.Б., Липатникова И.А.* **ЭКСТРАКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОГО СБОРА «ФАРМИТИН»**

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Разработаны экстракционные препараты на основе противодиабетического сбора «Фармитин». Установлены оптимальные параметры для получения сложной настойки методом ускоренной дробной мацерации и жидкого стандартизованного экстракта методом ускоренной реперколяции: концентрация экстрагента спирта этилового – 50%, степень измельчения сырья – 2 мм, соотношение сырья:экстрагент (1:5 – для настойки, 1:10 – для жидкого экстракта).

**Ключевые слова:** противодиабетический сбор, сложная настойка, жидкий экстракт стандартизованный.

В традиционной медицине многих стран накоплен большой опыт по лечению сахарного диабета второго типа лекарственными растениями и многокомпонентными сборами на их основе. В сборах про-

исходит потенцирование фармакологических свойств отдельных ингредиентов, а также ослабление побочного эффекта некоторых растений. Наиболее оптимальными считаются сборы, содержащие 3–5 растений, направленных не только на лечение основного заболевания, но и на коррекцию осложнений. Номенклатура применяемых сборов достаточно велика, однако проводятся научные исследования, связанные с внедрением в медицинскую практику новых сборов и экстракционных лекарственных форм на их основе [3, 4].

На кафедре фармакогнозии ПГФА был разработан противодиабетический сбор «Фармитин», в состав которого входят створки плодов фасоли обыкновенной, или побеги черники обыкновенной, брусники обыкновенной, корни лопуха [2, 3].

**Целью** нашего исследования явились разработка состава и техно-

логии экстракционных препаратов на основе противодиабетического сбора «Фармитин» – сложной настойки и жидкого стандартизованного экстракта с целью изготовления из него в аптечных условиях водного извлечения, а также их стандартизация.

Экспериментальная часть. Для получения сложной настойки использовали метод ускоренной дробной мацерации, часто применяемый для получения настоек на отечественных фармацевтических предприятиях [1]. Исследованы оптимальные параметры экстракции: концентрация экстрагента спирта этилового (50% и 70%), размер частиц лекарственного растительного сырья (2 мм и 5 мм) и соотношение между сырьем и экстрагентом (1:5 и 1:10).

Для получения жидкого стандартизованного экстракта в соотношении 1:2 использовали метод ускоренной реперколяции в батарее из 3 перколяторов с равной загрузкой сырья [1]. Исследованы оптимальные параметры экстракции: концентрация экстрагента спирта этилового (50, 40 и 30%), размер частиц лекарственного растительного сырья (2 мм) и соотношение между сырьем и экстрагентом (1:2).

При проведении качественного анализа экстракционных препаратов использовали общепринятые реакции и методы бумажной хроматографии. В результате проведенных качественных реакций обнаружены флавоноиды, кумарины, дубильные вещества и сапонины. По данным хроматографического анализа было обнаружено не менее 45 веществ фенольной природы как в настойках, так и в экстрактах. Вещества, имеющие темно-коричневую и желтую окраску и изменяющие её до интенсивно-желтой или желто-зеленой в парах аммиака и при обработке 1% раствором алюминия хлорида, были отнесены нами к эфлавоноидам, вещества с голубой флюоресценцией в УФ-свете, приобретающие при обработке хромогенными реактивами ярко-голубую, бело-голубую и ярко-зеленую – к изофлавоноидам, не менее 4 веществ – к оксикоричным кислотам.

Оценку качества экстракционных препаратов проводили по содержанию флавоноидов, процентное содержание которых определяли методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на рутин-стандарт. Данные количественного определения флавоноидов в сложной настойке приведены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание суммы флавоноидов в сложной настойке

№ образца	Соотношение сырьё-экстрагент	Степень измельчения, мм	Концентрация этанола, %	Содержание флавоноидов, %
1	1:5	2	50	0,284±0,006
2	1:5	5	50	0,201±0,006
3	1:5	2	70	0,263±0,006
4	1:5	5	70	0,136±0,007
5	1:10	2	50	0,236±0,006
6	1:10	5	50	0,143±0,006
7	1:10	2	70	0,154±0,006
8	1:10	5	70	0,086±0,006

УДК 615.322:615.07(571.15)

Талькова Н.М.

## ИЗУЧЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГОРЦА ПТИЧЬЕГО ТРАВЫ

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Приведены результаты изучения фенольных соединений горца птичьего травы. Показано наличие дубильных веществ, флавоноидов и фенолокислот. Присутствие рутина, кверцетина и феруловой кислоты подтверждено в сравнении с достоверными образцами. Установлено количественное содержание исследуемых БАВ в сырье.

**Ключевые слова:** горец птичий, трава, дубильные вещества, флавоноиды, фенолокислоты.

Углубленное изучение химического состава растений приводит к созданию высокоэффективных лекарственных средств и открывает новые источники получения биологически активных веществ (БАВ). Особый интерес в этом плане представляет горца птичьего трава (*Polygoni avicularis* herb., сем. гречишные Polygonaceae), рекомендуемая ГФ XI издания для использования в качестве мочегонного средства. В народной медицине водный настой горца птичьего травы применяют при почечнокаменной и желчнокаменной болезнях, как кровоостанавливающее при маточных и кишечных кровотечениях, а также, как антимикробное, противовоспалительное, легкое слабительное, тонизирующее и общеукрепляющее средство [2].

Как следует из данных, приведенных в таблице, наибольшее содержание суммы флавоноидов отмечается в сложной настойке, изготовленной в соотношении 1:5 при использовании в качестве экстрагента спирта этилового в концентрации 50% и степени измельчения лекарственного растительного сырья 2 мм.

Содержание суммы флавоноидов наибольшее в жидком экстракте, полученном при использовании в качестве экстрагента 50% спирта этилового, и составляет 0,552±0,003%.

### Выводы

1. Установлены оптимальные параметры для получения сложной настойки методом ускоренной дробной мацерации и жидкого стандартизованного экстракта методом ускоренной реперколяции: концентрация экстрагента спирта этилового – 50%, степень измельчения сырья – 2 мм, соотношение сырьё-экстрагент (1:5 – для настойки, 1:10 – для жидкого экстракта).

2. В результате проведенных качественных реакций в экстракционных препаратах обнаружены флавоноиды, кумарины, дубильные вещества и сапонины.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Минина, С.А. Химия и технология фитопрепаратов. Учебное пособие для вузов / С.А. Минина, И.Е. Каухова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 560 с.
2. Олешко, Г.И. Разработка сахароснижающего средства на основе сбора «Фармитин» / Г.И. Олешко, А.Б. Седова // Человек и лекарство: Тез. докл. VII Рос. нац. конгр., Москва, 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С.531, 618.
3. Седова, А.Б. Лекарственные растения в лечении сахарного диабета / А.Б. Седова, Е.В. Зорина. – Пермь, 2006. – 227 с.
4. Смолянский, Б.Л. Лечение сахарного диабета / Б.Л. Смолянский, В.Г. Лифляндский. – СПб.: Нева, 2004. – 364 с.

*Sedova A.B., Lipatnikova I.A.*

## EXTRACTION DRUGS BASED ON ANTIDIABETIC COLLECTION «FARMITIN»

**Summary.** Extraction drugs based on the antidiabetic collection «Farmitin» are developed. The optimal parameters to get complex tincture by the accelerated fractional maceration and liquid standardized extract by accelerated reprecipitation are established: concentration of extractant of ethyl alcohol – 50%, degree of crushing of raw materials – 2 mm, the ratio of raw material-extractant (1:5 – for tincture, 1:10 – for liquid extract).

**Key words:** antidiabetic collection, complex tincture, liquid standardized extract.

**Цель настоящей работы** – изучение фенольных соединений горца птичьего травы, произрастающей на Алтае.

Объектом исследования служили 5 серий сырья, заготовленного в фазу цветения в различных районах Алтайского края и высушенного в естественных условиях.

Влажность горца птичьего травы и содержание в ней дубильных веществ определяли по методикам, изложенным в ГФ XI издания общих статьях «Определение влажности лекарственного растительного сырья» и «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье» [1]. Повторность опыта в данных экспериментах и во всех последующих равнялась пяти. Результаты анализа показали, что влажность изучаемого вида сырья составляет 3,76–5,05%, а содержание дубильных веществ в траве колеблется в пределах 6,21–8,82%. Обнаружение дубильных веществ в горца птичьего траве проводили с помощью качественных реакций: желатина раствором 1%, свинца ацетата основного раствора 10% в присутствии уксусной кислоты раствора 10%, железоммонийных квасцов раствора 1%. Данные анализа свидетельствуют, что во всех объектах исследования содержатся конденсированные дубильные вещества.

Присутствие флавоноидов в исследуемом виде сырья подтверждали с помощью качественных реакций: цианидиновой пробы, реактивом Вильсона, свинца ацетата основным раствором 2%, железа хлорида раствором спиртовым 0,5%, алюминия хлорида раствором спиртовым 2%, натрия гидроксида раствором спиртовым 1%, аммония гидроксида раствором 10%. Полученные аналитические сигналы говорят о наличии флавоноидов во всех сериях горца птичьего травы.

Хроматографическое разделение флавоноидов осуществляли на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» (1020) в системе растворителей н-бутанол-уксусная кислота-вода (5:1:4). После того, как фронт растворителя достигал края пластинки, хроматограмму вынимали, сушили и просматривали в УФ-свете до и после обработки алюминия хлорида раствором спиртовым 2%. Результаты исследования показали, что во всех сериях сырья содержится по 6 флавоноидов, два из которых идентичны по величине Rf и цвету флуоресценции рабочим стандартным образцам рутин и кверцетин.

Одним из важнейших показателей, характеризующих состав БАВ в препаратах растительного происхождения, является характер УФ-спектров. С целью его установления и для подтверждения наличия флавоноидов в извлечениях горца птичьего травы были сняты два типа спектров:

- 1 тип – это прямые спектры спиртовых извлечений горца птичьего травы;

- 2 тип – это спектры спиртовых извлечений горца птичьего травы с алюминия хлоридом раствором спиртовым 2%.

УФ-спектры снимали на спектрофотометре марки Cary-50 в интервале длин волн от 230 до 500 нм. Полученные данные свидетельствуют, что в спектрах спиртовых извлечений горца птичьего травы наблюдаются максимумы поглощения при длинах волн 267+2 нм и 352+2 нм, что говорит о наличии в сырье флавоноидов группы флавонов и флавонолов. После добавления алюминия хлорида спиртового раствора 2% к извлечению горца птичьего травы наблюдаются bathochrome и гиперхромные сдвиги и появляется максимум поглощения при длине волны 408+2 нм. Поглощение в данной области характерно для хелатов гликозидов кверцетина, в частности, авикулярина.

Количественное определение флавоноидов в траве горца птичьего проводили по методике ГФ XI издания, общей статьи «Трава горца птичьего». Результаты исследования свидетельствуют, что содержание флавоноидов в сырье колеблется в пределах от 0,98 до 1,61%.

Обнаружение фенолокислот в исследуемом виде сырья проводили с помощью свежеприготовленного диазореактива. При этом наблю-

дали оранжевое окрашивание, что свидетельствует о наличии данных БАВ во всех сериях сырья. Для более детального изучения фенолокислот горца птичьего травы проводили их гидролиз с использованием серной кислоты спиртового раствора 10% и последующую реэкстракцию смесью этилацетат:диэтиловый эфир 1:1. Полученные реэкстракты анализировали методом ТСХ, на пластинке «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» (1020) в системе н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:2). После того, как фронт растворителя достигал края пластинки, хроматограмму вынимали, сушили и просматривали в УФ-свете до и после обработки парами аммиака, а также после обработки серной кислоты спиртовым раствором 4% (105°C, 3–5 мин.), фиксировали величину Rf. Полученные данные свидетельствуют, что во всех образцах горца птичьего травы присутствует три фенолокислоты, одна из которых по величине Rf и цвету пятна идентифицирована как феруловая по сравнению с РСО.

Таким образом, проведенные исследования подтвердили наличие фенольных соединений: дубильных веществ, флавоноидов и фенолокислот. Присутствие рутин, кверцетин и феруловой кислоты доказано хроматографически в сравнении с достоверными образцами. Установлено количественное содержание исследуемых БАВ в сырье.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР: Вып.1. Общие методы анализа / МЗ СССР. 11-е изд. доп. М.: Медицина. 1987. С.285-287.
2. Замятина Н.Г. Лекарственные растения. Энциклопедия природы России. М.: АБФ. 1998. 496 с.

*Talykova N.M.*

## STUDYING OF PHENOLIC COMPOUNDS OF BENOT GRASS HERBS

**Summary.** The Results studying phenolic compounds of benot grass herbs are presented. The Presence of tannins, flavonoids and phenolic acids has been shown. The Presence of rutin, quercetin and ferulic acid has been confirmed in comparison with authentic samples. The quantitative content of BAS in raw materials has been established.

**Key words:** the benot grass (*Polygonum aviculare* L.), herb (herba), tannins, flavonoids, phenolic acids.

УДК 582.912.46:547.965

## Тяпова Е.А., Таланов А.А. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ПЛОДОВ ЧЕРНИКИ И ГОЛУБИКИ

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль, Россия

**Резюме.** При сравнительном анализе плодов черники и голубики определено 19 аминокислот, из которых содержание незаменимых моноаминомонокарбоновых, заменимых моноаминодикарбоновых, диаминомонокарбоновых и гетероциклических кислот больше в плодах черники, а заменимых моноаминомонокарбоновых и незаменимых диаминомонокарбоновых кислот – в плодах голубики.

**Ключевые слова:** аминокислоты, черника, голубика, плоды.

Плоды черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.) и голубики болотной (*Vaccinium uliginosum* L.) употребляют свежими и в переработанном виде в питании и в медицине [1–4]. Они оказывают общеукрепляющее действие, стимулируют обменные процессы и продлевают жизнь. В последние годы установлено, что под влиянием экстракта черники в мозге не только снижался уровень гистамина, но и активизировалась серотонинергическая система и увеличивалась мощность ГАМК-ергической системы по отношению к системе ВАК[3]. В этом аспекте голубика не изучалась. В известной мере вызывает определенный интерес сравнительное изучение аминокислотного состава плодов черники и голубики. Тем более, что данные об их аминокислотах нами не обнаружены. Аминокислоты участвуют во многих жизненных процессах. Они оказывают специфические фармакологические эффекты. Ряд из них является незаменимыми.

**Цель исследования** – провести сравнительное изучение аминокислот плодов черники и голубики.

Вначале качественный состав аминокислот плодов черники и голубики проанализировали восходящей хроматографией на бумаге Filtrak FN-4 (Германия) с использованием стандартных образцов аминокислот. В результате исследований выявили разнообразный набор

анализируемых соединений в плодах обоих растений, но не наблюдали четкого их разделения, поэтому были невозможны суждения о достоверности содержания отдельных из них. С учетом изложенного количественное определение аминокислот провели на аминокислотном анализаторе Hitachi (Япония) модели 835 на стальной колонке (0,26x15 см), заполненной катионообменной смолой марки 2619 (Hitachi Custom Ion-Exchange Resin).

Количественная оценка содержания аминокислот велась автоматически с измерением площади пиков идентифицированного компонента. Расчет каждого из них проводили в наномолях в аликвоте, непосредственно использованной для анализа, и в дальнейшем пересчитывали на мг в г сухого порошка.

Результаты определений отражены в таблице 1.

Качественный состав аминокислот плодов черники и голубики одинаковый. Всего обнаружено 19 веществ, из которых 11 заменимых, представленных моноаминомонокарбоновыми (аланин, глицин, серин, тирозин, цистеин), моноаминодикарбоновыми (аспарагиновая и глутаминовая), диаминомонокарбоновыми (аргинин), гетероциклическими (гистидин, оксипролин, пролин) кислотами, и 8 незаменимых, в ряду которых моноаминомонокарбоновые (валин, изолейцин, лейцин, метионин, треонин, фенилаланин) и диаминомонокарбоновые (лизин, оксализин) кислоты. Выявленные кислоты можно расположить в следующие ряды: плоды голубики – Glu > Arg > Asp > Leu > Gly > Ser > Ala > Val > Pro > Phe > Lys > Thr > Tyr > Ile > His > Met > Cys = Oh-Lys > Oh-Pro; плоды черники – Glu > Asp > Arg > Leu > Gly > Val > Ala > Pro > Ser > Phe > Ile > Thr > Oh-Pro > His > Lys > Met > Tyr > Oh-Lys > Cys. Общая сумма как заменимых, так и незаменимых кислот плодов черники выше, чем голубики.

Из анализа сумм отдельных групп аминокислот следует, что сумма заменимых моноаминокарбоновых и незаменимых диаминокарбоновых кислот плодов голубики несколько больше, чем черники, что обусловлено в первом случае более значительным содержанием серина, тирозина и цистеина, а во втором – лизина и оксализина. Наоборот, сумма заменимых моноаминодикарбоновых (аспарагиновой и глутаминовой), диаминомонокарбоновых, гетероциклических (гистидина, пролина, окси-пролина) и незаменимых моноаминомонокарбоновых кислот, в частности валина, изолейцина, лейцина метионина, треонина, фенилаланина, плодов черники больше, чем голубики.

Таблица 1

Аминокислоты плодов черники и голубики, мг в г сухого порошка

Аминокислота	Голубика	Черника	Аминокислота	Голубика	Черника
Заменимые			Незаменимые		
Моноаминомонокарбоновые			Моноаминомонокарбоновые		
Аланин	2,20	2,55	Валин	1,90	2,77
Глицин	2,50	2,99	Изолейцин	1,20	1,96
Серин	2,30	2,18	Лейцин	2,80	3,82
Тирозин	1,30	0,75	Метионин	0,70	0,88
Цистеин	0,40	0,07	Треонин	1,50	1,80
Сумма	8,70	8,54	Фенилаланин	1,8	2,09
Моноаминодикарбоновые			Сумма	9,90	13,32
Аспарагиновая	3,40	5,02	Диаминомонокарбоновые		
Глутаминовая	6,60	8,37	Лизин	1,70	0,99
Сумма	10,00	13,39	Оксализин	0,40	0,10
Диаминомонокарбоновые			Сумма	2,10	1,09
Аргинин	3,80	3,87	Сумма кислот		
Гетероциклические			Заменимых	25,20	30,27
Гистидин	0,80	1,01	Незаменимых	12,00	14,11
Оксипролин	0,10	1,07	Общая	37,20	44,38
Пролин	1,80	2,39			
Сумма	2,70	4,47			

Таким образом, возможно, отмеченные различия в накоплении аминокислот в известной мере обуславливают особенности применения плодов черники и голубики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лечебные свойства пищевых растений / Под общей редакцией Т. Л. Кисилевой. – М., 2007. - 539 с.
2. Липкан, Г. Н. Применение плодово-ягодных растений в медицине / Г. Н. Липкан. - Киев: Здоровья, 1988. - 152 с.
3. Марсов, Н. Г. Фитохимическое изучение и биологическая активность брусники, клюквы и черники: автореф. дис.... канд. фармац. наук / Н. Г. Марсов. - Пермь, 2006. - 23 с.
4. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Раоноиасеae – Thymelaeaceae / Отв. ред. П. Д. Соколов. - Л.: Наука, 1986. - 336 с.

Турова Е.А., Таланов А.А.

## THE COMPARATIVE STUDY OF VACCINIUM MYRTILLUS AND VACCINIUM ULIGINOSUM FRUIT AMINO ACID COMPOSITION

**Summary.** By the comparative analysis of *Vaccinium myrtillus* and *Vaccinium uliginosum* fruits 19 amino acids were determined, among which the content of non contiguous monoaminomonocarboxylic, contiguous monoaminodicarboxylic, diaminomonocarboxylic and heterocyclic acids was higher in *V. myrtillus* fruits and the amount of contiguous monoaminomonocarboxylic and noncontiguous diaminomonocarboxylic acids – in *V. uliginosum* fruits.

**Key words:** amino acids, *Vaccinium myrtillus*, *Vaccinium uliginosum*, fruits.

УДК 615.334.078

Федоровский Н.Н., Баурин П.В., Марахова А.И.

## ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОВ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРАКЦИИ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского, г. Москва, Россия;

Московский государственный областной университет, г. Москва, Россия;

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

**Резюме.** В статье приведены экспериментальные данные по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на рутин в водных экстрактах цветков бессмертника, полученных различными способами. Применялась экстракция с помощью ультразвука, наложения электрического поля, нагревания. Наиболее эффективным способом оказалось наложение электрического поля.

**Ключевые слова:** лекарственные растения, экстракция, ультразвук, электрическое поле, флавоноиды.

В настоящее время известно большое количество различных способов повышения эффективности экстракции. Однако, несмотря на бурное развитие современных технологий, направленных на оптимизацию процессов извлечения биологически активных веществ из растительного сырья, многие вопросы остаются открытыми [1]. Так, например, значительное число лекарственного растительного сырья применяется в виде водных извлечений, а публикаций, посвященных проблеме увеличения перехода БАВ в воду довольно мало. Однако настои и отвары являются наиболее физиологичными лекарственными формами для организма человека.

Большинство лекарственных растений, применяемых в виде настоев и отваров, содержат флавоноиды. Эти соединения представляют особый интерес в связи с разнообразным физиологическим действием и невысокой растворимостью в воде [2].

В связи с вышесказанным, целью настоящей работы стала разработка новых способов повышения экстракции флавоноидов из лекарственного растительного сырья в воду на примере цветков бессмер-

тника.

1. *Методика определения суммы флавоноидов в настое цветков бессмертника.* Точную навеску сырья массой около 10 г помещали в инфундирку, добавили 100 мл воды комнатной температуры, кипятили на водяной бане 15 минут. Затем настоем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через бумажный фильтр, доводили объем настоя дистиллированной водой до 100 мл в мерной колбе.

1 мл настоя помещали в колбу вместимостью 25 мл, добавляли 2 мл 2% спиртового раствора алюминия хлорида, 2 капли уксусной кислоты, доводили объем раствора до метки спиртом этиловым. Раствор сравнения состоял из 1 мл настоя, 2 капель кислоты уксусной, 2 мл спирта этилового, спирта этилового до 25 мл. Спустя 15 минут снимали абсорбционный спектр. Оптимальное время протекания реакции комплексообразования подбиралось экспериментально.

2. *Методика определения суммы флавоноидов в экстракте цветков бессмертника, полученном при воздействии ультразвука при комнатной температуре.* Точную навеску сырья массой около 1 г помещали в мерный стакан вместимостью 200 мл, добавляли предварительно 50 мл воды. Стакан помещали в УЗ-ванну, заполненную водой. Время экстракции составляло 20 минут. В процессе экстракции проводили мониторинг температуры (среднее значение – 30°C.)

Комплекс флавоноидов с алюминия хлоридом получали аналогично методике 1, но аликвота извлечения составляла 5 мл.

Методика определения суммы флавоноидов в экстракте цветков бессмертника, полученном при воздействии ультразвука при температуре 0–4°C.

Точную навеску сырья массой около 1 г помещали в мерный стакан вместимостью 200 мл, добавляли 50 мл воды, предварительно охлажденной до 0°C. Стакан помещали в ультразвуковую ванну, заполненную водой, дробленным льдом и снегом. Во время экстракции проводился мониторинг температуры, при повышении температуры добавляли новые порции льда и снега. Время экстракции составляло 20 минут. Затем извлечение фильтровали через бумажный фильтр.

Комплекс флавоноидов с алюминия хлоридом получали аналогично методике 1, но алиquota извлечения составляла 2 мл.

3. Методика определения суммы флавоноидов экстракта цветков бессмертника, полученного с помощью воздействия внешнего электрического поля.

Точную навеску сырья массой около 1 г, зажатую между электродами, помещали в химический стакан вместимостью 300 мл, заливали 250 мл воды дистиллированной. К внешним контактам электродов подводили напряжение от генератора, напряжение 5 В, частота 105 Гц. Раствор перемешивался магнитной мешалкой.

Комплекс флавоноидов с алюминия хлоридом получали аналогично методике 1, но алиquota извлечения составляла 10 мл.

Параллельно снимали спектр поглощения комплекса спиртового раствора рутина с алюминия хлоридом. Для этого точную навеску стандартного образца рутина массой около 0,025 г, в пересчете на сухое вещество, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 85 мл 70% спирта этилового и нагревали на водяной бане до полного растворения. Затем охлаждали, доводили объем раствора до метки спиртом этиловым и перемешивали.

1 мл раствора рутина помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 2 мл 2% раствора алюминия хлорида в 70% спирте этиловом. Объем раствора доводили 95% спиртом этиловым до метки. Через 30 минут снимали спектр поглощения. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 1 мл рутина, доведенный 95% спиртом этиловым до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Данные по содержанию флавоноидов в экстрактах цветков бессмертника, полученных различными способами, представлены в табл.1.

	Экстракт			
	настой	с использованием ультразвука при 300С	с использованием ультразвука при 40С	с применением электрического поля
Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %	0,435±0,007	0,468±0,009	0,279±0,01	2,790±0,030

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Потанина О.Г., Самылина И.А. К вопросу совершенствования стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм из него // Материалы V Международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». - СПб., 2001. - С. 357-360.

1. Куркин В. А. и др. Перспективы использования растительного сырья, содержащего флавоноиды в качестве антимикробных и противовоспалительных средств // Тезисы докладов 2-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 1995. – С.238.

## Fedorovsky N.N., Baurin P.V., Marakhova A.I. NEW METHODS OF INTENSIFICATION OF EXTRACTION PROCESSES FROM MEDICINAL PLANTS

**Summary.** The paper presents the results of extraction substances from medicinal plants with hot water, ultra sound and electric field. The most effective extraction of flavonoids happens while electric field is used.

**Key words:** medicinal plants, extraction, ultra sound, electric field, flavonoids.

615.43:582.63

## Федосеева Л.М., Дали Балтах Башар ИЗУЧЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ ФЕРУЛЫ ХЕРМОНСКОЙ КОРНЕЙ

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** В ферулы хермонской корнях химическими реакциями, методом БХ и ВЭЖХ идентифицированы апигенин и п-гидроксibenзойная кислота.

**Ключевые слова:** Апигенин, п-гидроксibenзойная кислота, Ферула хермонская.

Ферула хермонская (*Ferula hermonis* Boiss.) семейство зонтичные (Ariaceae) – многолетнее травянистое растение, произрастающее в горных районах Сирии и Ливана. Корни используется в качестве антимикробного, противовоспалительного средства, обладает антиоксидантной активностью, применяется для нормализации тонуса нервной системы, как спазмолитическое средство действует на гладкомышечную мускулатуру желудочно-кишечного тракта. Терапевтический эффект проявляется за счет комплекса БАС, в составе которого содержатся флавоноиды [2, 3].

**Цель данной работы** является разделение и идентификация флавоноидов ферулы хермонской корней.

Для исследований использовали ферулы хермонской корни, собранные сразу после таяния снега в Сирии у подножья горы Хермон в 2009–2010 гг. Определение флавоноидов ЛРС проводили качественными химическими реакциями, с помощью бумажной хроматографии и ВЭЖХ.

Флавоноиды из сырья извлекали спиртом этиловым 70% при нагревании с обратным холодильником в течение 30 мин.

Проводили химические реакции по общепринятой методике [1]. В результате установлено, что в ферулы хермонской корнях содержатся следующие группы флавоноидов: флавонолы, флавоны, флавононы, флавононолы, 5-оксифлавоны, 5-оксифлавонолы, катехины и изофлавоноиды.

Для разделения и идентификации флавоноидов использовали хроматографию на бумаге Filtrat восходящим способом в системах растворителей: бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5; 4:1:2); кислота уксусная 15%; этилацетат – пропанол – вода (5:3:3). Лучшее разделение флавоноидов произошло в системе: этилацетат – пропанол – вода (5:3:3).

После обработки хромогенными реактивами на хроматограмме обнаружены три пятна со значением Rf=0,08; 0,81; 0,88. Пятно Rf=0,08 красного цвета после обработки раствором ванилина в соляной кислоте 1% предположительно является катехином (табл. 1).

Таблица 1  
Результаты разделения и идентификации флавоноидов ферулы хермонской корней методом бумажной хроматографии

УФ-флуоресценция	УФ-флуоресценция после обработки раствором алюминия хлорида 5%	УФ-флуоресценция после обработки раствором калия 10%	УФ-флуоресценция после обработки раствором ванилина в соляной кислоте (конц.)	значение Rf
-	-	бесцветная, переходящая в желтоватую	красная	0,08 ±
желтая	желтая	желтая	-	0,81 ±
голубая	желтая	желтая	-	0,88 ±

Далее пятна элюировали спиртом этиловым 70% и проводили ВЭЖХ на жидкостном хроматографе «Миличром А-02» (производства «ЭкоНова», г. Новосибирск) с хроматографической колонкой «ProntoSIL 120-5C18 AQ», 2,0x75 мм. В качестве подвижной фазы (элюента) использовали 0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты (ТФУ) – элюент А и 100% ацетонитрил соответственно – элюент Б. Градиентное соотношение элюентов А и Б определяли опытным путем, добиваясь оптимального разделения и симметричности пиков всех веществ на хроматограммах. Объем анализируемой пробы составлял 2 мкл, скорость подачи элюента – 100 мкл/мин, температура колонки – 35°C. Детекцию проводили при длинах волн 220, 254, 268, 300, 324 и 360 нм. Идентификацию компонентов проводили по временам удерживания и электронным спектрам поглощения в сравнении со стандартными образцами.

В результате ВЭЖХ исследования элюента пятна со значением Rf=0,88 обнаружено 2 пика. Далее снимали спектры поглощения веществ каждого пика и сравнивали конфигурацию и максимумы поглощения с данными стандартных образцов. В результате проведенных исследований идентифицированы:

– апигенин (время удерживания 24,2 мин, λmax – 195, 268, 335 нм);

– п-гидроксibenзойная кислота (время удерживания 10,2 мин, λmax – 194, 257 нм).

Таким образом, по результатам проведения качественных реакций, БХ и ВЭЖХ обнаружены в феруле хермонской корнях идентифицировали апигенин и п-гидроксibenзойную кислоту.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гринкевич Н.И., Сафронича Л.Н. Химический анализ лекарственных растений / М.: Высшая школа, 1983. 176 с.
2. Mouterde P. Nouvelle flore du Liban et de la Syria. Tom 2./ Dar-El Mashreq, Beyrouth, 1970. P. 639-640.
3. Tohme` . G., Tohme` . H. A thousand and one flowers of Lebanon / Publications de l`Universite` Libanaise, 2002. P. 177.

615.43:585.63

## Fedoseeva L.M., Daly Baltah Bashar INVESTIGATION OF FLAVONOIDS OF FERULA HERMONIS ROOTS

**Summary.** Identification of apigenin and p-hydroxybenzoic acid in the root of ferula hermonis by chemical reaction, methods PC and HPLC  
**Key words:** Apigenin, p-hydroxybenzoic, Ferula hermonis

Федосеева Л.М., Кирьякова В.О.

### ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ КРАПИВЫ КОНОПЛЕВОЙ ТРАВЫ

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Общепринятыми методами установлены анатомические и диагностические признаки крапивы коноплевой травы и листа.

**Ключевые слова:** микропрепараты, *Urtica canabina* L.

Крапива коноплевая (*Urtica canabina* L.) – травянистое растение с прямостоячим, четырехгранным, ребристым стеблем, покрыто жгучими волосками. Листья крупные, глубоко пальчаторазделенные, зубчатые, с длинными черешками. Плод – орешек [1].

В народной медицине крапиву коноплевою используют как кровоостанавливающее, противоглистное, лактогенное, мочегонное и противохлорадное средство, при ревматизме [2].

Однако крапива коноплевая не нашла применения в научной медицине в силу недостаточной изученности. Значительные сырьевые запасы достояны для её промышленной переработки.

Целью данного исследования явилось установление анатомо – диагностических признаков крапивы коноплевой травы и листа.

Объектом исследования является крапива коноплевая трава и лист, заготовленные в Алтайском крае в окрестностях Барнаула в июне – июле 2010 года, высушенные воздушно – теневой сушкой.

Изучение анатомического строения проводили по методике ГФ XI, с использованием микроскопов (биолам и микромед, с увеличением окуляра 10х, объективов 4х, 10х, 40х), лупы (10х), стереомикроскопа ИБС-9 (28х). Фотографирование объектов проводили фотоаппаратом «Сапоп».

При рассмотрении листа с поверхности видно, что верхний эпидермис состоит из клеток со слегка извилистым контуром. Клетки нижнего эпидермиса с тонкими, сильно извилистыми стенками, над жилками клетки продолговатой формы пристенные. Устьица овальные анисомитного типа расположены на нижней стороне листа. На верхней и нижней стороне листа видны многочисленные цистолиты. Волоски трёх типов: жгучие, ретортовидные и головчатые. Жгучие волоски расположены в основном по крупным жилкам нижнего эпидермиса. Ретортовидные волоски – по всей поверхности с обеих сторон листа, а также по жилкам и по краю листовой пластинки. Головчатые волоски находятся на нижнем эпидермисе и по жилкам. В основании листа по главной жилке встречаются ретортовидные волоски, цепочки друзами оксалата кальция.

Покровная ткань стебля представлена эпидермой. Под ней находится угловатая

колленхима, особенно она выражена в ребрах стебля. Ниже расположены волокна механической ткани, далее – флоэма и камбий. Ксилема образует участки в виде треугольников, обращенных основанием к камбию, а вершиной к центру стебля. Участки ксилемы находятся по два и приурочены к ребрам стебля, иногда между участками ксилемы камбий откладывает новые проводящие элементы. Между ретортовидными проводящей ткани – слоистая паренхима, которая имеет клетки с тонкими и толстыми (слабо лигнифицированными) стенками.

Таким образом, в результате исследований установлены анатомические признаки крапивы коноплевой травы: стебель имеет вторичное строение; верхний эпидермис состоит из слабоизвилистых клеток, нижний эпидермис из сильноизвилистых клеток. Устьица аномитного типа, расположенные на нижней стороне листа. В клетках эпидермиса встречаются цистолиты в виде продолговато – округлых образований с зернистой структурой и небольшим пятном в центре – ножкой. Волоски с обеих сторон листа, трех типов: ретортовидные, жгучие и головчатые. Ретортовидные волоски одноклеточные, имеют расширенное основание и выпянутую заостренную верхушку. Жгучие волоски состоят из многоклеточного основания и крупной конечной клетки, которая оканчивается легко обламывающейся головкой. Головчатые волоски мелкие на одноклеточной ножке. В крупных жилках расположены клетки с мелкими друзами оксалата кальция, образующими характерные цепочки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / А.И. Толмачев, А.И. Шретер и др. – М: ГУТК, 1983. – С. 104 – 105.
2. Телятьев, В.В. Полезные растения Центральной Сибири / В.В. Телятьев. – Иркутск: Восточно – Сибирское книжное издательство, 1985. – С. 79 – 80.

## Fedoseeva L.M., Kiryakova V.O. STUDYING OF THE ANATOMIC STRUCTURE HERBS OF URTICA CANABINA

**Summary.** The standard techniques establish anatomic and diagnostic signs herb and leave of *Urtica canabina*.

**Key words:** micropreparations, *Urtica canabina* L.

УДК 615.322 (571.1):582.998.2

Ханина М.Г., Никулич В.В., Иванова В.В., Ханина М.А., Родин А.П.

### АМИНОКИСЛОТЫ *AGRIMONIA PILOSA* LEDEB., *ARCTIUM TOMENTOSUM* MILL

ГОУ ВПО Новосибирский государственный университет Минздравсоцразвития, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** В надземной части *Agrimonia pilosa*, собранной в фазу цветения, и сухом экстракте, полученном из нее, обнаружено 15 аминокислот, из которых 8 являются незаменимыми для человека. В листьях, сухом экстракте из листьев и корнях *Arctium tomentosum* обнаружено 11 аминокислот, из которых 5 являются незаменимыми. Установлено, что сумма аминокислот в надземной части и в сухом экстракте *A.pilosa* составляет 1,04% и 2,28% соответственно; в корнях и листьях *A.tomentosum* – 0,97% и 2,25% соответственно.

**Ключевые слова:** *Agrimonia pilosa*, *Arctium tomentosum*, аминокислоты.

В современной медицине для лечения и профилактики многих заболеваний широко используются лекарственные средства, содержащие аминокислоты [2]. Установлено, что большинство аминокислот обладает широким спектром биологической активности: исходные вещества для синтеза антигенов, гормонов, ферментов (лизин, треонин, фенилаланин, тирозин, аспарагин, глутамин, глицин, серин, аргинин), участие в метаболизме сахаров и органических кислот (аланин), снижение уровня холестерина в

крови (метионин, триптофан, лизин, аргинин), выведение тяжелых металлов из организма (метионин, цистеин), рост и восстановление тканей (гистидин, изолейцин, лейцин, глицин, серин, пролин), источники энергии на клеточном уровне (валин, лейцин, изолейцин, глутамин). Серосодержащие аминокислоты (метионин, цистеин) являются донорами серы, которая предотвращает нарушения формирования волос, кожи и ногтей. Они также играют важную роль в создании вторичной структуры белков за счет образования дисульфидных мостиков [1]. Источниками аминокислот могут служить лекарственные растения. В этом плане представляют интерес *A.pilosa* (репейничек волосистый) и *A.tomentosum* (лопух войлочный), широко распространенные на территории Сибири и обладающие значительными сырьевыми запасами.

Целью нашего исследования было определить качественный состав и количественное содержание аминокислот в сырьевых частях р. волосистого, л. войлочного и в их сухих экстрактах.

Объекты и методы исследования. Исследовали надземную часть р. волосистого (фаза цветения), листья (вполне развитые), корни (фаза веге-

тации) л.войлочного, собранные в Новосибирской области (2010 г), сухие экстракты из надземной части р.волосистого и листьев л.войлочного.

Извлечения из сырьевой части растений получали методом дробной мацерации при нагревании на водяной бане при кипении экстрагента (вода очищенная, спирт этиловый различной концентрации). При удалении экстрагента из суммарного извлечения при щадящем температурном режиме (не более 400С) получили сухие экстракты. Компонентный состав аминокислот анализировали методами одномерной и двумерной бумажной (Fn 6) и тонкослойной (Silufol, Sorbfil) хроматографии с использованием систем: БУВ 4:1:2, бутанол – диэтиловый эфир – уксусная кислота – вода (9:6:3:1). Идентификацию веществ проводили по величинам R<sub>f</sub>, окраске пятен в видимом свете при обработке хроматограмм 0,2% спиртовым раствором нингидрина в сравнении с достоверными образцами аминокислот. Количественное содержание суммы аминокислот определяли спектрофотометрически (на СФ-56) по продуктам их реакции с 0,2% спиртовым раствором нингидрина в пересчете на основную аминокислоту, что подтверждалось совпадением их УФ-спектров [3].

#### Результаты

Сухие экстракты из надземной части р.волосистого и листьев л.войлочного - кристаллические порошки зелено-бурого цвета, с травяным запахом, горького вкуса, растворимые в воде. Хроматографическое исследование извлечений из надземной части р.волосистого, листьев и корней л.войлочного и их экстрактов выявило 15 и 13 аминокислот в р.волосистом и в л.войлочном соответственно. Извлечения из надземной части р.волосистого, полученные разными экстрагентами, и сухой экстракт по компонентному составу аминокислот не различаются, отличия наблюдаются лишь в соотношении компонентов, что определяется визуально на хроматограммах. Такая же тенденция наблюдается в извлечениях из корней, листьев л.войлочного и сухого экстракта из листьев.

В р.волосистом были идентифицированы незаменимые аминокислоты: валин, гистидин, лейцин, метионин, треонин, изо-лейцин, фенилаланин, триптофан и аминокислоты, которые синтезируются в печени человека: аланин, серин, пролин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, цистеин, глутамин. В л.войлочном незаменимые аминокислоты: валин, лейцин, триптофан, треонин, лизин и аминокислоты, синтезируемые в организме человека: пролин, цистеин, глутамин, серин, орнитин, аспарагиновая кислота.

Содержание аминокислот в надземной части и сухом экстракте

р.волосистого определяли в пересчете на гистидин, в листьях л.войлочного – на триптофан, в корнях л.войлочного – на валин.

Установлено, что сумма аминокислот в надземной части и в сухом экстракте р.волосистого составляет 1,04% и 2,28% соответственно; в корнях и листьях л.войлочного – 0,97% и 1,36% соответственно.

#### Выводы

В надземной части р.волосистого, собранной в фазу цветения обнаружено 15 аминокислот, из которых 8 являются незаменимыми для человека. В л.войлочном обнаружено 11 аминокислот, из которых 5 являются незаменимыми.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Грин Н. Биология: В 3-х Т. / Н. Грин, У. Стаут, Д. Тейлор: Пер. с англ. Е.Р. Наумовой, М.С. Морозовой, О.В. Протасовой. – М.: Мир, 1996. – Т. 1. – 368 с.

2. Производные природных аминокислот в роли радиопротекторов / С.А. Ка-зарян, К.П. Григорян, С.Н. Айрапетян и др. // Хим.-фарм. журн. – 1995. – Т. 29, № 7. – С. 11–15.

3. Симонян А.В., Саламатов А.А., Покровская Ю.С., Аванесян А.А. Использование нингидриновой реакции для количественного определения α-аминокислот в различных объектах: Методические рекомендации. – Волгоград, 2007.-106с.

*Khanina, M.G., Nikulich V.V., Ivanova V.V., Khanina M.A., Rodin A.P.*

### AMINO ACIDS AGRIMONIA PILOSA LEDEB., ARCTIUM TOMENTOSUM MILL

**Summary.** In the overground parts of *Agrimonia pilosa*, collected in the flowering phase and the dry extract obtained from it was found 15 amino acids, of which 8 are indispensable for human beings. In leaves, dry extract from leaves and roots of *Arctium tomentosum* found 11 amino acids, 5 of which are irreplaceable. It was established that the amount of amino acids in aerial parts and dry extract *A.pilosa* is 1.04% and 2.28%, respectively, in horses and leaves *A.tomentosum* - 0,97% and 2,25% respectively.

**Key words:** *Agrimonia pilosa*, *Arctium tomentosum*, amino acids.

УДК 615.014

*Шкроботько П.Ю., Панченко С.В., Попов Д.М., Фурса Н.С.*

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЕДАТИВНО АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СЫРЬЕ И ПРЕПАРАТАХ VALERIANA OFFICINALIS L.s.l. ФЛОРЫ УКРАИНЫ

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина;  
НИИФ Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова, г. Москва, Россия;  
Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль, Россия

**Резюме.** Содержание седативно активных веществ в официальном сырье валерианы, заготовленном в 11 областях Украины, в известной мере зависело от его географического места произрастания, фазы развития и видовой принадлежности в цикле *Valeriana officinalis* L.s.l.

**Ключевые слова:** *Valeriana officinalis* L.s.l., УФ-спектрофотометрия, седативно активные вещества.

Количество видов рода *Valeriana* L. во флоре Украины неясно [2]. Одна из причин - неразрешенность таксономического статуса валерианы лекарственной (*V. officinalis* L.s.l.) – сложного видового цикла, произрастающего на громадной территории Евразии, в том числе в Украине. По данным Ю. Н. Горбунова [1], в Украине растут следующие 6 видов этого цикла: в. лекарственная в узком смысле (*V. officinalis* L.s.str.), в. волжская (*V. wolgensis* Kazak.), в. холмовая (*V. collina* Wallr.), в. бузинолистная (*V. sambucifolia* Mikan fil.), в. Гроссгейма (*V. grossheimii* Worosch.), в. сомнительная (*V. dubia* Bunge).

**Цель исследования** – провести спектрофотометрическое определение седативно активных веществ в официальном сырье и препаратах из него валерианы лекарственной флоры Украины.

Для исследований мы использовали образцы подземных органов, заготовленных в 11 (восточных, западных, центральных, северных и южных) областях Украины. При количественном определении сложных эфиров БАВ, в том числе карбоновых кислот, (в пересчете на валереновую кислоту) и валепотриатов (в пересчете на валтраг) оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Cary 50 Scan UV-Visible Spectrophotometer (США) в первом случае при 512 нм, во втором – 595 нм. Содержание сложных эфиров в дикорастущих образцах находилось в пределах 1,29–7,69 %, в культивируемых – 2,41–5,80%; валепотриатов – 0,28–1,56 %. Меньше всего сложных эфиров определено в закарпатском образце (*V. sambucifolia* Mikan fil.), наиболее высокое – из Киевской области (*V. officinalis* L.s.str.), значительно меньше – из окр. г. Запорожье, Донецкой, Николаевской, Одесской областей (*V. collina* Wallr.) и Крыма (*V. grossheimii* Worosch.). Выявлено, что содержание сложных эфиров БАВ в отдельных образцах фасованного сырья (2,65–4,83%) и

фильтр-пакетах (2,79–3,94%) валерианы, реализуемых в аптеках, в настойках (0,20–0,85%) и таблетках (0,17–0,52%) валерианы разных производителей различное. Больше всего валепотриатов определено в отдельных запорожских, кировоградских и житомирских образцах.

Таким образом, при количественном определении седативно активных веществ в образцах валерианы, собранных в различных областях Украины, обнаружено, что их содержание в значительной мере зависело от мест географического произрастания, фазы развития и видовой принадлежности анализируемого образца в цикле *Valeriana officinalis* L.s.l.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунов, Ю. Н. Валерианы флоры России и сопредельных государств / Ю. Н. Горбунов. - М.: Наука, 2002.- 208 с.

2. Катина, З. Ф. Рід Валеріана – *Valeriana* L. / З. Ф. Катина // Флора УРСР.- Київ: АН України, 1961.- Т. 10.- С. 314 – 330.

### *Shkrobotko P.Ju., Panchenko S.V., Popov D.M., Fursa N.S.* DETERMINATION OF SEDATIVELY ACTIVE COMPOUNDS IN THE RAW MATERIAL AND PREPARATIONS OF VALERIANA OFFICINALIS OF THE FLORA OF UKRAINE

**Summary.** The amount of sedatively active compounds in official *Valeriana* raw material stored up in 10 regions of Ukraine fairly depended on the geographic origin, phase of vegetation and species affiliation in the cycle *Valeriana officinalis* L.s.l.

**Key words:** *Valeriana officinalis* L.s.l., UV spectrophotometry, sedatively active compounds.

Воробьева В.М.

**ТЕХНОЛОГИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СУХОГО ДРЕНИРУЮЩЕГО СОРБЕНТА «РАНЕСОРБ»**

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** На основании современных требований и проведенных технологических исследований составлена технологическая схема производства и установлены нормы качества на сухой дренирующий сорбент «Ранесорб».

**Ключевые слова:** сорбент «Ранесорб», технология, показатели качества.

Производные целлюлозы обладают биосовместимостью с тканями организма, отвечают современным требованиям к средствам для терапии ран и ожогов по сорбционным, транспортным, защитным, технологическим свойствам, и, следовательно, являются перспективными полимерами для расширения ассортимента средств аппликационно-сорбционной терапии [1].

**Цель работы** – разработка технологической схемы и показателей качества экспериментального сухого дренирующего сорбента «Ранесорб» на основе полимера Аквасорб А-380 [3].

Принимая во внимание, что средства для нанесения на поврежденную поверхность должны быть стерильными, на первом этапе исследований осуществлялся выбор режима стерилизации сорбента воздушным методом. Стерилизацию проводили сухим горячим воздухом в воздушных стерилизаторах при температуре 160, 180 или 200°C. В ходе исследования было установлено, что стерилизация при 180 и 200°C приводит к разрушению структуры полимера, поэтому выбран температурный режим 160°C с экспозицией 60 минут.

На следующем этапе исследований разработана технологическая схема производства сухого дренирующего сорбента «Ранесорб», которая может быть реализована на фармацевтических предприятиях, оснащенных по правилам и прошедших процедуру аттестации в соответствии со стандартами GMP. Такие технологические операции, как подготовка производственных помещений, санитарная обработка оборудования, фильтрация технологического воздуха, санитарная подготовка технологической одежды, подготовка персонала к работе осуществляются в соответствии с ГОСТ 52249-2009 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» и объединены в стадию «ВР.1. Санитарная подготовка производства».

На стадии «ВР.2. Подготовка тары» флаконы из дрома и резиновые пробки моют с применением дезинфицирующих средств, сушат и стерилизуют по общепринятым схемам.

Стадия ТП.3. Изготовление лекарственного препарата является определяющим в процессе производства сухого дренирующего сорбента «Ранесорб» и заключается в следующем: полимер фасуют по 5,0 в стерильные флаконы из дрома и стерилизуют воздушным методом при температуре 160°C в течение 60 минут, закрыв горлышко флакона стерильным ватным тампоном. После охлаждения в асептических условиях из флаконов извлекают ватные тампоны и укупоривают стерильными резиновыми пробками. Флаконы обкатывают алюминиевыми колпачками, оформляют соответствующей этикеткой и направляют на анализ и на склад в зону карантинного хранения до выдачи отделом контроля качества паспорта серии на готовый продукт.

На основании результатов анализа были установлены показатели качества сухого дренирующего сорбента «Ранесорб» (табл.1).

Таким образом, на основании современных требований и проведенных технологических исследований составлена технологическая схема производства и установлены нормы качества, которые будут использованы для создания проекта нормативной документации на сухой дренирующий сорбент «Ранесорб».

Таблица 1

Показатели качества сухого дренирующего сорбента «Ранесорб», гранулы

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Гранулы округлой правильной формы, кремового или желтоватого цвета, без запаха, без вкуса.

Показатели	Методы	Нормы
Подлинность	ИК-спектр	ИК-спектр в диске калия бромида в области 4000-400 см <sup>-1</sup> по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра [2].
Размер гранул	ГФ XI, вып. 2, С. 139. Ситовой анализ	Размер гранул должен быть 0,2-1,0 мм. Должны соответствовать ГФ XI, вып. 2, с. 139.
Потеря в массе при высушивании	ГФ XI, вып. 1, С. 285.	Влажность не должна превышать 5,0 %.
Плотность	ГФ XII, ч. 1, С 38, ОФС 42-0037-07 Плотность, метод 2 с заменой воды дистиллированной на гексан (плотность 6600 г/см <sup>3</sup> )	1,52±0,258 г/см <sup>3</sup>
Абсорбционная способность	по метилцеллюлозы раствору 1,7%	4,5±1,15 г/г
	по метиленовому синему раствору 0,15%	322,1 0,01 мг/г
Микробиологическая чистота	ГФ XII, ч.1, С. 150 ОФС 42-0066-07, Микробиологический	Категория 1. Препарат должен быть стерилен

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Адамян, А.А., Добыш С.В., Втюрин Б.В. Современные перевязочные средства для местного лечения ран. ЭИ: Новые лекарственные препараты. М., 2005. № 8.С. 61-79.
2. Воробьева В.М., Уколова О.А., Крафт Л.А. Исследования по разработке экспериментального сухого дренирующего сорбента «Ранесорб». Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб.науч.тр. Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2009. Вып. 64. С. 142-144.
3. АКВАСОРБ™. URL:<http://www.efcell.ru/private/efcell-ru/prices/aquasorb.pdf> (версия документа от 13.03.2011).

Vorobyova V.M.

**TECHNOLOGY AND SPECIFICATIONS FOR QUALITY OF “RANESORB” INVESTIGATIONAL SOLID DRAINER SORBENT**

**Summary.** In compliance with good manufacturing practice (GMP) and following a science of technological investigations, a scheme for the methods of manufacture was constricted and standard specifications for the quality of “Ranesorb” solid drainer sorbent have been established.

**Key words:** “Ranesorb” sorbent, methods of manufacture, specifications for quality.

*Воробьева В.М., Кудрикова Л.Е., Макарова О.Г.*  
**ВАЛИДАЦИЯ ВЭЖХ-МЕТОДИКИ АНАЛИЗА СОСТАВА ДЛЯ ТЕРАПИИ  
 ОЖОГОВ ПИЩЕВОДА В ФАЗУ ВОСПАЛЕНИЯ**

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул, Россия

**Резюме.** Проведена валидация ВЭЖХ-методики качественного и количественного анализа метронидазола, лидокаина гидрохлорида, преднизолона, входящих в состав № 1 для местной терапии ожогов пищевода. Установлены параметры пригодности хроматографической системы, специфичности, линейности, правильности, прецизионности и воспроизводимости разработанной методики.

**Ключевые слова:** составы для терапии ожогов пищевода, ВЭЖХ, количественное определение, валидация.

Сотрудниками кафедр фармацевтической технологии и детской хирургии АГМУ запатентованы составы для местной терапии химических ожогов пищевода [2]. Состав №1 предназначен для применения в фазу воспаления, состав №2 – на этапе развития грануляций. Состав №1 содержит метронидазола 0,75; лидокаина гидрохлорида 0,1; преднизолона 0,05; регенкура 4,0; ароматизатора, идентичного натуральному 0,5; натрия сахарината 0,24; воды очищенной до 100,0.

**Цель работы** – валидация методики качественного и количественного анализа состава №1 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Исследования проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе МилюХром А-02 (ЗАО Институт хроматографии «ЭкоНова», г. Новосибирск), с УФ-детектором, колонкой 2×7,5 мм и сорбентом ProntoSIL-120-5-C18 (размер частиц 5 мкм), результаты исследования обрабатывали с использованием программы «МультиХром» для «Windows».

#### Методика

Около 2,5 г состава №1 (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл. Обрабатывают смесью ацетонитрил-ТФУ 1%-вода в соотношении (4:1:5), тщательно перемешивают в течение 5 минут, доводят объем до метки полученным раствором. Центрифугируют в течение 10 минут и фильтруют через бумажный фильтр. Полученный фильтрат вводят в колонку хроматографа как анализируемую пробу. В качестве элюента А используют трифторуксусной кислоты раствор 0,1%, в качестве элюента Б – ацетонитрил 100%, градиент от 10 до 80%, при скорости потока подвижной фазы 100 мкл/мин, температуре колонки 35°C, объем пробы 2 мкл. Детектирование проводят в УФ-области при длинах волн 230, 240, 254, 300 нм. Продолжительность анализа 12 мин.

Пики определяемых веществ были хорошо разделены между собой и хорошо отделены от пиков плацебо и пиков из растворителя образца. Показатели валидации [1] ВЭЖХ-методики количественного определения лекарственных веществ, входящих в состав для терапии ожогов пищевода в фазу воспаления, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели валидационной оценки ВЭЖХ-методики

Критерии валидации	Лекарственные вещества			Рекомендуемые значения
	Метронидазол	Лидокаина гидрохлорид	Преднизолон	
Специфичность методики				
Отклонение времени удерживания от стандарта, %	0,28	-0,13	-0,41	не более 2%
Пригодность хроматографической системы				
Коэффициент асимметрии пика, T	1,57	0,90	1,02	T ≤ 2,0
Коэффициент разделения пиков, Rs	5,02	8,64	4,95	Rs > 2,0
Эффективность хроматографической колонки т.т., N	1927	17210	27346	N ≥ 1000
Критерий воспроизводимости площадей пиков (n=6), RSD %	1,20	0,24	1,16	RSD ≤ 2,0

Критерии валидации	Лекарственные вещества			Рекомендуемые значения
	Метронидазол	Лидокаина гидрохлорид	Преднизолон	
Линейность методики				
Диапазон концентраций, %	0,375-1,125	0,05-0,15	0,025-0,075	50-150 % от содержания в составе
Уравнение регрессии	y = 5,53297 • x	y = 8,70678 • x	y = 3,61005 • x	y = ax + b
Коэффициент корреляции	0,9999	0,9999	0,9999	0,990
Правильность методики				
Открываемость R, %	98,95-100,93%	99,25-101,33%	98,20-101,26%	98-102%
Прецизионность методики				
$\bar{X}$ , мг/100,0 (n=6)	751,709	101,225	50,090	
RSD, %	0,42	1,46	1,61	≤ 2,0%
Воспроизводимость методики				
$\bar{X}_1$ , мг/100,0 (n=6)	750,60	100,94	49,96	
$\bar{X}_2$ , мг/100,0 (n=6)	750,92	100,63	50,45	
$\bar{X}_3$ , мг/100,0 (n=6)	749,85	99,78	49,92	
RSD, %	0,33	1,58	1,18	≤ 2,0%

Из данных табл. 1 следует, что полученные показатели валидационной оценки методики не превышают рекомендуемых значений, выбранные условия хроматографирования позволяют определять подлинность и количественное содержание лекарственных веществ, входящих в экспериментальный состав для терапии ожогов пищевода, методом ВЭЖХ. Полученные результаты включены в Методические рекомендации по изготовлению и контролю качества составов для местной терапии ожогов пищевода на основе регенкура.

#### ЛИТЕРАТУРА

- ГОСТ ИСО 5725-3-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. М.: Госстандарт, 2002. URL: <http://www.docload.ru/Basesdoc/11/11260/index.htm> (дата обращения: 04.05.2011).
- Патент 2286781 РФ Способ лечения химических ожогов пищевода у детей / В.А. Кожевников [и др.]. 2006. Бюл. № 31.С.8.

*Vorobyova V.M., Kudrikova L.E., Makarova O.G.*  
**VALIDATION OF HPLC TECHNIQUE IN  
 ASSAYING FORMULATIONS  
 FOR ESOPHAGEAL BURN THERAPY  
 IN INFLAMMATORY PHASE**

**Summary.** Validation of HPLC technique for qualitative and quantitative assaying of metronidazole, lidocaine hydrochloride and prednisolone constituting the № 1 formulation for local therapy of esophageal burns has been conducted. Parameters of HPLC applicability and of specificity, linearity, correctness, precision and reproducibility of the technique have been determined.

**Key words:** formulations for esophageal burns therapy, HPLC, quantification, validation.

Иванова Н.А., Разепина Я.А., Самбулова А.А., Баранова А.А., Селянинов А.А.,  
Вихарева Е.В., Сульдин А.В.

## ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОРМИРОВАННОЙ ЦЕЛЕВОЙ ФУНКЦИИ

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия, Росздравица, г. Пермь, Россия

ГОУ ВПО Пермский государственный технический университет, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Работа посвящена разработке оптимального состава мягких желатиновых капсул с гидрофильным наполнителем. Из 8 разработанных композиций с использованием нормированной целевой функции выбран состав №4.

**Ключевые слова:** капсулы, гидрофильный наполнитель, оптимальный состав.

В настоящее время актуальной технологической задачей является получение мягких желатиновых капсул с гидрофильным наполнителем, например, водными растворами лекарственных и биологически активных веществ, пелоидами (лечебными грязями) и др. В связи с частичной миграцией гидрофильных компонентов в оболочку и наоборот [2], необходимы исследования по разработке оптимального состава желатиновой массы и наполнителя, обеспечивающего соответствие капсул требованиям нормативной документации.

Цель настоящего исследования – произвести выбор оптимального из разработанных составов мягких желатиновых капсул с гидрофильным наполнителем с использованием нормированной целевой функции.

Для изготовления капсул [2] использовали желатиновую массу четырех составов, различающихся наименованием и количеством пластификаторов – сорбитола и глицерина, а также наполнитель двух составов (полиэтиленгликоль, глицерин, вода). Всего исследовали 8 комбинаций оболочки и наполнителя. Выбор оптимального состава полученных капсул после определения показателей их качества (отклонение от средней массы, распадаемость, равновесная влажность и др.) проводили с использованием нормированной целевой функции. Показатели качества капсул при этом становились факторами. Наиболее значимые из них:

1. Равновесная влажность после естественной сушки. Пределы влажности  $16\% \leq \varphi_0 \leq 40\%$ , где  $\varphi_0$  – желательный показатель, равный 20%.

2. Термическая устойчивость при хранении. Пределы устойчивости  $5 \text{ сут} \leq t_0^{\text{хран}} \leq 16 \text{ сут}$ , где  $t_0^{\text{хран}}$  – желательный показатель, равный 16 сут.

3. Распадаемость капсул в воде. Пределы распадаемости  $15 \text{ мин} \leq t_0^{\text{расп}} \leq 25 \text{ мин}$ , где  $t_0^{\text{расп}}$  – желательный показатель, равный 15 мин.

Оптимальным составом капсул считали тот, у которого значения наиболее значимых факторов, влияющих на качество капсул, были как можно ближе к желаемым. Это означало в нашем случае, что  $\varphi \rightarrow \varphi_0$ ,  $t_{\text{хран}} \rightarrow t_0^{\text{хран}}$ ,  $t_{\text{расп}} \rightarrow t_0^{\text{расп}}$ .

Для объединения стремления всех факторов к желаемым ввели целевую функцию

$$J = J(\varphi, t^{\text{хран}}, t^{\text{расп}}) = [(\varphi - \varphi_0)^2 + (t^{\text{хран}} - t_0^{\text{хран}})^2 + (t^{\text{расп}} - t_0^{\text{расп}})^2]^{1/2}, \quad (1)$$

где берется положительное значение корня.

Стремление факторов качества к желательным показателям эквивалентно стремлению целевой функции к минимуму, равному при точном решении нулю. В результате оптимальный состав капсул из рассмотренных в опытах вариантов определен из критерия  $J(\varphi, t^{\text{хран}}, t^{\text{расп}}) \rightarrow \min, \quad (2)$

Числовые значения факторов в выражении (1) значительно различались между собой. С целью их равнозначного влияния на целевую функцию произвели нормирование  $(\varphi - \varphi_0) / \varphi_0 = \varphi / \varphi_0 - 1$ , после чего функция приняла безразмерный вид

$$J = J(\varphi / \varphi_0, t^{\text{хран}} / t_0^{\text{хран}}, t^{\text{расп}} / t_0^{\text{расп}}) = [(\varphi / \varphi_0 - 1)^2 + (t^{\text{хран}} / t_0^{\text{хран}} - 1)^2 + (t^{\text{расп}} / t_0^{\text{расп}} - 1)^2]^{1/2} \quad (3)$$

Значения целевой функции (3) для разработанных вариантов составов капсул приведены в таблице 1.

Таблица 1

Значения целевой функции

№ состава	Показатели качества			Нормированная целевая функция
	$\varphi, \%$	$t_{\text{хран}}, \text{сут}$	$t_{\text{расп}}, \text{мин}$	
1	34,9	11	16	15,8
2	27,8	7	22	13,9
3	32,1	16	25	15,7
4	27,6	15	15	7,6
5	35,0	16	21	16,2
6	39,1	13	19	19,7
7	34,6	7	21	18,2
8	16,7	5	22	13,4

### Заключение

По выбранным критериям оценки качества капсул оптимальным является состав № 4 (оболочка: желатина – 41,5 %, глицерина – 8,5%, раствора сорбитола – 8,5%, воды очищенной – 41,5%; наполнитель: ПЭГ-400 – 79,2%, глицерина – 8,3%, воды очищенной – 12,5%), что соответствует результату, полученному нами также использованием обобщенной функции желательности [1].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. – М.: Наука, 1976. – 278 с.

2. Иванова Н.А., Сульдин В.А., Вихарева Е.В., Самбулова А.А. Исследование процесса формирования и сушки мягких желатиновых капсул с гидрофильным наполнителем // Вестник ПГФА: Пермь, 2010. – № 7. – С. 276-278.

*Ivanova N.A., Razepina Y.A., Sambulova A.A.,  
Baranova A.A., Seljaninov A.A., Vikhareva E.V.,  
Suldin A.V.*

## CHOICE OF OPTIMAL COMPOSITION OF SOFT GELATIN CAPSULES WITH A NORMALIZED OBJECTIVE FUNCTION

**Summary.** This work is dedicated to the development of optimal composition of soft gelatin capsules containing a hydrophilic excipient. The structure № 4 is chosen from 8 developed compositions with a normalized objective function.

**Key words:** capsules, hydrophilic excipient, optimal composition.

*Казьянин А.В., Волкова Л.В., Бузмакова Д.Ю.*  
**ОПТИМИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА ЭРИТРОМАССЫ  
 ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕПТИДНОЙ СУБСТАНЦИИ**

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь, Россия;

Пермский государственный технический университет, г. Пермь, Россия

**Резюме.** Для получения биологически активной и вирусобезопасной пептидной субстанции на основе эритромысы крови доноров был разработан комплекс процедур предварительной обработки исходного сырья. Получены образцы гидролизатов с использованием коммерчески доступного фермента-пепсина. Предложен способ осветления ферментативных гидролизатов эритромысы, улучшающий их внешний вид и не требующий дальнейшего добавления химических веществ.

**Ключевые слова:** эритромыса, вирусная безопасность, пепсин, гидролиз, пептидная субстанция.

#### Актуальность

Одной из важных задач современных биотехнологических производств является создание и освоение новых высокоэффективных технологий, способствующих увеличению выхода готового продукта и грамотному использованию сырья. В частности, это касается технологии природного интерферона, которая подразумевает наличие большого количества побочного белкового продукта- эритромысы крови доноров.

На базе ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия разработан способ ферментативного гидролиза эритромысы крови доноров для получения комплексной пептидной субстанции на ее основе.

**Цель работы:** одной из важных задач при получении биологически активной пептидной субстанции на основе человеческой эритромысы является выбор способа обеспечения вирусной безопасности сырья с сохранением максимального числа полезных свойств в конечном продукте. В этой связи целью работы явилась оптимизация метода получения пептидной субстанции на основе ферментативного гидролизата эритромысы крови доноров с использованием приемов предварительной обработки исходного сырья.

#### Материалы и методы

Эритромыса крови доноров – побочный продукт технологии интерферона, получаемый путем осаждения эритроцитов цельной крови метилцеллюлозой. Для работы использовали предварительно гемолизированную и вирусинактивированную эритромысу с применением физических методов. Гидролиз обработанного сырья осуществляли пепсином при pH=2 и температуре +37°C с последующей инактивацией фермента при 90°C в течение 10 мин. Осветляли гидролизат путем добавления разбавленной H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [2], после центрифугировали при 2,5 тыс. оборотов в течение 10 мин. Полученную субстанцию подвергали стерилизующей фильтрации и лиофильной сушке. Применяли гель- фильтрацию для удаления излишка хлорид- ионов. Проводили оценку степени гидролиза путем контроля содержания аминокислот азота методом формольного титрования. Качественный и количественный состав исходного гидролизата определяли с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии при длинах волн 206нм и 280 нм [3].

#### Результаты и обсуждение

Основным вопросом при разработке метода унификации и оптимизации процесса получения ферментативного гидролизата явился поиск комплекса предварительных процедур обработки исходного сырья, гарантирующих высокую безопасность в отношении гемотрансмиссивных инфекций и позволяющих увеличивать степень гидролиза.

В качестве протеолитического фермента был выбран пепсин- коммерчески доступная эндопептидаза, использование которой при гидролизе белков позволяет получать смесь пептидов. При его использовании показано, что такие процедуры, как инактивация фермента, последующее осветление и центрифугирование гидролизата легко осуществимы с технологической точки зрения, в отличие от результатов исследований с применением трипсина [1]. Для достижения удовлетворительного просветления гидролизатов перекисным способом было выявлено, что добавление H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> до конечной концентрации 0,8% является оптимальной и впоследствии не требует инактивации избытка перекиси водорода.

Результаты анализа данных, полученных после проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии (n=3), представлены в табл.

Таблица 1

Группы веществ, идентифицированные в эритрогидролизате, в зависимости от концентрации и молекулярной массы

№ группы	Mr, Da	Содержание в гидролизате,	
		%	мг/мл
1	>100000	0,001±0,0	0,04±0,001
2	6000	89±1,20	16,42±0,140
3	2000	7±0,12	1,20±0,004
4	1000	4±0,09	0,71±0,013
5	<50	0,001±0,0	0,03±0,001

По результатам проведенного исследования видно, что состав гидролизата представлен 5-ю группами веществ. В составе гидролизатов преобладают вещества 2 группы (Mr около 6000 Da), определяемые при длине волны 280 нм, при которой выявляются вещества, имеющие пептидные связи. Концентрация веществ 1-й и 5-й группы наименьшая в гидролизате. Определено вещество с молекулярной массой более 100000 Da (при 280 нм не идентифицируется), что, возможно, обусловлено наличием метилцеллюлозы в эритромысе, которая используется в технологии интерферона при начальной обработке цельной крови. Вещества последней группы с молекулярной массой менее 50 Da, предположительно, являются аминокислотами с четырьмя атомами С (аспарагиновая кислота, треонин). Проверка полученной пептидной субстанции на наличие вирусов показала их отсутствие.

Таким образом, предложенный метод оптимизации ферментативного гидролиза эритромысы крови доноров позволяет получить безопасную в отношении гемотрансмиссивных инфекций пептидную субстанцию, прозрачную по внешнему виду, содержащую вещества пептидной природы с молекулярной массой от 1000 до 6000 Da.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Л.В., Казьянин А.В., Бузмакова Д.Ю. Пептидные субстанции на основе. XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» - М.: 11-15 апреля 2011. - с.500-501;
2. Либман С.Г., Пожарская Л.С., Файвишевский М.Л. «Переработка крови убойных животных на мясокомбинатах» - М.: Пищевая промышленность, 1980. - 200 с.;
3. Gel filtration Principles and Methods. Methodological manual, 2010, 123 p.

*Kazjanin A.V., Volkova L.V., Buzmakova D.Y.*  
**OPTIMIZATION OF ERYTHROMASS  
 ENZYMATIC HYDROLYSIS TO GET THE  
 PEPTIDE SUBSTANCE**

**Summary.** To obtain biologically active and viral safety peptide substance on the base of the donors blood erythromass, a set of procedures for the pretreatment of raw materials was developed. Samples of hydrolysates obtained using commercially available enzyme- pepsin. The way to clarification enzymatic erythromass hydrolysates, improving their appearance and does not require further addition of chemicals has been proposed.

**Key words:** erythromass, viral safety, pepsin hydrolysis, peptide substance.

**ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОГЕННЫХ СВОЙСТВ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИЧ-1, ИЗГОТОВЛЕННОЙ  
ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ**

ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово, Новосибирская обл., Россия

**Резюме.** Ранее было описано конструирование вакцины КомбиВИЧвак, объединяющей полиэпитопные В- и Т-клеточные иммуногены ТВ1 и ТС1. Конструкция представляет собой вирусоподобную частицу (VLP), в центре которой находится ДНК-вакцина pcDNA-TС1, покрытая оболочкой из конъюгата спермидин-полиглокин-ТВ1. Показано, что КомбиВИЧвак индуцирует высокий гуморальный ответ, антитела высоко специфичны. Вакцина стимулирует специфический СТЛ-ответ, что было показано в тест-системе ELISpot (INFGamma). Проведенные исследования показали, что вакцина КомбиВИЧвак (серия 050309), изготовленная для проведения клинических испытаний, соответствует заложенным в ФСП стандартам качества: по подлинности, количеству белка, уровню бактериального эндотоксина и способности индуцировать ВИЧ-специфический гуморальный и клеточный ответ у лабораторных животных.

**Ключевые слова:** ВИЧ-1, полиэпитопная вакцина КомбиВИЧвак, иммуногенные свойства

Учитывая стремительное распространение эпидемии СПИДа как во всем мире, так и в России, задача создания вакцины против ВИЧ-инфекции имеет чрезвычайно актуальное значение. Современная антиретровирусная терапия позволяет увеличить продолжительность жизни ВИЧ-инфицированного, но не обеспечивает его полное выздоровления. В связи с этим, актуальным является создание эффективной вакцины, которая позволила бы ограничить циркуляцию и накопление ВИЧ-1 в популяции (1).

Вакцина КомбиВИЧвак, разработанная во ФГУН ГНЦ ВБ Вектор, представляет собой мицелло-подобные частицы, которые объединяют в своем составе полиэпитопный белок ТВ1 и ДНК-вакцину pcDNA-TС1. Белок ТВ1 (T and B cell epitopes containing immunogen) был разработан для стимуляции гуморального иммунного ответа, он содержит четыре Т- и пять В-клеточных консервативных эпитопов из белков Env и Gag ВИЧ-1 (2). ТС1 (T cell immunogen) иммуноген спроектирован для стимуляции клеточного ответа. Он содержит более 80-ти оптимально отобранных перекрывающихся эпитопов (как CD8 + СТЛ, так и CD4 + Th) из основных вирусных белков Env, Gag, Pol и Nef. Выбранные эпитопы консервативны среди субтипов А, В и С ВИЧ-1 (3). Предварительные эксперименты показали, что опытные образцы вакцины КомбиВИЧвак способны индуцировать ВИЧ-специфический иммунный ответ у лабораторных животных и не вызывают токсических эффектов (4).

Была проведена отработка масштабирования производства вакцины и наработаны серии вакцины КомбиВИЧвак. Совместно с Национальным органом контроля – ГИСК им. Тарасевича были определены критерии оценки качества вакцины КомбиВИЧвак. Разработан проект фармакопейной статьи предприятия (ФСП), на соответствие требованиям которой был проведен контроль вакцины Серии 050309, предназначенной для проведения клинических испытаний.

**Целью данной работы** было изучение качества вакцины против ВИЧ-1 КомбиВИЧвак серии 050309, изготовленной для проведения клинических испытаний, включая оценку подлинности, наличия эндотоксинов и способности индуцировать ВИЧ-специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ.

**Материалы и методы**

Подлинность вакцины оценивали с помощью рестрикционно-го анализа ДНК-вакцины (плазмиды pcDNA-TС1) с использованием эндонуклеаз рестрикции BglII и PstI (Сибэнзим, Россия), а также секвенированием на автоматическом секвенаторе 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems) с использованием набора реагентов «Big Dye Terminator Cycle Sequencing Kit» (Applied Biosystems). Количество суммарного белка в вакцине определяли по методу Лоури. Для определения содержания бактериальных эндотоксинов в препарате вакцины использовали ЛАЛ-реактив Pyrotell (Associate of Cape Cod Inc, США).

Специфическую активность оценивали на модели лабораторных животных из вивария ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор». Мыши линии BALB/c (H2-d), 6-ти недельного возраста, были иммунизированы дважды (на 1 и 28 день) путем внутримышечных инъекций. Одна доза вакцины (0.2 мл) содержала 75µg DNA pcDNA-TС1 и 50µg ТВ1. Образ-

цы крови собирали на 7 сутки после второй иммунизации (т.е. на 35 сутки от начала иммунизации) и определяли гуморальный ответ в ИФА с использованием коммерческой тест-системы типа «ИФА-АНТИ-ВИЧ-УНИФ» (НПО «Диагностические системы») и иммуноблотинга, с использованием коммерческой тест-системы «New Lav Blot1» (фирмы Bio-Rad, Франция). На 35 сутки от начала иммунизации из селезёнок мышей выделяли спленоциты и оценивали Т-клеточный ответ в тесте IFN-γ-ELISpot, с использованием коммерческой тест-системы (фирмы Mabtech, Швеция).

**Результаты и обсуждение**

Для определения подлинности вакцины КомбиВИЧвак серии 050309 был проведен рестрикционный анализ плазмиды pcDNA-TС1, выделенной из вакцины КомбиВИЧвак, при этом электрофореграмма рестрикции полностью соответствовала таковой для авторской плазмиды, депонированной в ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор», колл. № Р-46. Кроме того, было показано полное совпадение нуклеотидных последовательностей гена ТС1, полученных при секвенировании ДНК из вакцины серии 050309 и плазмиды, депонированной в ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор», колл. № Р-46

Количество белка в вакцине серии 050309, составляло 50,7 мкг/доза (по стандарту ФСП количество общего белка = 45-55 мкг/доза). Количество бактериальных эндотоксинов не превышало 25 ЕЭ/доза (что соответствует стандарту ФСП).

У мышей, иммунизированных двукратно вакциной КомбиВИЧвак серии 050309, наблюдали появление ВИЧ-1 специфических антител на 14, 28, 35 сутки. Максимальный титр антител (1:1280) наблюдали на 35 сутки от начала иммунизации (по стандарту ФСП титр не менее 1:600).

Анализ результатов, полученных с помощью иммуноблотинга, показал, что в сыворотке животных, иммунизированных вакциной КомбиВИЧвак, присутствуют антитела, специфично узнающие антигены ВИЧ-1. На стрипах выявлены полосы, соответствующие белкам р55, р41, р24, р17 (что соответствует стандарту ФСП).

В коммерческой тест-системе ELISpot оценивали появление IFN-γ продуцирующих клеток при стимуляции смесью четырёх (SLYNTVATL, IFQSSMTKI, TPLCVLSLF, DRVIEVVQAYRAIR) ВИЧ-специфических пептидов. Превышение специфического ответа над контролем (без стимуляции пептидами) было в 2 и более раз. При такой же стимуляции спленоцитов контрольных (не иммунных) животных IFN- продуцирующих клеток зарегистрировано не было. Данные, полученные в тестах ELISpot, показали, что при ДНК-иммунизации плазмидой pcDNA-TС1 осуществляются все стадии, необходимые для представления целевого иммуногена иммунной системе. В состав ТС1 были включены эпитопы, которые являются высоко консервативными среди 3-х основных субтипов ВИЧ-1 (А, В и С) и включают последовательности из основных вирусных белков Env, Gag, Pol и Nef. Это позволяет надеяться на то, что кандидатная вакцина КомбиВИЧвак будет эффективно работать против генетически измененных вариантов ВИЧ-1 путем индукции высоко уровня ЦТЛ, специфичных к консервативным Т-клеточным эпитопам.

Таким образом, проведенные исследования показали, что 050309 серия вакцины КомбиВИЧвак, изготовленная для проведения клинических испытаний, соответствует заложенным в ФСП стандартам качества: по подлинности, количеству белка, уровню бактериального эндотоксина и способности индуцировать ВИЧ-специфический гуморальный и клеточный ответ у лабораторных животных.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Girard M.P., Osmanov S.K. and Kienny M.P. (2006). A review of vaccine research and development: the human immunodeficiency virus (HIV). Vaccine. 2006. V24. P. 4062-4081.
2. Eroshkin A.M., Zhilkin P.A., Shamin V.V., et al. // Protein Eng. 1993. V. 6(8). P. 997-1001.
3. Bazhan S.I., Belavin P.A., Seregin S.V., et al. // Designing and engineering of DNA-vaccine construction encoding multiple CTL-epitopes of major HIV-1 antigens. // Vaccine. 2004. V. 16, 22(13-14). P. 1672-1682.
4. Karpenko L.I., Ilyichev A. A., Eroshkin A.M., et al., // Combined

*Kaplina O. N., Karpenko L.I., Oreshkova S.F.,  
Bogryantseva M. P., Gamidova I.S.,  
Frumuzaki O. S., Ilyichev A.A.*

## STUDYING OF IMMUNOGENIC PROPERTIES OF THE HIV-1 VACCINE, MANUFACTURING FOR CLINICAL TRIALS

**Summary.** We had previously designed two polypeptide immunogens, TBI and TCI, to stimulate the humoral and cellular immune responses

to HIV-1. Here, immunogens TBI and TCI were used to create a vaccine construct named CombiHIVvac (Combined HIV-1 vaccine). It is a virus-like particle (VLP) vaccine containing DNA coding TCI as a core encapsulated within a spermidine-polyglucosyl-TBI conjugate. CombiHIVvac induces a strong humoral response; the antibodies are highly specific. The vaccine stimulates CTL responses, it was shown using ELISPOT systems (IFN- $\gamma$ ). Preclinical trials demonstrated that CombiHIVvac does not cause persistent changes in the animal organism and thus can be recommended for clinical trials. The conducted researches have shown that CombiHIVvac (series 050309) manufacturing for clinical trials, corresponds to the quality standards (FSP): on authenticity, quantity of protein, level bacterial endotoxin, and abilities to induce in laboratory animals a HIV-specific the humoral and cellular responses.

**Key words:** HIV-1, polypeptide vaccine CombiHIVvac, immunogenic properties

УДК 615.324/012/014

*Клепикова С.Ю., Карабинцева Н.О., Бойко М.П., Лебедева Т.А.*  
**АСПЕКТЫ ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИИ ПРЕПАРАТОВ  
ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития, г. Новосибирск, Россия

**Резюме:** Разработан состав и технология ректальных суппозиториях с витпантом. Проведены биофармацевтические исследования и установлено, что оптимальной суппозиторной основой, обеспечивающей полное высвобождение действующих веществ, является сплав полиэтиленгликолей: ПЭГ 1500: ПЭГ 400 в соотношении (8:2).

**Ключевые слова:** панты, экстракционные препараты, суппозитории.

### Актуальность

Препараты на основе продуктов пантового мараловодства обладают иммуномодулирующим, антиоксидантным, адаптогенным и общетонизирующим действием, используются при лечении различных заболеваний. Лечебное действие пантовых препаратов обусловлено входящим в их состав широким спектром биологически активных веществ, представленным уникальным составом: фосфолипидов, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, стероидов, а также порядка 20 аминокислот, в том числе незаменимых. По своему происхождению все эти вещества идентичны или очень близки к естественным регуляторам человеческого организма [2, 3]. В настоящее время ассортимент продуктов пантоводства в комплексной терапии и реабилитации ряда заболеваний достаточно широк. Одним из таких продуктов является витпант, представляющий собой жидкий экстракт пантов алтайского марала. Применение витпанта при лечении ряда заболеваний требует его ректального введения, что позволит увеличить его биодоступность. В связи с этим целью нашего исследования явилась разработка ректальной лекарственной формы – суппозиториях с витпантом, а также изучение возможности сочетания его с различными основами и его биодоступность в составе лекарственной формы.

### Материалы и методы

Для проведения эксперимента были использованы основы гидрофильного характера – сплав ПЭГ 1500 и ПЭГ 400 (8:2), ПЭГ 4000 и ПЭГ 400 (7:3), липофильные – масло какао, бутирол, а также дифильные: бутирол – сплав ПЭГ 1500:ПЭГ 400 (6:4) [1:1] и масло какао – сплав ПЭГ 1500:ПЭГ 400 (6:4) [1:1]. В качестве вспомогательных веществ были использованы эмульгатор Т-2 и аэросил, которые добавляли в количестве 1% и 3% к представленным основам. Суппозитории на всех перечисленных основах готовили методом выливания. Оценку качества приготовленных суппозиториях проводили в соответствии с требованиями, предъявляемыми к данной лекарственной форме [1]. Анализ полноты высвобождения активного ингредиента в суппозиториях осуществляли методом диализа через полупроницаемую мембрану при температуре  $37 \pm 1$  С. В качестве мембраны использовали целлофановую пленку, а в качестве диализной среды была выбрана вода очищенная. Отбор проб проводили через каждые 5 минут в течение 1 часа. Количество высвободившегося витпанта определяли по экстрактивным веществам.

### Результаты

Анализ суппозиториях, проведенный по показателям: внешний вид, однородность, средняя масса суппозитория и отклонения от нее, время растворения, температура плавления - показал, что суппозитории соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Анализ высвобождения витпанта из суппозиториях свидетельствует

о том, что все используемые основы не препятствуют высвобождению действующих веществ. Наиболее полное высвобождение витпанта в диализат обеспечивают суппозитории, приготовленные на гидрофильной полиэтиленгликолевой основе сплава ПЭГ 1500 и ПЭГ 400 (8:2). За 60 минут эксперимента в диализной среде обнаруживается 80% действующего вещества, что значительно выше, чем из других основ. Добавление в эту основу 1% аэросила способствует улучшению исследуемого биофармацевтического показателя до 96%.

Использование сплава ПЭГ 4000 и ПЭГ 400 (7:3) в качестве основы приводит к тому, что за то же время высвобождается почти 70% веществ. Из основ, содержащих масло какао и бутирол, высвобождается менее 50%.

Установлено, что добавление эмульгаторов Т-2 и аэросила к основам масла какао и бутирола приводит к более интенсивному высвобождению витпанта и достигает максимума в присутствии 3% вспомогательных веществ. При этом в диализную среду переходит до 60% веществ.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что с технологической и биофармацевтической точки зрения в качестве оптимальной основы в разработке и создании ректальной лекарственной формы с витпантом является гидрофильная основа сплава ПЭГ 1500:400 (8:2), содержащая 1% аэросила.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея РФ. – 12-е изд-е. – М.: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2007. –С.41. –704с.
2. Иванкина Н.Ф. Исследование химического состава, биологической активности пантов пятнистого и северного оленя, вторичного сырья пантового оленеводства в технологии получения кормовых добавок / Н.Ф. Иванкина. — Благовещенск, 2003. 110 с.
3. Кулешова Ю.В. Биологически активные препараты из пантов оленя и их ранозаживляющее действие / Ю.В. Кулешова, Р.С. Кулешов, С.М. Кулешов // Научный журнал КубГАУ. — 2007. — № 27 (3). —С. 1-21.

*Klepikova S.U., Karabintceva N.O., Boyko M.P.,  
Lebedeva T.A.*

## ASPECTS OF TECHNOLOGY AND STANDARDIZATION OF MEDECAL PRODUCTS OF THE ANIMAL ORIGIN

**Summary.** The structure and technology rectal suppository with vitapan is developed. Biopharmaceutical researches are conducted and is established that optimum suppository a basis providing full liberation of operating substances, is, an alloy polyethylen glykol PEG 1500: PEG 400 in the ratio (8:2).

**Key words:** pants, extraction products, the rectal suppository.

Ковязина Н.А., Функнер Е.В., Решетников В.И., Ефимова М.Г.  
**РАЗРАБОТКА ПОЛИМЕРНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ СЕКСТАФАГА**

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь, Россия;

Филиал ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России Пермское НПО «Биомед», г. Пермь, Россия.

**Резюме.** Статья посвящена разработке биорастворимых лекарственных пленок Секстафаг® (пиобактериофаг поливалентный). На основании изучения влияния вспомогательных веществ и технологических факторов на специфическую активность бактериофагов разработана базовый состав и оптимизирована технология получения пленок.

**Ключевые слова:** бактериофаг, лекарственная пленка, литическая активность, секстафаг.

Одной из проблем медицины и фармации является создание рациональных препаратов для терапии гнойно-воспалительных процессов различной этиологии. Важную роль в решении этой проблемы играют полимерные композиции с антибактериальными препаратами. Основной ассортимент пленочных покрытий и пленок представлен синтетическими противомикробными препаратами [2]. В условиях возрастания антибиотикорезистентности микроорганизмов [4] фаготерапия начинает занимать всё большее место в лечебной практике. Разработка лекарственных форм пролонгированного действия – лекарственных пленок комплексного поливалентного бактериофага на основе биорастворимых полимеров, представляет большой интерес для различных областей медицины [3].

Целью нашего исследования явилась разработка биорастворимых лекарственных пленок с комплексным препаратом Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный очищенный), который представляет собой стерильный фильтрат очищенных фаголизатов бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Литическую активность бактериофагов оценивали по методу Аппельмана [1] в разведениях  $10^2$ - $10^4$ , вызывающих полный лизис бактериальной культуры.

Проведенные предварительные эксперименты показали, что оптимальным пленкообразователем для пленок с секстафагом является метилцеллюлоза. Сравнительное изучение мукоадгезирующих веществ – натрия альгината и пектина, показало негативное влияние пектина на специфическую активность бактериофагов. Кроме того, составы, содержащие пектин, были неоднородными по толщине, с вкраплениями, что не соответствует органолептическим и технологическим показателям. Поэтому дальнейшую работу продолжали на композиционной основе, в состав которой входили метилцеллюлоза и натрия альгинат.

В ходе разработки воспроизводились составы, концентрация пленкообразователя в которых варьировала в интервале 2–6%. Оптимальное количество пленкообразователя составило 2–4%, большая концентрация усложняла дозирование. У пленок, полученных на основе с высокой вязкостью, отклонение от средней массы составляло более 40%, что означало неоднородность дозирования бактериофага. Как показали исследования, наилучшая стабильность фагов отмечалась в присутствии сорбита, который является хорошим пластификатором. Для придания пленкам пластичности в состав композиции добавляли от 5% до 30% сорбита. При концентрации сорбита более 10%, пленки плохо просыхали, имели повышенную липкость и не отвечали технологическим свойствам. При концентрации сорбита менее 5% или его отсутствии пленки были хрупкими и неэластичными. В композицию вводили соли кальция, которые способствуют адсорбции фаговой частицы на бактериальной клетке [1].

Разработку технологии начинали с подбора технологических опе-

раций в производственном процессе. Сушка пленочной массы – один из основных этапов технологического процесса, поэтому изучали влияние вида сушки (вакуумное, сублимационное и воздушное) на стабильность компонентов секстафага. Наилучшее сохранение литической активности компонентов секстафага в композиционной массе обеспечивает сублимационное и вакуумное высушивание. При воздушной сушке пленки соответствовали органолептическим свойствам (однородные по толщине и краю), но показали низкую стабильность в сравнении с вакуумной сушкой. После сублимационного высушивания композиционной массы пленки приобретали пористую структуру, что не соответствует технологическим показателям. Таким образом, оптимальным видом высушивания пленок с БФ является вакуумная сушка. Проведена оптимизация режима вакуумного высушивания. Наилучшими технологическими параметрами вакуумной сушки пленочной массы являлись: однократное высушивание и вакуум от -0,05 Па до -0,07 МПа. При сушке под вакуумом -0,1 МПа пленки вздувались и теряли форму.

Таким образом, подобрана композиция лекарственных пленок с учетом физиологических особенностей взаимодействия фага с бактериальной клеткой, природы вещества и технологических особенностей пленочной массы. Разработанные биорастворимые лекарственные пленки Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) стабильны в течение 18 месяцев (срок наблюдения), при этом титр специфической активности составлял не менее  $10^3$ .

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамс М. Бактериофаги. – М., 1961. – 527 с.
2. Ерофеева Л.Н., Афонина Н.Д., Карпенко Е.Н. и др. Пленки с рифампицином для лечения ЛОР-заболеваний // Фармация. – 2003. - №4. - С.23-25.
3. Жиленков Е.Л., Попов Д.В., Желудева И.В. и др. Изучение возможности использования фаготерапии для антимикробной терапии гнойно-воспалительных инфекций в дерматологии, стоматологии, отоларингологии // VIII Рос. нац. конгр. Человек и лекарство. – М., 2001. - С. 371.
4. Потапов А.Ф., Матвеев А.С., Петрова К.М. и др. Внутрибольничная раневая инфекция в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара республики Саха (Якутия) // Рос. мед. журн. – 2008. - №1. – С. 16-18.

*Kovязina N.A., Funkner E.V.,  
Reshetnikov V.I., Efimova M.G.*

#### DEVELOPMENT OF THE POLYMER MEDICINAL FORM OF SEXTAPHAGE

**Summary.** The Article is devoted to the development of medicinal biosoluble films Sextaphage® (polyvalent pyobacteriophage). Based on the study of the influence of excipients and technological factors on the specific activity of bacteriophages to obtain basis structure and optimize the technology of film.

**Key words:** bacteriophage, drug film, lytic activity, sextaphage.

*Крылова Т.В., Несчислаев В.А., Чистохина Л.П.*

#### ПРОБИОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ БИФИДОБАКТЕРИЙ

Филиал ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития «Пермское НПО «Биомед», г. Пермь, Россия

**Резюме.** Метаболитные комплексы бактерий вида *Bifidobacterium bifidum* обладают пробиотической активностью, способствуют повышению кислотообразованию тест-штаммов лакто- и бифидобактерий. Метаболиты бифидобактерий оказывают наибольший стимулирующий эффект на активность штамма-продуцента

**Ключевые слова.** Бифидобактерии, ультрафильтрация, метаболитный пробиотик.

В настоящее время активно развивается прикладное направление микробной экологии человека, связанное с созданием пробиотиков

на основе бактериальных метаболитов. Доказано, что экзометаболиты представителей резидентной микрофлоры оказывают нормализующее действие на микробиоценоз, угнетают рост патогенных и условно-патогенных микробов, способствуют регенерации эпителия слизистой оболочки, стимулируют моторику кишечника и обладают иммуномодулирующим действием [2].

В Пермском НПО «Биомед» проводятся исследования по усовершенствованию пробиотика «Микростим», получаемого с помощью ультрафильтрации из культуральной жидкости (КЖ) бактерий штамма

Влияние метаболитов бифидобактерий на активность кислотообразования лакто- и бифидобактерий

Величина прироста кислотности после инкубации, °С	Исследуемые штаммы	
	Lactobacillus plantarum 8P-A3	Bifidobacterium bifidum 1
Контроль	59,46 ± 1,41	5,82 ± 0,67
10% УФ В. bifidum 1	15 кДа	76,50 ± 2,58***
	100 кДа	83,06 ± 3,58***
	300 кДа	83,79 ± 3,24***
		49,14 ± 7,80***

Примечание: \*\*\* –  $p < 0,001$  по t-критерию Стьюдента в сравнении с контролем**Заключение**

Метаболические комплексы *Bifidobacterium bifidum* обладают пробиотической активностью, в частности, стимулируют активность кислотообразования лакто- и бифидобактерий, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных компонентов комплексных препаратов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика - М.: Практика, 1999. - 459 с.
2. Калмыкова А.И., Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Бгатова Н.П. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков. - Новосибирск, 2007. - 280 с.
3. Лактобактерин сухой, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь и местного применения / ФСП 42-0504-7298-05. Пермь, 2005. - 15 с.
4. Чистохина Л.П. Иммунобиологическая характеристика препарата «Микростим» на основе метаболитов лактобактерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2004. - 24 с.

*Krylova T.V., Neschislyayev V.A., Chistokhina L.P.*  
**THE PROBIOTIC ACTIVITY OF METABOLIC COMPLEXES BIFIDOBACTERIA**

**Summary.** Metabolic complexes *B. bifidum* have probiotic activity, enhance acid production of test – strain of lacto – and bifidobacteria. Metabolites of bifidobacteria exert on the activity of strain – producer the greatest stimulation effect.

**Key words:** Bifidobacterium, ultrafiltration, metabolic probiotic.

*Lactobacillus plantarum* 8P-A3. Действующими веществами препарата являются низкомолекулярные (менее 15 кДа) экзометаболиты лактобактерий. Проведенные доклинические испытания показали, что «Микростим» обладает пробиотическим и иммуномодулирующим действием [4]. В плане разработки комплексного бесклеточного пробиотика представляет интерес поиск оптимальных способов выделения метаболитных комплексов бифидобактерий и оценка их биологических свойств.

**Цель работы** – получение метаболитных комплексов бифидобактерий и исследование их пробиотической активности.

**Материалы и методы**

Метаболические комплексы бактерий вида *Bifidobacterium bifidum* выделяли из КЖ методом ультрафильтрации с использованием разделительных аппаратов на полых волокнах с различным пределом задержания по молекулярной массе (15, 100 и 300 кДа). Пробиотическую активность полученных ультрафильтратов (УФ) оценивали в тесте активности кислотообразования бифидо- и лактобактерий с использованием обезжиренного молока. УФ вносили в среду культивирования в количестве 10%, через 24 и 72 ч инкубирования определяли кислотность в контрольной и опытных пробах титрованием 0,1М раствором натрия гидроксида [3]. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента [1]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты в таблице представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ).

**Основные результаты**

Проведенные эксперименты свидетельствуют, что полученные УФ бифидобактерий при добавлении в среду культивирования стимулируют активность кислотообразования как бифидо-, так и лактобактерий (табл. 1). Наиболее выражено влияние на активность кислотообразования бифидобактерий. Величина прироста кислотности через 72 ч инкубирования культуры бифидобактерий с добавлением метаболитных комплексов в 8 раз превышает контрольный показатель. В опытных пробах с молоком за это время образуется выраженный сгусток, чего не наблюдается в контроле.

Статистически значимых отличий по эффекту стимуляции метаболитными комплексами с различной молекулярной массой в данном тесте не выявлено, что свидетельствует о том, что для выделения метаболитов бифидобактерий могут быть использованы разделительные аппараты с пределом задержания по молекулярной массе от 15 до 300 кДа. Однако данный вопрос требует дальнейшего исследования в различных моделях экспериментов.

УДК 547.745:542.91:615.014.43

Молохова Е.И., Сорокина Ю.В.

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА УЛЬТРАФИЛЬТРАТОВ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ЛАКТОБАКТЕРИЙ

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь, Россия

**Резюме.** С целью расширения спектра биологически активных веществ получены метаболитные фракции *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 с молекулярной массой 15, 100 и 300 кД. При изучении их физико-химических и химических свойств установлено, что наиболее целесообразно использовать УЖЛ с молекулярной массой 100 кД для создания лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** метаболитный пробиотик, ультрафильтрат, пробиотическая активность.

**Актуальность**

Перспективным направлением для фармацевтической промышленности является разработка метаболитных пробиотиков, содержащих в своем составе продукты жизнедеятельности микроорганизмов. Данные препараты усиливают основные функции нормофлоры человека – защитную, пищеварительную, синтетическую, иммунологическую и антиоксидантную [1].

В Пермском НПО «Биомед» разработан препарат «Микростим», содержащий биологически активные метаболиты лактобактерий. Для получения данного препарата использован ультрафильтрат культуральной жидкости лактобактерий (УЖЛ) штамма *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 с молекулярной массой 15 кД. Установлено, что УЖЛ обладает пробиотическим, противомикробным и иммуномодулирующим действием, а также показана целесообразность его использования в составе разнообразных лекарственных форм [2, 3]. С целью рас-

ширения спектра биологически активных веществ представляет интерес получение метаболитных фракций с молекулярной массой 100 и 300 кД.

**Цель работы** – получение и сравнительная характеристика метаболитных фракций *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 с молекулярной массой 15, 100 и 300 кД.

**Методы**

УЖЛ получали из бактериальной взвеси лактобактерий на установке УПЛ-06 с использованием аппаратов разделительных ультрафильтрационных на полых волокнах (ВПУ 15, ВПУ 100, ВПУ 300). Изучены такие физико-химические свойства УЖЛ, как плотность, титруемая кислотность, рН. Определение свободных аминокислот проводили спектрофотометрически по продуктам нингидриновой реакции. В качестве стандартного образца использована глутаминовая кислота, которая входит в состав УЖЛ [4]. В образцах также определяли количество белка по методу Лоури и с использованием биуретового реактива, а также пробиотическую активность по стимулирующему влиянию на рост и активность кислотообразования лактобактерий штамма *Lactobacillus plantarum* 8P-A3. Пробиотическую активность изучали по методике, разработанной Чистохиной Л.П. [5].

**Результаты**

Всего получено три серии УЖЛ с молекулярной массой 15, 100, 300 кД. Полученные ультрафильтраты представляют собой прозрачную соломенно-желтую жидкость, обладающую специфическим запа-

хом и вкусом. Значения pH у данных серий составляют от  $6,61 \pm 0,20$  до  $6,72 \pm 0,20$  и находятся в рамках, соответствующих среде обитания лактобактерий.

Показатели титруемой кислотности ( $4,2-4,6$ ) °Т свидетельствуют о наличии в УЖЛ всех серий основных продуктов метаболизма лактобактерий – органических кислот. Максимальное значение кислотности у серии УЖЛ с молекулярной массой 100 кД. Значения плотности составляют от  $1,014 \pm 0,006$  до  $1,016 \pm 0,006$ , что необходимо учитывать при введении УЖЛ в состав лекарственных форм.

Сумма свободных аминокислот во фракциях нативного УЖЛ, как видно из данных, представленных в табл. 1 колеблется в пределах от  $2,42-2,47\%$ .

Таблица 1

Содержание суммы свободных аминокислот в пересчете на кислоту глутаминовую в УЖЛ

Фракции	15 кД	100 кД	300 кД
Количество аминокислот, %	$2,42 \pm 0,02$	$2,42 \pm 0,06$	$2,47 \pm 0,14$

При изучении белка в УЖЛ установлено, что серия с молекулярной массой 100 кД обладает максимальным содержанием  $5,2$  мг/мл (с биуретовым реактивом) и  $7,5$  мг/мл (метод Лоури). По результатам определения пробиотической активности показано, что наибольшим коэффициентом стимуляции роста обладала фракция УЖЛ с молекулярной массой 100 кД.

#### Выводы

При сравнительном анализе УЖЛ с молекулярной массой 15, 100, 300 кД показано, что все серии схожи по внешнему виду, обладают близкими значениями pH, плотности и титруемой кислотности и могут быть использованы в составе различных лекарственных форм. Данные по содержанию белка и пробиотической активности УЖЛ свидетельствуют о большей целесообразности использования метаболитной фракции с молекулярной массой 100 кД.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Бондаренко В.М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микробиологических нарушениях // *Consilium medicum*. - 2005. - Т. 7, № 6. - С. 437-443.
- Способ получения биологического стимулятора: пат. 2224018 Рос. Федерация. № 2001131538; заявл. 21.11.01.; опубл. 20.02.04.; приор. 21.11.2001. – 10 с.
- Молохова Е.И., Сорокина Ю.В., Чистохина Л.П., Несчислав В.А. Разработка пробиотического препарата на основе ультрафильтрата культуральной жидкости лактобактерий // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2006. – Прил. 2. – С. 111-112.
- Молохова Е.И., Сорокина Ю.В., Несчислав В.А. Состав и биологическая активность ультрафильтрата культуральной жидкости лактобактерий // *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю.А. Овчинникова*. – 2010. – Т.6, №3. – С. 13-18.
- Чистохина Л.П. Иммунобиологическая характеристика препарата «Микростром» на основе метаболитов лактобактерий: дис....канд. мед.наук. - Пермь, 2004.-171 с.

## *Molokhova E.I., Sorokina Y.V.* **COMPARATIVE STUDY OF THE ULTRAFILTRATE COMPOSITION OF LACTIC ACID BACILLI'S CULTURE LIQUID**

**Summary.** For the purpose of expanding the repertoire of biologically active substances metabolic fractions *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 with a molecular mass of 15, 100 and 300 kDa were derived. In the study of their physico-chemical and chemical properties it was ascertained that it is more appropriate to use UCLL with molecular mass of 100 kDa for the creation of medicines.

**Key words:** metabolic probiotic, ultrafiltrate, probiotic activity.

УДК 615.371

## *Николаева А.М., Сперанская В.Н., Соснина О.Ю., Устюгов Я.Ю.* **ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ С БЕСКЛЕТОЧНЫМ КОКЛЮШНЫМ КОМПОНЕНТОМ**

Филиал ФГУП «НПО Микроген» Минздравсоцразвития РФ, Пермское НПО «Биомед», г. Пермь, Россия

**Резюме.** Иммунобиологические свойства бесклеточной коклюшной вакцины, полученной по оригинальной технологии, изучены в составе комбинированного препарата для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша. Полученные результаты свидетельствуют о высокой иммунологической активности бесклеточной коклюшной вакцины при низких токсических и сенсибилизирующих свойствах.

**Ключевые слова:** бесклеточная коклюшная вакцина, комбинированные вакцины, иммунобиологические свойства.

Применяемая в настоящее время АКДС-вакцина является надежным средством профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, оставаясь, однако, наиболее реактогенным препаратом Национального календаря прививок. Серьезные поствакцинальные осложнения, обусловленные коклюшным цельноклеточным компонентом АКДС-вакцины, послужили основанием для разработки бесклеточных коклюшных вакцин. В настоящее время в мире создано более двадцати подобных препаратов, отличающихся по составу антигенов, методам их очистки и обезвреживания [3]. В Пермском НПО «Биомед» разработана оригинальная технология получения бесклеточного препарата на основе комплекса соматических антигенов коклюшного микроба [2].

**Целью данной работы** является изучение иммунобиологической активности разработанной бесклеточной коклюшной вакцины в составе комбинированного препарата для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (аАКДС-вакцины).

#### Материалы и методы

Комбинированные вакцины аАКДС и АКДС сравнивали между собой и с вакциной Инфанрикс (Бельгия), также содержащий бесклеточный коклюшный компонент. Гуморальный иммунный ответ оценивали в опытах на морских свинках. Титр антител в сыворотках крови животных определяли в реакции агглютинации (РА) и с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем, разработанных в Пермском НПО «Биомед». Способность вакцинных препаратов к индукции реакции ГЗТ исследовали в опытах на белых мышках [1].

#### Результаты и обсуждение

Результаты оценки гуморального ответа морских свинок на иммунизацию тремя комбинированными вакцинами представлены в таблице.

Таблица 1

Препарат	Уровень антител (средняя геометрическая титра)				
	РА	коклюшных		дифтерийных	столбнячных
		ИФА			
		бесклеточный иммуносорбент	цельноклеточный иммуносорбент		
аАКДС	861,38 [380,62-1949,34]	228,5 [166,6-213,4]	206,01 [131,80-322,02]	1,11 [0,62-1,98]	9,12 [5,41-15,38]
АКДС	1493 [745,38-2991,11]	512,75 [283,75-926,55]	392,66 [210,08-733,92]	3,55 [2,48-5,07]	14,79 [10,04-21,80]
Инфанрикс	951,03 [674,83-1340,29]	39,55 [22,16-71,98]	130,66 [91,29-187,06]	0,89 [0,52-1,53]	2,12 [1,44-3,11]

Из представленных данных видно, что иммунизация экспериментальных животных аАКДС-вакциной вызывает образование коклюшных антител, которые по титрам в РА и ИФА не отличаются от ответа на АКДС-вакцину, что свидетельствует о сходстве репертуара специфичностей образующихся антител. В то же время, при выявлении коклюшных антител в ИФА в сыворотках крови морских свинок, иммунизированных вакциной Инфанрикс, определялись достоверно меньшие титры, чем у животных, иммунизированных АКДС и аАКДС.

Содержание дифтерийных антител в сыворотках крови свинок, иммунизированных вакцинами аАКДС и Инфанрикс, было достоверно

ниже, чем после иммунизации АКДС-вакциной, при этом обе вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом не отличались по способности стимулировать образование антител к дифтерийному анатоксину. Титр столбнячных антител при иммунизации вакциной Инфанрикс был значимо ниже титров, полученных в ответ на иммунизацию АКДС и аАКДС вакцинами. Между средними титрами столбнячных антител в сыворотках крови свинок, иммунизированных вакцинами АКДС и аАКДС, достоверных отличий не обнаружено.

Известно, что для обеспечения невосприимчивости к коклюшной инфекции в дополнение к выработке антител необходимо формирование клеточного иммунитета. Поэтому оценка специфического клеточного иммунитета в виде реакции ГЗТ являлась важной в плане характеристики иммунобиологических свойств комбинированных вакцин. Нами установлено, что уровень иммунного воспаления при использовании АКДС-вакцины ( $32,62 \pm 7,51$ ) достоверно выше, в сравнении с вакцинами, содержащими бесклеточный коклюшный компонент (аАКДС  $\square 14,45 \pm 1,55$  и Инфанрикс –  $16,55 \pm 2,13$ ). При этом уровень ответа со стороны региональных лимфатических узлов для всех исследуемых вакцин сопоставим по своей выраженности (АКДС –  $53,7 \pm 8,64$ ; аАКДС –  $59,2 \pm 7,42$ ; Инфанрикс  $54,3 \pm 8,35$ ).

Таким образом, замена в вакцине АКДС цельноклеточного коклюшного компонента на бесклеточный создает новую комбинированную вакцину, которая не уступает традиционной по иммуногенной активности. Установлено, что разрешающее введение цельноклеточной коклюшной вакцины при сенсибилизации коклюшной суспензией или АКДС-вакциной в тесте гиперчувствительности вызывает более выраженные проявления вторичной альтерации по сравнению с бесклеточным препаратом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Изд-во «Медицина». 2005. – 832 с.
2. Способ получения бесклеточной вакцины для иммунопрофилактики коклюша / Казьянин А.В., Николаева А.М., Семченко А.В., Семенова В.Д., Увицкий А.Ю., Сперанская В.Н., Пагуева Л.Ю. // Патент № 2332231 РФ от 10.02.2008 г.
3. Чупрынина Р.П., Алексеева И.А., Озерецковский Н.А. Профилактика коклюша: разработка и применение бесклеточной коклюшной вакцины // Журн. микробиол. 2006. № 1. С. 99 – 105.

## *Nikolaeva A.M., Speranskaya V.N., Sosnina O.Yu., Ustyugov Ya. Yu.* **IMMUNOBIOLOGICAL PROPERTIES OF COMBINED VACCINE WITH ACELLULAR PERTUSSIS COMPONENT**

**Summary.** The immunobiological properties of acellular pertussis vaccine obtained by the original technology were studied in the combined preparation for purpose of prevention diphtheria, tetanus and pertussis. The obtained results demonstrate high immunogenic properties of acellular pertussis vaccine and its low toxic and sensitizing characteristics.

**Key words:** acellular pertussis vaccine, combined vaccines, immunobiological properties.

УДК 615.371:616-006.6

## *Пирожкова Д.С., Смирнова О.Ю., Бажан С.И., Чикаев Н.А., Волкова О.Ю., Карпенко Л.И.* **КОНСТРУИРОВАНИЕ ПРОТИВОРАКОВОЙ ДНК-ВАКЦИНЫ, КОДИРУЮЩЕЙ ПОЛИ-СТЛ-ЭПИТОПНЫЙ ИММУНОГЕН**

ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово, Новосибирская область, Россия;

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Трансмембранный белок Her-2/ErbB-2 – распространенный раковый антиген, гиперэкспрессия этого белка наблюдается в 20-30% случаев рака молочной железы и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Перспективным подходом к лечению и профилактике злокачественных опухолей является ДНК-вакцинация, индуцирующая цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+СТЛ). Нами был сконструирован искусственный поли-СТЛ-эпитопный противоопухолевый иммуноген АТИ (Anti Tumor Immunogen) и кандидатная ДНК-вакцина против Her-2/ErbB-2-специфичных опухолей, кодирующая АТИ. Экспрессия целевого иммуногена в эукариотических клетках 293Т, трансфицированных ДНК-вакциной pcDNA-АТИ, была подтверждена иммуногистохимическим окрашиванием с использованием моноклональных антител, конъюгированных с пероксидазой хрена. Полученная ДНК-вакцина pcDNA-АТИ является перспективным кандидатом для проведения доклинических исследований иммуногенности на лабораторных мышах и противоопухолевого действия на культурах клеток.

**Ключевые слова:** вакцина, ДНК-вакцина, раковый антиген, иммуноген.

#### Введение

Рак молочной железы занимает первое место среди онкологических заболеваний женщин, лидируя по показателям и заболеваемости, и смертности. При выявлении рака на первой стадии современные методы лечения обеспечивают 5-летнюю выживаемость 96% пациентов. Однако в большинстве случаев больные сами обнаруживают у себя опухоль, которая почти всегда относится к поздним стадиям, плохо поддающимся химио- и радиотерапии. Привлекательным и перспективным подходом к лечению метастазирующих опухолей является ДНК-вакцинация, индуцирующая цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+СТЛ), которые являются главными эффекторными клетками противоракового иммунного ответа.

Одним из распространенных раковых антигенов является трансмембранный белок Her-2/ErbB-2 – член семейства тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста. Гиперэкспрессия этого белка обнаруживается в 20–30% случаев рака молочной железы и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Известно, что антитела к Her-2/ErbB-2 обладают антипролиферативным действием, а цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+СТЛ) обладают противоопухолевой активностью.

**Цель работы:** конструирование искусственного поли-СТЛ-

эпитопного противо-опухолевого иммуногена АТИ (Anti Tumor Immunogen) и кандидатной ДНК-вакцины против Her-2-позитивных опухолей, несущей ген АТИ, а также оценка его экспрессии.

#### Материалы и методы

Для предсказания эпитопов белка Her-2/ErbB-2 использовалась программа NetMHC-3.0 (<http://immuneepitope.org>). Дизайн целевого иммуногена был осуществлен с использованием моделей Toes и соавт. [4] для предсказания протеасомного процессинга и моделей Peters и соавт. [3] для прогнозирования взаимодействия между пептидами и белками TAP. Ген, кодирующий иммуноген АТИ, был синтезирован и клонирован в составе плазмиды pcDNA 3.1, в результате получена ДНК-вакцина pcDNA-АТИ. Для оценки экспрессии гена проводили трансфекцию клеток 293Т и окрашивание их цитоплазмы с помощью моноклональных антител к эпитопу белка p24 ВИЧ (Mab 29F2) и конъюгата антител козы против IgG мыши с пероксидазой хрена (Sigma).

#### Результаты и обсуждение

Для конструирования целевого полиэпитопного иммуногена из последовательности белка ErbB-2 были отобраны СТЛ-эпитопы, рестриктированные девятью аллелями HLA I класса, чтобы учесть полиморфизм генов HLA и получить 90–95% охват практически любой человеческой популяции. Из 31 отобранного СТЛ-эпитопа последовательности шести эпитопов были взяты из базы данных Immune Epitope Database (<http://immuneepitope.org>), тогда как последовательности 25 других эпитопов были предсказаны с помощью программы NetMHC-3.0. Кроме того, для тестирования иммуногенности проектируемой кандидатной ДНК-вакцины на мышах BALB/c были отобраны пять СТЛ-эпитопов, рестриктированных молекулами H-2Kd [2].

Отобранные 36 CD8+ СТЛ-эпитопов затем были объединены в единую последовательность (polyСТЛ). При конструировании поли-СТЛ-эпитопной конструкции учитывались имеющиеся данные о процессинге и презентации антигенов, согласно которым индукция CD8+ СТЛ ответа при вирусной инфекции или ДНК-иммунизации происходит путем представления эндогенно экспрессируемых антигенов (в том числе вирусных или опухолевых) совместно с молекулами MHC I класса на поверхности клеток. При этом антигены распознаются специфическими СТЛ не как полноразмерные белки, а как короткие пептиды (8-12 а.о.), ассоциированные со специфическими молекулами MHC I класса. Эти короткие антигенные эпитопы появляются из цитоплазматических белков в результате протеасомного процессинга [5]. После процессинга пептиды переносятся в просвет эндоплазматического рети-

кулула с помощью транспортных белков – TAP1/TAP2 и связываются с образующимися молекулами МНС I класса. Поэтому, чтобы обеспечить необходимый процессинг полученной полиэпитопной конструкции и презентации освобожденных пептидов антигенпрезентирующими клетками, все эпитопы в составе целевой конструкции были фланкированы специфическими последовательностями, содержащими мотивы, которые по замыслу должны обеспечить протеасомное освобождение каждого антигенного пептида строго по С-концевому остатку, а также мотивы для связывания с TAP.

Для усиления ответа CD8<sup>+</sup> CTL в состав вакцинной конструкции включен универсальный пептид 'PADRE' (Pan DR Epitope), вызывающий ответы CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов-хелперов. Для оценки экспрессии и метаболической стабильности целевого иммуногена в его состав был включен эпитоп белка р24 ВИЧ-1, с которым связываются моноклональные антитела 29F2. На N-конце полученной конструкции был помещен убиквитин (Ub), способствующий связыванию полиэпитопного иммуногена с протеасомой [1]. Спроектированный таким образом искусственный иммуноген АТИ имеет следующую структуру: Ub–polyCTL–PADRE–Gag–эпитоп.

Подлинность сконструированной ДНК-вакцины рсDNA-АТИ была подтверждена рестрикционным анализом и секвенированием фрагмента, содержащего ген и промоторную область. Плазмида была наработана в препаративных количествах в клетках E.coli DH5αF<sup>+</sup> и использована для трансфекции эукариотических клеток 293Т. Было показано, что окрашивание цитоплазмы клеток 293Т наблюдалось только при трансфекции плазмидой рсDNA-АТИ, и не наблюдалось при трансфекции исходным вектором рсDNA 3.1, что подтверждает экспрессию гена АТИ.

#### Заключение

Получена ДНК-вакцинная конструкция рсDNA-АТИ, кодирующая полиэпитопный противоопухолевый иммуноген АТИ, являющийся перспективным кандидатом для проведения доклинических исследований иммуногенности на лабораторных мышах и противоопухолевого действия на культурах клеток.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Andersson H.A., Barry M.A. Maximizing Antigen Targeting to the

Proteasome for Gene-Based Vaccines // Molecular Therapy. 2004.Vol.10. P. 432-446.

2. Nava-Parada P., Forni G., Knutson K.L. et al. Peptide Vaccine Given with a Toll-Like Receptor Agonist Is Effective for the Treatment and Prevention of Spontaneous Breast Tumors // Cancer Research. 2007. Vol.67(3). P.1326-1334.

3. Peters B., Bulik S., Tampe R. et al. Identifying MHC class I epitopes by predicting the TAP transport efficiency of epitope precursors // Journal of Immunology. 2003. Vol. 171. P.1741-1749.

4. Toes R.E., Nussbaum A.K., Degermann S. et al. Discrete Cleavage Motifs of Constitutive and Immunoproteasomes Revealed by Quantitative Analysis of Cleavage Products // Journal of Experimental Medicine. 2001. Vol.194. № 1. P.1-12.

5. York I.A., Rock K.L. Antigen processing and presentation by the class I major histocompatibility complex // Annual Review of Immunology. 1996. Vol. 14. P. 369-396.

*Pirozhkova D.S., Smirnova O.Yu., Bazhan S.I., Chikaev H.A., Volkova O.Yu., Karpenko L.I.*

## DESIGN OF THE ANTI-CANCER DNA-VACCINE CODING FOR POLI-CTL-EPITOPE IMMUNIGEN

**Resume.** Her-2/ErbB2-protein is a widespread cancer antigen, its overexpression occurs in 20-30% of breast cancers and is associated with poor prognosis. DNA-vaccination, inducing cytotoxic T-lymphocytes (CD8+ CTL) is the promising approach for cancer prevention and treatment. We have designed a DNA-vaccine against Her-2/ErbB-2-positive cancer encoding an artificial poly-CTL-epitope immunogen. The expression target immunogen in 293T cell line, transfected with DNA-vaccine pcDNA-ATI, has been confirmed by immunohistochemical staining with use of monoclonal antibodies, conjugated with a horse-radish peroxidase. This DNA-vaccine is highly perspective candidate for pre-clinical study of immunogenicity in mice models and anticancer activity in cell lines.

**Key words:** vaccine, a cancer antigen, DNA-vaccination, immunogen.

УДК 615.218.2

*Пучнина С.В., Решетников В.И.*

## ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ ТЕОРИТИНА И БАЗОВОГО СОСТАВА ДЛЯ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрав, г. Пермь, Россия

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования технологических свойств субстанции теоритина и базового состава для таблетирования. Определена возможность получения таблеток теоритина методом прямого прессования.

**Ключевые слова:** антигистаминные средства, прямое прессование.

Для конца XX – начала XXI века характерен стремительный рост аллергических заболеваний по всему миру. В настоящее время на планете от различных проявлений аллергии страдает каждый третий человек. Активный рост числа людей, страдающих аллергическими заболеваниями, влечет за собой увеличение спроса на противоаллергические препараты.

В целом вся группа противоаллергических препаратов демонстрирует уверенный рост, но наблюдается снижение для традиционно высоко продаваемых антигистаминных препаратов первого поколения (димедрол, супрастин). При этом возросли продажи для современных противоаллергических препаратов с кратностью приема 1 раз в сутки [1]. Следовательно, разработка новых высокоэффективных препаратов с удобным режимом приема весьма актуальна.

#### Цели работы

Оценка технологических свойств субстанции теоритина и полученные экспериментальной серии таблеток.

#### Материалы и методы

В работе использовались следующие вспомогательные вещества: Ludipress, Fortmaxx, Tabulose, целлюлоза микрокристаллическая марок Microcel-500, Microcel-101, Comprecel-102; кросповидон, крахмал, кальций стеарат. Все вспомогательные вещества разрешены к использованию и зарегистрированы на территории РФ.

Для прогнозирования технологии таблеток субстанцию теоритина и базовый состав для таблетирования проверяли по основным технологическим свойствам (насыпная плотность, сыпучесть, прессуемость

и т.д.) по стандартным методикам.

#### Результаты

Порошок теоритина обладал невысокой прессуемостью (около 30 Н). Сыпучесть неудовлетворительна как в свободном, так и в вибрационном режиме (порошок не сыпался). Насыпная плотность субстанции (свободная и вибрационная) удовлетворительна (277,9 и 449,6 кг/м<sup>3</sup> соответственно). Сила выталкивания стандартных прессовок без предварительной смазки матрицы (ацетоновый раствор кислоты стеариновой) удовлетворительна (690,0±198,6 Н).

Исходя из технологических свойств субстанции теоритина, для обеспечения надлежащих параметров таблетлируемой массы необходимо использовать формообразующие и смазывающие вещества. В этом случае возможно использовать метод прямого прессования.

Разработано девять составов для таблетирования с различными комбинациями вспомогательных веществ (формообразующих и разрыхляющих). Оптимальным по соотношению технологических свойств и стоимости вспомогательных веществ оказался состав с наполнителем микрокристаллической целлюлозой марки Comprecel 102, названный базовым. Технологические свойства таблетлируемой массы приведены в таблице 1.

Таблетлируемая масса обладала хорошими показателями насыпной плотности и сыпучести 3,0 г/с. Значение угла естественного откоса удовлетворительное. Прессуемость композиции очень высокая (210,0±0,0 Н), сила выталкивания удовлетворительная (78,3±7,2 Н).

Установлено, что таблетлируемая масса базового состава обладала удовлетворительными технологическими свойствами.

Из полученного состава прессовали таблетки сферической формы, диаметром 6 мм, массой 80 мг на эксцентриковом прессе «Эн-глер» (Австрия). Таблетки белого цвета, сферические со средней массой 80,4±0,7 мг. Прочность на раздавливание составила 61,0±2,8 Н, прочность на истирание – 99,75 %, распадаемость – 22,3±2,9 секунды. По оцененным параметрам таблетки удовлетворяли требованиям дей-

ствующей ГФ (ОФС «Таблетки»).

#### Заключение

В результате проделанной работы изучены технологические свойства субстанции теоритина и таблетированной массы. С учетом того, что содержание действующего вещества в таблетке составляет 2,5%, то в основном технологические свойства состава обеспечиваются свойствами вспомогательных веществ. Как оптимальный был оценен состав «Базовый» на основе Compracol-102. Получена и стандартизована экспериментальная серия таблеток, таблетки заложены на хранение.

Таблица 1

Технологические свойства таблетированной массы базового состава

Технологические свойства	Результат
Прессуемость, Н	210,0±0,0
Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup> - вибрационная - свободная	480,3±34,1 360,0±11,1
Сыпучесть, г/с	3,0±0,2
Угол естественного откоса, угл.°	39,0±6,6
Сила выталкивания, Н	78,3±7,2

УДК 578.224

*Трегубчак Т.В., Непомнящих Т.С., Щелкунов С.Н.*  
**ИЗУЧЕНИЕ ФНО-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА ВИРУСА НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ  
КАК ОСНОВЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФНО-БЛОКАТОРОВ**

ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово, Новосибирская область, Россия

**Резюме.** ФНО-связывающий белок СгтмВ вируса натуральной оспы (ВНО) может стать основой новых терапевтических препаратов для лечения заболеваний, вызванных гиперпродукцией ФНО. Однако, нами было показано, что при иммунизации мышей СгтмВ ВНО столь же эффективно индуцировал гуморальный иммунный ответ, как и белок оболочки поксвирусов А30L, эмульгированный в адьюванте Фрейнда. Поскольку С-концевой домен (SECRET) белка СгтмВ ВНО не участвует в связывании ФНО, с целью снижения иммуногенности СгтмВ при сохранении способности ингибировать ФНО нами в бакуловирусной системе экспрессии был получен рекомбинантный белок СгтмВ ВНО с делетированным SECRET-доменом. Его биологическая активность была изучена *in vitro*.

**Ключевые слова:** ФНО-связывающие белки, вирус натуральной оспы.

#### Введение

Гиперпродукция фактора некроза опухолей (ФНО) может привести к таким патологиям, как ревматоидный артрит, болезнь Крона, септический шок. Для лечения таких заболеваний широко применяются препараты, являющиеся антагонистами ФНО [1].

В геноме вируса натуральной оспы (ВНО) представлена нуклеотидная последовательность, кодирующая белок СгтмВ (cytokine response modifier В). Ранее в исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что данный белок является эффективным антагонистом ФНО [2], что позволяет рассматривать СгтмВ ВНО как основу для создания ФНО-блокаторов.

#### Цель исследования

Целью работы являлось изучение биологических свойств целевого белка СгтмВ ВНО и его усеченного варианта.

#### Материалы и методы

Использовали линии клеток *Spodoptera frugiperda* Sf-21, фибробластов мыши L-929. Рекомбинантные ортоксвирусные белки получали в бакуловирусной системе экспрессии Вас-то-Вас стандартными генно-инженерными методами с последующей аффинной очисткой.

#### Результаты

Септический шок – тяжелая патология, приводящая к развитию полиорганной недостаточности и часто завершающаяся летальным исходом. Одной из причин развития данной патологии является высокий индуцированный уровень продукции ФНО. Ранее для полноразмерного белка СгтмВ ВНО был показан значительный терапевтический эффект на мышиную модель липополисахарид (ЛПС)-индуцированного эндотоксического шока.

У белка СгтмВ выделяют С-концевой домен, связывающий хемокины (SECRET (Smallpox virus-Encoded Chemokine Receptor) домен) и N-концевой ФНО-связывающий домен, данные домены являются функционально и структурно независимыми [3, 4]. Рассматривая данный белок в качестве основы для создания лекарственных средств, не-

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Оценка продаж драже и таблеток диазолина в аптеках города Перми за 2008-2010 годы / С.В. Пучнина, В.И. Решетников – Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2010. – № 7. – С. 305-307.

*Puchnina S.V., Reshetnikov V.I.*  
**EVALUATION OF TECHNOLOGICAL  
PROPERTIES OF THE SUBSTANCE TEORITIN  
AND THE BASIC COMPOSITION FOR  
TABLETING**

**Summary.** Technological properties of the substance Teoritin and the basic composition for tableting are investigated. The making possibility of tablets by direct composition is identified.

**Key words:** Antihistamines, direct compression.

обходимо оценить иммуногенность потенциального препарата, что и стало первым этапом работы.

Иммуногенность белка СгтмВ ВНО определяли относительно высокоиммуногенного белка оболочки поксвирусов А30L в эксперименте на мышах. Методом ИФА было показано, что СгтмВ ВНО активирует антителогенез столь же эффективно, как и белок А30L, введенный в адьюванте Фрейнда. Таким образом, белок СгтмВ ВНО является высокоиммуногенным, что может затруднить многократное введение препарата человеку, страдающему от заболеваний, вызванных гиперпродукцией ФНО. Однако, так как в развитии септического шока ключевую роль играет ФНО, удаление хемокин-связывающего SECRET-домена не должно привести к утрате терапевтических свойств белка СгтмВ ВНО и, возможно, приведет к снижению иммуногенности за счет уменьшения молекулярной массы.

На следующем этапе работы нами был получен белок СгтмВ ВНО с делетированным SECRET-доменом в бакуловирусной системе экспрессии. Продукция полученного белка в клетках насекомых линии Sf-21 была оптимизирована путем варьирования множественности заражения и временем инкубации с рекомбинантным бакуловирусом. Наибольший выход для полученного белка наблюдался при множественности заражения 0.1 БОЕ/кл. и временем инкубации с вирусным материалом 5 суток.

В эксперименте *in vitro* на культуре клеток мышинных фибробластов L-929 было показано, что удаление SECRET-домена не приводит к потере способности нейтрализовать цитопатическое действие ФНО.

#### Заключение

Нами было показано, что в эксперименте *in vitro* удаление SECRET-домена не приводит к потере способности такого белка нейтрализовать цитопатическое действие ФНО человека и мыши. Кроме того, возможно, что такой вариант белка будет обладать сниженной иммуногенностью относительно целевого белка СгтмВ ВНО, поэтому белок СгтмВ ВНО с делетированным SECRET-доменом может оказаться более перспективной основой для создания ФНО-блокаторов при дальнейшем изучении его свойств.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (09-04-00055а; 10-04-00479а) и Правительства Новосибирской области*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Непомнящих Т.С., Антонен Д.В., Гилева И.П., Щелкунов С.Н. Болезни, обусловленные нарушением продукции TNF и IFN, и современные подходы к их терапии // Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 127. – С. 576-587.

2. Гилева И.П., Малкова Е.М., Непомнящих Т.С., Виноградов И.В., Лебедев Л.Р., Кочнева Г.В., Гражданцева А.А., Рябчикова Е.И., Щелкунов С.Н. Изучение действия TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы на развитие ЛПС-индуцированного эндотоксического

шока // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5. – С. 44-48.

3. Alejo A., Ruiz-Arguello M.B., Ho Y., Smith V.P., Saraiva M., Alcami A. A chemokine-binding domain in the tumor necrosis factor receptor from variola (smallpox) virus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – V. 103. – P. 5995-6000.

4. Denis V Antonets, Tatyana S Nepomnyashchikh, Sergej N Shchelkunov. SECRET domain of variola virus CrmB protein can be a member of poxviral type II chemokine-binding proteins family BMC Res Notes. – 2010. – V. 3. – P. 271.

*Tregubchak T.V., Nepomnyashchikh T.S., Shchelkunov S.N.*

## STUDYING OF TNF-BINDING PROTEIN OF THE VIRUS OF THE NATURAL SMALLPOX AS BASES FOR CREATION TNF- BLOCKERS

**Summary.** TNF-binding CrmB protein of variola virus (VARV) might be a promising candidate for creation of novel therapeutic for treating diseases driven by TNF overproduction. However, VARV-CrmB was shown to activate B-cell responses in mice as efficiently as poxvirus envelope A30L protein with Freund's adjuvant. As C-terminal domain (SECRET) of VARV-CrmB does not participate in binding TNF, VARV-CrmB lacking SECRET-domain was produced in baculovirus expression system to reduce immunogenicity of the protein while retaining its ability to inhibit TNF activity. Biological properties of truncated VARV-CrmB protein were studied in vitro.

**Key words.** TNF-binding protein, variola virus.

УДК 615.011

*Шаблакова А.С., Петров А.Ю., Уломский Е.Н.*

## ЗНАЧИМЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУБСТАНЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** На базе Уральского фармацевтического кластера было создано противовирусное лекарственное вещество триазабирин. Триазабирин показал достаточно высокий противовирусный эффект в отношении вирусов гриппа типа А и В, а также вирусов герпеса, клещевого энцефалита и др. Большинство лекарственных препаратов выпускаются в форме таблеток. Первым этапом при создании лекарственных форм является изучение свойств активной субстанции. По результатам исследования определены оптимальные значения основных технологических свойств субстанции триазабирина: размер частиц – 0,5–1,0 мм; влажность – не более 0,5%; сыпучесть – 10,5±0,47 г/с; насыпная плотность – 0,757±0,056 г/см<sup>3</sup>.

**Ключевые слова:** Триазабирин, технологические свойства.

### Актуальность

Лекарственное вещество триазабирин [3] обладает высокой эффективностью в подавлении репродукции вирусов гриппа, герпеса и некоторых других. Всякое лекарственное вещество, прежде чем войти в медицинскую практику, должно обрести лекарственную форму. Субстанция лекарственного вещества должна обладать определенными тех свойствами для эффективности технологического процесса.

### Цель

В результате исследования необходимо определить унифицированные требования к технологическим свойствам субстанции триазабирина, определяющим качество конечной продукции.

### Методы

Сыпучесть по ГОСТ 25139-93, насыпную массу по ГОСТ 19440-94, фракционно-дисперсный состав ситовым методом, влагосодержание по ГФ XI, вып.1, с.176, истинную плотность пикнометрическим способом [1, 2].

### Результаты

В качестве рабочего образца использовали несколько серий субстанции триазабирина, синтезированных в лабораториях кафедры органической химии ХТФ УрФУ и ИОС УрО РАН. Был проведен ситовый анализ порошка. Результаты анализа показывают, что наибольший процент частиц имеют размеры 0,5–1,0 мм и 0,2–0,3 мм. Затем были определены основные технологические характеристики субстанции триазабирина по вышеописанным методикам. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Технологические характеристики Триазабирина

Название объекта	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса, град.	Насыпная масса, г/мл	Насып. масса после усадки, г/мл	Влажность, %
Триазабирин	9,2±0,6	43,8–45,1	0,757±0,056	0,688±0,045	2,58±0,13

Также было проведено исследование зависимости сыпучести как основного показателя в промышленной технологии лекарств, от раз-

мера частиц и влажности порошка.

Оптимальная сыпучесть фиксируется у порошка с содержанием влаги не более 0,5%. Дальнейшее увеличение содержания влаги вызывает резкое снижение сыпучести порошка. Определена максимальная сыпучесть частиц с размером от 0,5 до 0,63 мм. Сыпучесть с увеличением размера частиц повышается. Насыпная плотность в пределах 0,760±0,034 обеспечивает оптимальное объемное дозирование порошка в матрицу таблеточного пресса.

### Заключение

В результате исследования выбраны методики определения технологических свойств субстанции триазабирина; произведена оценка результатов определения технологических характеристик субстанции триазабирина и выявлена взаимная зависимость сыпучести от размера частиц и влажности порошка. Были предложены оптимальные значения технологических свойств субстанции триазабирина:

- размер частиц: 0,5–1,0 мм;
- влажность: не более 0,5%;
- сыпучесть: 10,5±0,47 г/с;
- насыпная плотность: 0,757±0,056 г/см<sup>3</sup>.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Коузов П.А., Скрябина Л.Я. Методы определения физико-химических свойств промышленных пылей. – Л.:Химия, 1983. – 143 с.
2. Промышленная технология лекарств, в 2-х т./ под. ред. В.И.Чуешова – Харьков:МТК-Книга, 2002 -717 с.
3. Патент на изобретение № 2294936 натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-С]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она дигидрат, обладающий противовирусной активностью.

*Shablakova A.S., Petrov A.U., Ulomsky E.N.*

## PHARMACEUTICAL SUBSTANCE IMPORTANT TECHNICAL PROPERTIES

**Summary.** Triazavirin are actively developed by the Ural pharmaceutical cluster. Triazavirin has wide spectrum antiviral activity against DNA and RNA consisting viruses, as was determined by research. Many drugs are performed in tablets form. First of all it is necessary to investigate properties of active substance. Based on the results it was found Triazavirin substance optimal technical properties: particle size – 0,5–1,0 mm; humidity – less 0,5%; friability – 10,5±0,47 g/s; bulk density – 0,757±0,056 g/cc.

**Key words:** Triazavirin, technical properties.

Волчегорский И.А., Рассохина Л.М.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ РОССИЙСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ – ЭФФЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ

ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Росздрава, г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Проведено краткосрочное, проспективное, плацебо-контролируемое, простое «слепое», рандомизированное исследование влияния  $\alpha$ -липоевой кислоты и мексидола на динамику дистальной симметричной полинейропатии, нарушений аффективного статуса и когнитивных функций у больных сахарным диабетом. Установлено, что двухнедельное введение  $\alpha$ -липоевой кислоты (в разовой дозе 600 мг, внутривенно) и мексидола (в разовой дозе 300 мг, внутривенно) вызывает достоверное снижение суммарного балла по шкале нейропатического симптоматического счета. Использование  $\alpha$ -ЛК вызвало уменьшение только интегрального показателя НСС. У больных, получавших мексидол, было отмечено достоверное снижение всех проявлений парестезии (покалывания, жжения, онемения) и выраженности судорог в дистальных отделах нижних конечностей. Усиление базисного лечения действием  $\alpha$ -ЛК и мексидола сопровождалось избирательным улучшением динамики депрессивного «чувства вины». Курсовое применение  $\alpha$ -липоевой кислоты дополнительно способствует улучшению внимания, изученного с помощью таблиц Шульце.

**Ключевые слова:** производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты, диабетическая нейропатия.

Диабетические нейропатии (ДН) относятся к числу наиболее распространенных поздних осложнений сахарного диабета (СД), во многом определяющих неблагоприятные исходы этого заболевания и снижение качества жизни пациентов. Прежде всего это касается дистальной симметричной полинейропатии (ДСПН). Проблема центральных нейропатий при СД считается клинически менее значимой. Неспецифический характер и слабая выраженность симптоматики начальных стадий диабетической энцефалопатии (ДЭ) существенно затрудняют её диагностику, что препятствует своевременному началу лечения. Одним из доказательных подходов к лечению ДН является применение препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты ( $\alpha$ -ЛК), которые включены в алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД [1]. Антинейропатический эффект  $\alpha$ -ЛК в значительной степени связывают с её антиоксидантной активностью. Аналогичным действием обладают оригинальные отечественные антиоксиданты – производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты: 2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид (эмоксипин), 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (мексидол) и N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат (реамберин). Показано, что все эти лекарственные средства (ЛС) существенно уменьшают симптоматику ДСПН и сопутствующие аффективные нарушения у больных СД [2]. Изучение влияния эмоксипина и мексидола на когнитивные функции и аффективный статус больных СД выявило равновыраженное позитивное влияние обоих препаратов на показатели оперативной памяти и распределение внимания, а также способность повышать показатели невербального интеллекта [3]. В этом же исследовании эмоксипин и мексидол проявили клинически значимую тимоаналептическую активность. Немаловажно, что действие мексидола сочетается с его высокой «метаболической безопасностью» при СД; в отличие от эмоксипина мексидол не оказывает неблагоприятного влияния на углеводный обмен, а в отличие от реамберина – на показатели липидемии у больных СД [2]. Напротив, использование мексидола способствует коррекции СД – ассоциированной гиперхолестеринемии [4].

Представленная статья посвящена сравнительному анализу влияния  $\alpha$ -ЛК и мексидола на клинические проявления периферической и центральной нейропатии (симптоматику ДСПН, аффективный и когнитивный статус) больных СД в дизайне краткосрочного, проспективного, плацебо-контролируемого, простого «слепого», рандомизированного исследования. Больные (90 человек) были распределены на 3 равночисленные группы, сопоставимые по клинико-anamnestическим характеристикам, возрасту и половому составу. Больным I-ой группы дополнительно проводили ежедневное внутривенное капельное введение 200 мл полиаризующей смеси («активная плацебо-терапия»). Больные II-ой группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 600 мг  $\alpha$ -ЛК. Больным III-ей группы тем же путем ежедневно вводили 300 мг мексидола. Длительность терапии составила 14 дней. Установлено, что оба препарата вызвали достоверное снижение суммарного балла по шкале нейропатического симптоматического счета (НСС) как по сравнению с исходными значениями в соответствующих группах, так и относительно конечной величины в группе «активная плацебо-

терапия». Важно подчеркнуть, что  $\alpha$ -ЛК существенно уступала мексидолу по выраженности снижения нейропатической симптоматики: использование  $\alpha$ -ЛК вызвало достоверное уменьшение только интегрального показателя НСС. У больных, получавших мексидол, было отмечено достоверное снижение всех проявлений парестезии (покалывания, жжения, онемения) и выраженности судорог в дистальных отделах нижних конечностей. Качественные особенности влияния мексидола на отдельные составляющие шкалы НСС практически полностью совпадают с результатами предыдущего исследования [2]. Усиление базисного лечения действием  $\alpha$ -ЛК и мексидола сопровождалось избирательным улучшением динамики депрессивного «чувства вины» в сравнении с группой «активная плацебо-терапия». При этом ни одно из изученных ЛС не повлияло на динамику IQ, исходные величины которого соответствовали уровню «хорошей нормы». Таким образом, мексидол зарекомендовал себя как эффективное средство терапии нейропатических осложнений СД, по ряду параметров даже превосходящее действие  $\alpha$ -ЛК. Включение оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в существующие стандарты оказания специализированной медицинской помощи позволит не только улучшить результаты лечения, но и снизить экономические затраты.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов, И.И., Шестакова М.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2009. 104 с.
2. Волчегорский И.А., Москвичева М.Г., Чащина Е.Н. Влияние эмоксипина, реамберина и мексидола на нейропатическую симптоматику и систолическую функцию миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы // Терапевт. арх. 2005. Т. 77, № 10. С.10-15.
3. Волчегорский И.А., Местер Н.В. Влияние антиоксидантов группы 3-оксипиридина на депрессию у больных сахарным диабетом // Клинич. медицина. 2007. № 2. С.40-45.
4. Волчегорский И.А., Алексеев М.Н., Волчегорская М.И., Рассохина Л.М. Влияние  $\alpha$ -липоевой кислоты и мексидола на нейро- и аффективный статус больных с начальными стадиями синдрома диабетической стопы // Клинич. медицина. 2008. № 10. С. 52-59.

Volchegorskii I.A., Rassokhina L.M.

## ORIGINAL RUSSIAN 3-OXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID DERIVATIVES – EFFECTIVE ADDITIONAL MEANS OF DIABETIC NEUROPATHY THERAPY

**Summary.** Short-term prospective placebo-controlled single-blinded randomized study of effects of alpha-lipoic acid and mexidol on dynamics of symmetric sensorimotor polyneuropathy, affective status disorders and cognitive functions was conducted in diabetic patients. It was determined that after 14 days of  $\alpha$ -LA (600 mg a day) and mexidol (300 mg a day) administration there was a significant decrease of total score of neuropathic symptomatic scale.  $\alpha$ -LA administration rendered a decrease of integral neuropathic symptomatic scale index but not individual indices. Along with decrease of total score of neuropathic symptomatic scale in patients treated with mexidol, there was a significant decrease in all paresthetic manifestations (prickling, burning, numbness) and in spasm intensity in distal lower extremities. It was established that administration of alpha-lipoic acid and mexidol decrease of depressive “feeling of guilt”. Additionally, course administration of alpha-lipoic acid increased attention studied with Schulte tables.

**Key words:** 3-oxypyridine and succinic acid derivatives, diabetic neuropathy.

Кетова Г.Г., Панова И.С.

## ОРГАНИЗАЦИЯ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЕ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Государственное учреждение здравоохранения

«Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Челябинск, Россия

**Резюме:** С 2005 года в противотуберкулезной службе Челябинской области ведется регистрация неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Мониторинг безопасности лекарственных средств проходил в несколько этапов. Выявлено увеличение количества зарегистрированных НПР: с 48 в 2007 г. до 313 в 2010 г.

**Ключевые слова:** мониторинг, безопасность лекарственных средств.

### Введение

Соблюдение режимов терапии, длительности интенсивной фазы лечения и фазы продолжения требует приема нескольких противотуберкулезных препаратов (ППП) одновременно (от 2 до 5 и более). На протяжении всего курса лечения туберкулеза пациент может получать терапию по поводу сопутствующих заболеваний (или остро возникающих). Взаимодействие всех лекарственных препаратов у каждого конкретного пациента трудно проследить. До назначения терапии необходимо выявить и оценить все факторы, которые могут привести к развитию неблагоприятных побочных реакций (НПР). Наличие основных факторов риска у больных туберкулезом (заболевания печени, тип ацетилирования, гипопропротеинемия, прогнозируемая полипрагмазия) влияет на частоту НПР. С 2005 года в противотуберкулезной службе Челябинской области ведется работа по регистрации неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств.

**Цель:** показать организацию мониторинга безопасности лекарственных средств на примере противотуберкулезной службы Челябинской области. Оценить значение полученных результатов и показать их практическое применение.

### Материалы и методы

В противотуберкулезной службе Челябинской области используют 3 метода регистрации НПР: метод спонтанных сообщений, ретроспективный анализ историй болезней, получение информации при коррекции терапии клиническим фармакологом в непосредственной беседе с пациентом. Все НПР из областных противотуберкулезных учреждений анализируются на первичном этапе ответственным клиническим фармакологом областного диспансера. Анализируются такие показатели как пол, возраст, коррекция (или без коррекции) НПР, клинические проявления, распределение по торговым наименованиям (производителям) и международным непатентованным наименованиям лекарственных средств.

### Результаты и обсуждение

Работа по мониторингу безопасности лекарственных средств проходила в несколько этапов. 1 этап. Обучение медицинского персонала (лекции на областных конференциях, сообщения на медицинских советах). 2 этап. Введение приказом в каждом учреждении ответственного лица за мониторинг безопасности лекарственных средств. 3 этап. Сбор извещений НПР. Проведенная работа отразилась увеличением количества зарегистрированных НПР, особенно в последние 2 года: с 48 в 2007 г. до 313 в 2010 г.

Медицинскому персоналу рекомендовано регистрировать все НПР, выявляющиеся в процессе работы, независимо от степени тяжести. Это позволяет повысить комплаентность (приверженность) медперсонала к данному виду работ.

Все выявленные НПР подвергаются анализу по нескольким параметрам. Важнейший параметр – проявления НПР. Одни из самых часто встречающихся НПР – гепатотоксические (характерно для всех групп противотуберкулезных препаратов). Гепатотоксические реакции сохраняют одно из ведущих мест среди всех НПР благодаря увеличению среди больных туберкулезом пациентов с хроническими формами гепатитов В и С и других болезней печени. На протяжении всех 5 лет сохраняется высокий процент кожных проявлений НПР (24-35%). Кардиотоксические реакции (32% в 2005 г., 5% в 2010 г.) проявляются клинически: боли в области сердца, тахикардия или по ЭКГ – удлинение интервала QT, появление элементов нарушения ритма. Снижение доли кардиотоксических проявлений НПР обусловлено введением более строгого контроля ЭКГ при приеме кардиотоксичных препаратов (фторхинолоны, изониазид, макролиды) с подсчетом интервала QT и индекса Базета.

В настоящее время НПР регистрируются на все группы препаратов. Наиболее часто – на прием пиразинамида, изониазида, рифампицина, этамбутола. Среди НПР на прочие лекарственные средства наиболее часто регистрируются реакции на антибактериальные препараты.

**Выводы:** ведение регулярной работы по мониторингу безопасности лекарственных средств в противотуберкулезной службе Челябинской области влияет на организационные и лечебные процессы. Доведение полученной информации до медицинского персонала повышает значимость проблемы в целом. Разбор сложных случаев, выявление «типичных» ошибок в назначении определенных групп препаратов позволяет оптимизировать стартовую терапию у каждого пациента, тем самым снизить вероятность НПР. Выявление факторов риска у каждого пациента до начала противотуберкулезной терапии позволяет определить индивидуальный план обследования и мониторинга состояний органов и систем органов, что снижает количество НПР у данного пациента.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П.А. Управление качеством медицинской помощи и клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев, М.В. Аксентьева // Клинико-экономический анализ – М, 2008. - С. 318-325
2. Перельман М.И. Химиотерапия больных туберкулезом / М.И. Перельман, С.Е. Борисов // Лекарственный менеджмент во фтизиатрии – М, 2009. – С. 48-81

Ketova G. G., Panova I. S.

## EXPERIENCE OF DRUG SAFETY MONITORING ORGANIZATION IN CHELYABINSK REGION TUBERCULOSIS SERVICE

**Summary.** Since 2005 anti-TB service of Chelyabinsk region has been registering unfavorable adverse reactions induced by drugs. The process of drug safety monitoring comprised several stages. This work revealed the increased number of registered adverse effects: from 48 in 2007 to 313 in 2010.

**Key words:** monitoring, drug safety

Отделёнов В.А., Дмитриев А.В., Сычев Д.А., Поройков В.В., Дмитриев В.А., Күрес В.Г.

## НАЗНАЧЕНИЕ СУБСТРАТОВ ОСНОВНЫХ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P450 БОЛЬНЫМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИНГИБИРУЮЩИХ И ИНДУЦИРУЮЩИХ ВЛИЯНИЙ НОВЫХ АНТИОКСИДАНТОВ

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, Россия; Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича РАМН (ИБМХ РАМН), г. Москва, Россия

**Резюме.** В настоящее время в клинической практике комплексная фармакотерапия пациентов с церебро-васкулярными болезнями (ЦВБ) включает применение лекарственных средств (ЛС) из группы антиоксидантов. Общепринято, что для разработки безопасных схем фармакотерапии с применением новых ЛС, включая антиоксиданты,

необходимо исследовать их биотрансформацию. Очевидно, что больным ЦВБ часто назначаются ЛС-субстраты изоферментов цитохрома P450 (CYP), однако эпидемиологических исследований частоты назначения подобных препаратов у данной категории пациентов ранее не проводилось. Результаты таких исследований могут создать пред-

S-CYP1A2	12,2%
S-CYP2C19	26,3%
S-CYP2C9	27,2%
S-CYP2D6	55,9%
S-CYP3A4	40,5%

посылки к изучению ингибирующих и индуцирующих свойств новых ЛС, применяющихся у больных с данной нозологией. Целью исследования явилось изучение частоты назначения ЛС-субстратов основных изоферментов CYP больным ЦВБ. Было проанализировано 449 историй болезней пациентов (126 мужчин, 323 женщины, в возрасте  $73,2 \pm 20,6$  лет) с различными формами ЦВБ, проходивших стационарное лечение в 2010 году. Результаты: 55,9% больных ЦВБ получали ЛС-субстраты CYP2D6, 40,5% – CYP3A4, 27,2% – CYP2C9, 26,3% – CYP2C19, 12,2% – CYP1A2. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения клинических исследований биотрансформации новых антиоксидантов у больных ЦВБ.

**Ключевые слова:** биотрансформация, цереброваскулярная болезнь, цитохром P450, этилметилгидроксипиридина малат.

Важнейшим этапом фармакокинетических исследований новых лекарственных средств (ЛС) является изучение их элиминации из организма, позволяющее разрабатывать эффективные и безопасные схемы фармакотерапии. Элиминация происходит путем биотрансформации (чаще всего в печени) и/или экскреции. Система биотрансформации, основным компонентом которой считают изоферменты цитохрома P450 (CYP), занимает центральное место в элиминации ЛС. Под действием ферментов биотрансформации происходит изменение фармакологической активности, снижение липофильности и повышение гидрофильности ЛС, при этом для большинства ЛС фармакологически активное вещество превращается в фармакологически неактивное. Изоферменты CYP проявляют субстратную специфичность, у них имеются определенные регуляторы активности (ингибиторы и индукторы) [1].

Различные формы цереброваскулярной болезни (ЦВБ) развиваются при повреждении сосудов, кровоснабжающих головной мозг. В настоящее время в клинической практике ведения пациентов с ЦВБ все чаще применяются новые ЛС из группы антиоксидантов. Изучение путей элиминации и биотрансформации новых ЛС важно для разработки безопасных схем применения ЛС, исключающих возможные межлекарственные взаимодействия на уровне биотрансформации, и, как следствие, развитие нежелательных лекарственных реакций и/или снижение эффективности при совместном применении с другими ЛС.

Международный опыт снятия с регистрации ряда ЛС (цизаприд, терфенадин, церивастатин и т.д.) в связи с развитием многочисленных серьезных осложнений, причиной которых являлись межлекарственные взаимодействия на уровне биотрансформации, свидетельствует о необходимости изучения путей и механизмов элиминации новых ЛС до регистрации, а также при перерегистрации, если такие данные ранее отсутствовали [2]. Проведение подобных исследований регламентировано в США [5] и в России [2], однако в нашей стране данная норма имеет рекомендательный характер.

Очевидно, что больным ЦВБ часто назначаются ЛС, метаболизирующиеся основными изоферментами CYP, однако исследований частоты назначений подобных ЛС больным ЦВБ ранее не проводилось. Результаты подобных исследований станут предпосылками к изучению ингибирующих и индуцирующих свойств новых ЛС, показанных для лечения больных ЦВБ.

Настоящее исследование проведено на базе двух терапевтических отделений ГКБ №23 им. «Медсантруд». Цель исследования: изучить частоту назначения ЛС-субстратов основных изоферментов CYP больным ЦВБ в терапевтических отделениях многопрофильного стационара. В исследование были включены истории болезней 449 больных (126 мужчин, 323 женщины, в возрасте  $73,2 \pm 20,6$  лет) с различными формами ЦВБ, проходивших лечение в 2010 году. Все больные были разделены по факту приема ЛС-субстратов CYP на основе базы данных об известных субстратах изоферментов CYP [3]. Если больному назначался карбамазепин – он относился в группу пациентов, получавших ЛС-субстрат CYP3A4. Но если пациенту назначалось ЛС, метаболизируемое несколькими изоферментами, или назначались несколько ЛС с различными путями биотрансформации, он был отнесен в несколько соответствующих групп. Например, больные, которые получали галоперидол, соответствовали группам пациентов, получавших ЛС-субстраты CYP3A4 и CYP1A2. Полученные результаты представлены в таблице 1.

В структуре назначений ЛС-субстратов CYP2D6 преобладали  $\beta$ -адреноблокатор метопролол в виде тартрата, карведилол и нейрореплетик тиоридазин. Пациентам, получавшим ЛС-субстраты CYP3A4, чаще всего назначались блокатор медленных кальциевых каналов нифедипин и противоэпилептическое средство карбамазепин. Из ЛС-субстратов CYP2C9 чаще всего назначались диклофенак и глибенкламид. В частоту назначения ЛС-субстратов CYP2C19 наибольший вклад вносит омепразол. Из ЛС-субстратов CYP1A2 назначались в основном теофиллин (в составе эуфиллина) и трициклический антидепрессант amitриптилин, метаболизируемый также с участием CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Полученные результаты свидетельствуют о частом назначении больным ЦВБ ЛС-субстратов основных изоферментов CYP. Целесообразно изучать биотрансформацию новых ЛС, которые показаны пациентам с ЦВБ, включая оценку их индуцирующих и ингибирующих свойств по отношению к изоферментам цитохрома P450, направленных на терапию данной патологии, для разработки эффективных и безопасных схем лечения путем профилактики нежелательных межлекарственных взаимодействий на уровне системы биотрансформации ЛС.

С точки зрения прогнозирования возможного изменения активности системы биотрансформации представляет интерес компьютерная система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), разработанная в ИБМХ РАМН, которая, в частности, предназначена для прогнозирования того, с какими изоферментами цитохрома P450 могут взаимодействовать новые, еще не изученные в этом отношении *in vivo* и *in vitro* фармакологические вещества (исследование *in silico*). Система основана на анализе взаимосвязей «структура вещества – активность» с использованием обучающей выборки, содержащей большое количество химических соединений с различными видами биологической активности [4]. Так, для антиоксидантного средства этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол, ОАО Синтез), показанного для терапии различных форм ЦВБ, система PASS прогнозирует возможное изменение активности CYP2C9 и CYP3A4. Учитывая частоту назначения ЛС-субстратов CYP, полученную в настоящем исследовании, и возможную активность этилметилгидроксипиридина малата в отношении компонентов системы биотрансформации, предсказанную в системе PASS, целесообразно изучить в эксперименте *in vitro* и клинических условиях (*in vivo*) возможное индуцирующее и/или ингибирующее действие на изоферменты CYP нового ЛС.

Таким образом, в качестве следующего шага в исследовании возможного индуцирующего или ингибирующего влияния этоксидаола на активность CYP2C9 и CYP3A4 планируется проведение клинического исследования у больных ЦВБ. Активность CYP2C9 будет оценена с применением лозартанового теста, который заключается в определении соотношения концентрации лозартана и его активного метаболита E-3174 в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для исследования активности CYP3A4 будет определяться отношение концентраций  $6\beta$ -гидроксикортизола к кортизолу в моче методом хромато-масс-спектрометрического анализа. Данные методики оценки активности изоферментов CYP *in vivo* регламентированы в российских Рекомендациях по изучению биотрансформации и транспортеров ЛС [2].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. // М.- ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 304 с.
2. Сычев Д. А., Кукес В. Г. Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению. — М. 2009.
3. David A. Flockhart. P450 Drug Interaction Table. URL: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp>
4. Poroikov V., Filimonov D. PASS: Prediction of Biological Activity Spectra for Substances. // Predictive Toxicology. Ed. by Christoph Helma. // Taylor & Francis. — 2005. P. 459-478.
5. Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. URL: <http://www.fda.gov/>

Otdelenov V.A., Dmitriev A.V., Sychev D.A.,  
Poroikov V.V., Dmitriev V.A., Kukes V.G.

## ADMINISTRATION OF SUBSTRATES OF MAJOR CYTOCHROME P450 ISOENZYMES TO PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASE: BACKGROUND TO THE STUDYING OF INHIBITORY AND INDUCING PROPERTIES OF NEW ANTIOXIDANTS

**Summary.** The complex pharmacotherapy of patients with cerebrovascular disease (CVD) currently involves the clinical use of drugs called antioxidants. Thesis that the study of drug biotransformation

is necessary to develop safe drug therapy using new drugs, including antioxidants, is generally accepted. It is clear that drug substrates of cytochrome P450 (CYP) isoenzymes are often administered patients suffering CVD, but there were no epidemiological studies on the frequency of use such of drugs in these patients conducted previously. The results of such studies may become a ground for the study of inhibitory and inducing properties of new drugs used in patients with this clinical entity. The goal of our study was to assess the frequency of prescribing drug substrates of major CYP isoenzymes to CVD patients. There have been 449 case histories of patients suffered various CVD forms (126 men & 323 women, aged  $73,2 \pm 20,6$  years), who had received in-patient treatment in 2010, evaluated. The results we have obtained: 55,9% of CVD patients had received CYP2D6 drug substrates, 40,5% – CYP3A4, 27,2% – CYP2C9, 26,3% – CYP2C19, 12,2% – CYP1A2. These results demonstrate the importance of clinical trials concerning biotransformation of new antioxidants in patients suffering CVD.

**Key words:** biotransformation, cerebrovascular disease, cytochrome P450, ethylmethylhydroxypyridine malate.

УДК 615.036 : 616.9

Редькин Ю.В., Долгих Т.И., Редькина В.Ю.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

ООО «Кабинет профессора Редькина Ю.В.», Омская государственная медицинская академия, г. Омск, Россия

**Резюме.** Обследовано 3200 пациентов с различными оппортунистическими инфекциями (хронический токсоплазмоз, рецидивирующая герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция, хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция).

**Дизайн исследования:** простое слепое исследование, представленное как исследование серии случаев с элементами когортного.

Использовались различные скринирующие и уточняющие серологические и молекулярно-биологические методы верификации диагноза. В оценке иммунного статуса применялся комплексный подход с использованием частотного анализа и определения коэффициентов диагностической значимости по каждому показателю.

При лечении пациентов использовали комбинированную фармакотерапию, сочетая этиотропные средства с иммуномодулирующими препаратами. В качестве основных иммуномодулирующих средств применяли Ронколейкин (ИЛ-2), синтетический гексапептид Имунофан, синтетический фталгидразид Галавит.

Выявлено нарастание частоты тяжелых рецидивирующих герпетических заболеваний, вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр. Показано изменение структуры урогенитальных поражений, свидетельствующих о преобладании хронических и персистирующих форм, вызванных микст бактериально-вирусными патогенами.

Получены данные об эффективности комбинированной этиотропной противовирусной (аномальные нуклеозиды, Панавир) и иммуномодулирующей (Ронколейкин, Имунофан, Галавит) фармакотерапии.

**Ключевые слова:** оппортунистические инфекции, Ронколейкин, Имунофан, Галавит.

Начало XXI века отмечено значительным ростом иммунозависимых заболеваний, с их реструктуризацией в сторону хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов, развивающихся на фоне дисрегуляции системы иммунитета и увеличение числа преморбидных состояний. В последнее десятилетие характер серьезной медико-социальной проблемы приобрели оппортунистические инфекции (ОПИ) вследствие их широкого распространения и крайне неблагоприятного влияния на уровень общего и репродуктивного здоровья населения (5). Проблема осложняется также широким полиморфизмом клинической картины и лабораторных показателей у больных ОПИ, затрудняющим своевременную и дифференциальную диагностику конкретного заболевания.

К группе ОПИ относят те инфекции, которые манифестно проявляют себя у лиц с иммунодефицитными состояниями любой природы (8). Рост заболеваемости ОПИ обусловлен рядом факторов. Особое значение имеют антропогенная трансформация внешней среды, постоянный психоэмоциональный стресс и низкий социально-экономический уровень жизни, особенности климатических условий проживания. Роль этих факторов для регионов Сибири и Крайнего Севера возрастает многократно, так как пояс особого «неблагополучия»

в настоящее время носит преимущественно «зауральский» характер. Между тем, современное представление о здоровье как о качестве организма человека, выражающемся в адекватном его функционировании при определенных генетических данных и условиях окружающей среды, ставит вопрос о качестве жизни (КЖ) субъекта, а не только о его биологическом выживании (6). Сегодня КЖ определяют как интегральную характеристику физического, психического, эмоционального и социального функционирования человека, основанную на его субъективном восприятии. КЖ должно соотноситься с показателем социально-гигиенического мониторинга, учитывая его географическое положение и экологию (4). Система социально-гигиенического мониторинга определяет критерии риска для КЖ и его прогноз на уровне региона, что является методологией управления здравоохранением и всей социальной сферой территории и крайне необходимо для разработки и оценки эффективности медико-социальных программ в сфере здравоохранения (9). Изучение с этих позиций ОПИ является важной социальной задачей. Актуальность решения указанной проблемы также связана с отсутствием единых подходов фармакологической коррекции имеющихся у больных с ОПИ расстройств, равно как и единых национальных протоколов иммунологического сопровождения.

Из группы ОПИ ведущая роль по влиянию на репродуктивное здоровье населения, определяющее возможность воспроизводства здорового потомства и гармонию психосексуальных отношений в семье, отводится герпетической (ВПГ), цитомегаловирусной (ЦМВ), папилломавирусной (ВПЧ), кандидозной, хламидийной и токсоплазменной инфекциям, большая часть которых является инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) (1, 3, 10, 11).

### Материал и методы

Особенности течения ОПИ с позиций влияния на факторы здоровья изучены на основании обследования 3200 пациентов. Оценка КЖ проведена у 230 больных с ОПИ (ВПГ, ЦМВ, токсоплазмоз, микст-инфекции) с помощью стандартизированного опросника SF-36v2 (Ware J.E., Kosinski V., Gandek B., 1994, цит. по 4). Оценивались различные составляющие КЖ: социальное благополучие, физическое благополучие, духовное благополучие.

**Дизайн исследования:** проведено простое слепое исследование, представленное как исследование серии случаев с элементами когортного. Всего выделено 8 шкал, отражающих объективное состояние или субъективное восприятие пациентом своего физического или душевного здоровья (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное ролевое функционирование, психологическое здоровье). Исходя из значений по каждой шкале, определялись интегральные показатели общего физического и общего душевного состояний.

При верификации диагноза использовались различные скринирующие и уточняющие серологические и молекулярно-биологические

методики (ИФА, Иммуноблот, РИФ, ПЦР). Для установления природы микоза слизистых применялась также микроскопия мазка отделяемого.

Исследование иммунного статуса пациентов (n=175) включало: определение содержания и соотношения (CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD95, HLA-DR) основных субпопуляций иммунорегуляторных клеток; ответа Т-лимфоцитов на митогенный стимул в реакции РБТЛ на ФГА; исследование уровней сывороточных иммуноглобулинов и ЦИК с изучением их размерности; показателей фагоцитоза нейтрофилов; определение интерфероновой функции и уровня цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10).

В оценке иммунного статуса использовался комплексный подход, основывающийся на частотном анализе и определении коэффициентов диагностической ценности для каждого показателя. Сущность частотного анализа заключается в установлении доли пациентов, имеющих показатели определенной величины, так как анализ средних величин в данном случае не отражает истинной картины иммунных нарушений, поскольку усредняет величины параметров отдельных пациентов в группе, которые могут быть различными, в том числе по вектору нарушений (2). В наших исследованиях анализировались все показатели иммунной системы, определялась доля пациентов, имеющих 1, 2 или 3-ю степень иммунных нарушений, а также вектор этих нарушений (супрессия или стимуляция показателя). При расчете степени иммунных нарушений применялась формула (2):

Степень иммунных нарушений =  $M_1/Mx100\%$ , где  $M_1$  – показатель конкретного больного;  $M$  – показатель, принятый за норму; легкая степень – отклонения от нормы на 1–33%, средняя степень тяжести – отклонение от нормы на 34–66%, тяжелая степень иммунных расстройств – отклонений от нормы более чем на 66%.

В последующем по рейтинговому алгоритму, учитывая степень иммунных нарушений и величину коэффициента диагностической ценности для каждого показателя, параметры иммунной системы выстраивались в порядке снижающейся значимости с указанием вектора их изменений, образуя формулу иммунных расстройств. Кроме того, интегральная оценка степени иммунодефицита (СИД) также проводилась по комплексному методу Центрального НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова.

В лечении больных с ОПИ использовали комбинированную фармакотерапию. При рецидивирующих вариантах патологии применяли противовирусную, а при необходимости и антифунгальную терапию в супрессирующем режиме. Основным противовирусным средством был российский препарат Панавир, обладающий как противовирусным, так и иммуномодулирующим действием. Панавир является универсальным противовирусным препаратом, так как проявляет вирулицидный эффект против ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Он ингибирует синтез как ранних, так и поздних вирусных белков, тормозит репликацию вирусов в инфицированных клетках, обладает цитопротективным действием. Кроме того, препарат является индуктором интерфероногенеза, что дополняет его противовирусное действие и привносит иммуномодулирующее действие. Благодаря широкому спектру действия препарат эффективен не только при герпетической инфекции, но также при наличии вируса папилломы человека, ЦМВ, вируса Эпштейна-Барр. Особенную ценность препарат имеет при наличии у больного микст-инфекции. Панавир применяли по 100 мг, внутривенно струйно по 5 мл 0,004%-го раствора с интервалом 48 часов. Всего использовали 3–5 инъекций на курс. В течение года курсы терапии повторялись в среднем 3 раза. При наличии герпетической рецидивирующей инфекции применяли препараты аномальных нуклеозидов (ацикловир, валацикловир) в супрессирующем режиме от 2-х до 6-ти месяцев. В зависимости от характера изменений интерфероновой функции для фармакотерапии больных с ОПИ вирусного генеза препараты интерферонов применяли дифференцированно. При супрессированных уровнях эндогенного интерферона назначался «Генферон» либо «Кипферон» (свечи по 500000 МЕ 2 раза в сутки, 10 дней, далее по 1000000 МЕ, 2 раза в

неделю, еще 10 свечей), при сохраненной способности клеток продуцировать интерфероны использовались индукторы интерфероногенеза (Циклоферон, Неовир, Изопринозин).

В качестве основных иммуномодулирующих средств нами чаще применялись препараты Ронколейкин (по 500000 МЕ, под кожу в 2-е точки, 1 раз в 3 дня, №2–3), Имунофан, а также синтетический фталгидразидный иммуномодулятор и противовоспалительный препарат Галавит. Имунофан назначался по 1 мл – 0,005% раствор, который вводился внутримышечно 1 раз в сутки во второй половине дня. Курсовая доза обычно равнялась 10 ампулам. Галавит назначался по 100 мг, внутримышечно 1 раз в сутки, 10 дней, затем препарат вводился по 100 мг в ректальных свечах 1 раз в 2 дня, №10. Учитывая выраженный противовоспалительный эффект Галавита особенно важным было использование препарата при наличии рецидивов хронического токсоплазмоза, при наличии у больного активной вирусной инфекции органа зрения (офтальмогерпес, поражение глаза ЦМВ, хламидиями), либо при воспалительных заболеваниях органов малого таза. При наличии выраженного иммунокомплексного синдрома использовался также препарат Полиоксидоний (ректальные свечи, 12 мг, №20). При дефиците фагоцитарной функции назначался препарат Липоксид (таблетки per os, №10).

При выраженном оппортунистическом рецидивирующем микозе (кандидозный вагинальный вульвовагинит – ВВК, либо респираторный микоз) в зависимости от лекарственного анамнеза использовалась Флуконазол (Дифлюкан, Микосист, Флюкостат, Дифлазон). Препарат назначался в капсулах по 50 мг на прием, ежедневно на протяжении недели. Затем в профилактическом режиме препарат рекомендовался в капсулах по 150 мг на прием, однократно в месяц, на протяжении 6-ти месяцев. При неоднократном использовании флуконазола у женщин с ВВК в предыдущий до обследования период альтернативным препаратом являлся «Итраконазол» (Орунгал, Румикоз, Итразол) в режиме по 100 мг на прием, 2 раза в сутки в течение 3-х дней. Далее препарат назначался по 200 мг на прием, один раз в месяц на протяжении 3-х месяцев. В ряде случаев препарат назначался по 100 мг ежедневно на протяжении 14 дней.

Симптоматическая фармакотерапия использовалась по ситуации. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрических критериев: Вилкоксона, Манна-Уитни, Мак-Немара,  $\chi^2$  Пирсона. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовали критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Оценку достоверности различий между средними при нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

#### Результаты и их обсуждение

Уровень заболеваемости населения Омской области, как видно из табл.1, в группе ИППП после спада в 1999 и 2000 гг. имеет тенденцию к увеличению. В целом произошел рост более чем на 59% с 2001года по 2006 год. Эпидемиологические показатели последующих лет подтверждают данный тезис.

Таблица 1  
Заболеваемость населения Омской области инфекциями ИППП

1997	1998	1999	2000	2001	2005	2006	В среднем за 10 лет
2174,2	1618,9	1156,9	1079,0	1420,6	1672,4	1721,1	1548,8

Как следует из табл. 2, заболеваемость ИППП II-го поколения на территории Омской области превышает по большинству нозологических форм, прежде всего по герпетической и папилломавирусной инфекциям, уровень заболеваемости по РФ.

Среди жителей Омской области и г. Омска серопозитивность по ОПИ составляет 81%. По сравнению с 2000 г. темп прироста заболеваемости ИППП II поколения (в том числе и по ОПИ) составляет более 40%.

Таблица 2

Заболеваемость населения Омской области ИППП II-го поколения за 1997-2006 гг.

Нозология	1997	1998	1999	2000	2001	2005	2006	В среднем за 10 лет	По РФ, 2000 г.
Трихомониаз	308,9	201,5	226,5	192,0	248,8	237,9	258,7	239,3	319,7
Хламидиоз	320,3	291,2	234,5	258,1	181,8	254,7	273,1	212,8	126,2
Уреаплазмоз	206,8	142,3	119,2	99,9	133,1	178,4	187,2	152,4	--
Бактериальный вагиноз	258,6	226,6	120,6	121,8	229,0	257,6	263,7	211,1	--
Кандидоз	527,0	310,0	100,8	89,6	321,5	333,5	317,3	285,7	--
Герпес	12,9	17,5	18,5	16,9	20,7	26,2	26,8	19,9	18,4
Остроконечные кондиломы	37,9	36,1	31,7	27,7	38,9	45,2	43,8	37,3	27,4
Итого...	1672,4	1225,2	851,8	806,0	1173,7	1333,5	1341,2	1200,5	

Важной особенностью ОПИ является их персистирующее течение и влияние на репродуктивное здоровье пациентов. Наиболее отчетливо это проявляется в отношении репродуктивного здоровья женщины. Это реализуется высокой частотой встречаемости и отсутствием тенденции к снижению при заболеваниях мочеполового тракта, высокой частотой микст-инфекций с повышенной патогенностью каждого из возбудителей и резистентностью их к современной фармакотерапии. Другой клинической особенностью этих заболеваний является их хроническое, малосимптомное течение с наличием частых рецидивов, поражением различных органов и функциональных систем пациента (генитальный тракт, желудочно-кишечный тракт и внутренние органы, бронхо-легочная система, нервная система, глаза и т.д.). При исследовании иммунного статуса таких пациентов практически всегда выявляются различные варианты комбинированного структурного вторичного иммунодефицита, включая сложные изменения цитокинового статуса и факторов неспецифической защиты. Если у женщин регистрируются многообразные осложнения акушерского статуса, то у мужчин, как правило, при наличии персистирующих ОПИ, выявляются сложные нарушения в спермограмме. Очень часто у мужчин при наличии активной ОПИ с локализацией в генитальном тракте в анамнезе имеются указания на варикоцеле, паховую грыжу и другие аномалии, хронический простатит.

Имеющиеся у нас данные свидетельствуют о росте за последние годы при патологии генитального тракта у женщин частоты активной герпетической и папилломавирусной инфекции в 2 раза (табл. 2). Кроме того, возросла также и частота цитомегаловирусной инфекции (более чем в 1,5 раза). Следует подчеркнуть, что активное течение ЦМВИ у женщин в отсутствии беременности часто проявляется лишь синдромом астении в сопровождении с эпизодическим или периодическим субфебрилитетом. На фоне повышения частоты встречаемости вирусных ОПИ (ЦМВ, ВПГ, папилломавирусной инфекции) в последние годы происходит относительное (но не абсолютное) снижение частоты хламидийной и хламидийно-бактериальной инфекции. Внедрение в практическую медицину современных методов молекулярно-биологического анализа (ПЦР-диагностика, ИФА, разные варианты иммунного блотинга и др.) позволяют клиницисту адекватно диагностировать и оценивать течение ОПИ, а также эффективность лечения. Например, для диагностики хронических, вяло текущих форм урогенитального хламидиоза полезную информацию дает метод иммуноблота по IgA.

По нашим данным, в группе больных хроническим хламидиозом ассоциированная вирусная инфекция отмечалась в 56%, при этом чаще (в 33% случаев) она сочеталась с ВПГ инфекцией. В качестве ассоциантов хламидий в составе цервикальной микрофлоры выступали генитальные микоплазмы, вирус простого герпеса, вирус папилломы человека, дрожжеподобные грибы рода кандиды. Хронические и персистирующие формы данной патологии отмечены в 75% случаев.

Среди пациентов с трубно-перитонеальной формой бесплодия, у 50% которых был установлен восходящий вариант хламидийной инфекции, в трети случаев отмечался ассоциированный характер поражения.

У беременных с осложненным акушерским анамнезом преобладающей среди сочетанных ОПИ является ЦМВИ. Частота сочетания ЦМВИ с токсоплазмозом составила 45%, ЦМВИ и хламидиоза – 36%, ЦМВИ, хламидиоза и токсоплазмоза у беременных – 19%.

Тяжелые поражения фетоплацентарного кровообращения отмечены у таких пациентов в 18% случаев, самопроизвольные выкидыши – в 10%, преждевременные – в 20%.

Анализ имеющихся данных указывает на рост ВПГ инфекции с признаками активности процесса в 2 раза, ЦМВИ – в 1,7 раза по сравнению с предыдущим пятилетием. Активная ВПГ инфекция встречается 32% случаев, ЦМВИ с признаками активации (данные РИФ, ПЦР и иммуноблота) – в 37%.

Анализ особенностей клинико-лабораторного течения ОПИ у обследованных больных показал, что ассоциированные бактериально-вирусные инфекции более чем в половине случаев (56%) имели агрессивное течение с частыми эпизодами (4–6 и более в год) реактивации, в 16% случаев инфекции протекали с типичной клинической картиной, в остальных случаях имелось атипичное или бессимптомное течение. Исследование на ЦМВИ с детекцией ДНК, антигена вируса с оценкой иммунологического статуса подтвердили у 22% пациентов первичную инфекцию, у 48% – реактивацию, у остальных – персистирующую инфекцию. Для диагностики хронической формы бактериальной или бактериально-вирусной инфекции органов малого таза имеет значение проведение методики иммуноблотинга для обнаружения антител класса IgA к соответствующему возбудителю.

Исследование иммунного статуса у пациентов с персистирующим течением ВПГ и ЦМВ инфекцией, хроническим течением урогенитального хламидиоза свидетельствует о том, что у такой категории

больных формируется длительная (пожизненная) иммуносупрессия. Применение современных методов молекулярной биологии позволило выделить следующие механизмы её формирования: прямое действие полной или abortивной репродукции возбудителя на структурную и функциональную полноценность лимфоцитов, угнетающее действие на иммунную систему растворимых факторов вирусного, бактериального или животного происхождения, освобождающихся из поврежденных клеток, дисбаланс регуляции иммунной системы, прежде всего цитокинового порядка в результате развития любого из трёх указанных выше механизмов иммуносупрессии.

При иммунологическом обследовании с использованием тестов I уровня у всех больных обнаруживалось наличие активного инфекционного синдрома: относительный и/или абсолютный лимфоцитоз регистрировался у 63% пациентов.

Кроме того, оценка иммунологических показателей выявляла у 74% обследованных, в основном с микст-инфекцией, выраженную иммунодепрессию на уровне Т-звена (снижение содержания CD4, CD16, CD25, CD56, низкий индекс РБТЛ), дисбаланс В-звена более чем у 70% пациентов (значимое снижение сывороточного IgA, повышение или снижение выше нормы уровня IgM, высокое содержание патогенных ЦИК), а также недостаточность фагоцитоза. При этом у больных с хроническим и часто рецидивирующим генитальным герпесом отмечался высокий уровень ФНО $\alpha$ , у половины из них отмечался также повышенный уровень стимулированного INF- $\gamma$  при дефиците альфа-интерферона.

У четверти пациентов (28%) с хронической хламидийно-вирусной инфекцией с низким содержанием INF- $\gamma$  был установлен количественный дефицит С3-С4 компонентов комплемента. При тяжелом течении хронических форм способность синтезировать INF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  была резко сниженной.

В целом формула иммунных расстройств выглядела следующим образом: CD4 $^+$  ИР1 $^+$  ЦИК $^+$  ИЗФ $^+$  IgM $^+$ . С использованием комплексного метода оценки иммунного статуса выявлен иммунодефицит тяжелой степени тяжести у 57% больных. Иммунодефицит средней степени тяжести у 28%, легкой степени тяжести у 15%.

При изучении состояния местного иммунитета при микст-форме ОПИ (хламидийно-вирусная инфекция) установлен активированный профиль гуморального иммунного ответа с преобладанием иммунопатологического компонента в слизистой оболочке шейки матки. Так, морфометрический анализ плазмочитов при патологии шейки матки на фоне герпетической моноинфекции выявил снижение всех иммунофенотипов плазматических клеток; при ассоциированной хламидийной инфекции отмечена пролиферация IgG-содержащих клеток на фоне дефицита IgA-плазмочитов.

Клинические проявления ОПИ были очень разнообразны – от бессимптомного носительства (19%) до полиорганных поражений с развитием тяжелых осложнений при низком качестве жизни пациентов. Наиболее частым клиническим проявлением активной ОПИ являлся эпизодический синдром в сопровождении с длительным или эпизодическим субфебрилитетом. Кроме того, указанный синдром сопровождался наличием рецидивирующих респираторных инфекций, дисбиоза кишечника или рецидивами генитального кандидоза, что расценивалось как проявление вторичного иммунодефицита.

При сравнении данных по качеству жизни установлено, что у больных с активной ОПИ, независимо от вида возбудителя, значимо снижены интегральные показатели как физического, так и душевного (умственно-эмоционального) здоровья. Наиболее значимое снижение показателей КЖ регистрировалось по шкалам полноценности и ощущения жизни и общего психического здоровья (критерий Манна-Уитни,  $p < 0,05$ ).

Наихудший показатель общего душевного состояния регистрировался у больных герпетической инфекцией, что согласуется с данными о том, что психологическая травма у больных герпетической инфекцией более существенно отражается на качестве жизни, чем тяжесть самого заболевания. У такой категории пациентов психологические проблемы без адекватной коррекции могут нарастать, а депрессия и страх приводят к тому, что рецидивы герпетической инфекции становятся частыми и тяжелыми.

Несмотря на то, что многие вирусные ОПИ, в частности герпетическая инфекция, являются плохо контролируемыми заболеваниями, появление в последние годы новых фармакотерапевтических технологий вселяет надежду (7). Исходя из того, что в развитии герпетической инфекции и других ОПИ существенную роль играет дезинтеграция системы иммунитета, повышение эффективности лечения и профилактики рецидивов связано с разработкой, внедрением и оценкой способов рациональной комплексной этиотропной (противовирусной) и патогенетической (иммунокорректирующей) фармакотерапии. Отсутствие единых унифицированных протоколов и стандартов иммунотропной фармакотерапии предопределяет необходимость их разра-

боток на основе сведений о характере иммунологических нарушений и особенностях клинической фармакологии имеющихся лекарственных препаратов, включая показатели фармакоэкономической эффективности.

На сегодняшний день в арсенале клинического иммунолога имеются более 100 доступных иммуноактивных и противовирусных препаратов. В нашем исследовании в десятку наиболее часто назначаемых препаратов вошли Галавит, Панавир, Ронколейкин, Генферон, Полиоксидоний и др. (табл. 3). Следует подчеркнуть, что при наличии активной герпетической инфекции, протекающей с частыми рецидивами, в качестве базовой фармакотерапии всегда использовался ацикловирсодержащий препарат (Ацикловир, Валацикловир) в супрессирующем режиме.

Таблица 3

Частота использования различных иммуноактивных средств у больных ОПИ в г. Омске

Иммуноактивные средства	Количество пациентов (n)	Доля больных, %
Галавит	292	50
Панавир	259	44
Ронколейкин	225	39
Генферон	110	19
Полиоксидоний	107	18
Тималин	71	12
Циклоферон	70	12
Индинол	62	11
Изопринозин	60	10
Имунофан	58	10
Итого	1314	100

Динамика клинических симптомов герпетической инфекции после проведенного курса стандартной терапии (Ацикловир+Циклоферон или Виферон+Тималин) отражена в табл. 4.

Таблица 4

Динамика клинических симптомов герпетической инфекции в результате проведенного курса стандартной терапии (n=40)

Показатель	До лечения	После лечения
Продолжительность ремиссии, нед	5,98±0,70	13,47±1,89
Длительность рецидива герпетической инфекции, дни	7,24±0,62	4,00±0,39
Субфебрилитет, % больных	40,00±10,95	15,00±7,98*
Наличие астении, % больных	60,00±10,95	40,00±10,95
Вегетативные расстройства, % больных	45,00±11,12	45,00±11,12

Примечание. \* – различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ; критерий Мак-Немара

В результате такого вида терапии, продолжительность ремиссии осталась прежней у 20% пациентов, в остальных случаях отмечалось увеличение продолжительности безрецидивного периода в среднем в  $2,31 \pm 0,34$  раза, при этом значительное улучшение (увеличение безрецидивного периода более чем в 3 раза) регистрировалось в 40% случаев. Во время лечения рецидивы (в редуцированной форме, длительность 2–3 дня) возникали у 10% пациентов, после его завершения 15% пациентов не регистрировали рецидивов вплоть до времени повторного визита. Кроме того, у трети пациентов, имевших проявление астенического синдрома до проведения курса стандартной комплексной терапии, отмечалось снижение астении (и по субъективной оценке пациентов, и по данным опросника качества жизни MFI-20). Вегетативные расстройства сохранялись у многих пациентов. Нормализация температуры тела в результате такого лечения отмечалась в 62% случаев, что является статистически значимым (критерий Мак-Немара для связанных групп;  $p = 0,03$ ). Отрицательные результаты РИФ отмечались у 40% больных.

После лечения у большинства больных сохранялся относительный лимфоцитоз, но снизилась его выраженность. Эозинофилопения отмечалась несколько чаще (у 15% пациентов,  $p < 0,01$ , критерий Мак-Немара). Также у 15% пациентов выявлялась моноцитопения, что в целом свидетельствовало о продолжающейся активности инфекционного синдрома.

При анализе иммунологической эффективности проведенной стандартной терапии методом частотного анализа было показано статистически значимое ( $p = 0,012$ , критерий Мак-Немара) снижение доли больных, имеющих легкую и среднюю степени тяжести иммунных на-

рушений по содержанию CD4-лимфоцитов. Нормализация соотношения CD4/CD8 отмечалась в 62% случаев ( $p > 0,05$ ), легкая степень иммунных нарушений сохранялась в 29% случаев и в 10% регистрировалась отрицательная динамика. Кроме того, наблюдалась положительная динамика показателей фагоцитоза. До проведения курса терапии 40% пациентов имели среднюю степень тяжести иммунных нарушений и в 60% случаев по этому показателю регистрировалась легкая степень тяжести. После проведенного курса терапии в 17,7% случаев отмечалась нормализация данного показателя ( $p < 0,001$ ; критерий Мак-Немара), в 64,7% случаев сохранялось снижение показателя легкой степени тяжести и в 17,7% случаев динамика отсутствовала. Статистически значимо снизилась доля пациентов, имеющих тяжелую степень иммунных нарушений по комплексному методу Центрального НИИ им. И.И. Мечникова ( $p = 0,012$ ), хотя в целом положительную динамику иммунного статуса в результате стандартной терапии можно расценивать как незначительную. Сохранились проявления иммунокомплексного синдрома (уровень ЦИК оставался прежним, а у 10% больных появились криоглобулины), а по ряду показателей регистрировалась негативная динамика.

Отсутствовала тенденция к нормализации реакции бластной трансформации лимфоцитов, нарастал дефицит общей популяции Т-лимфоцитов ( $p = 0,002$ ; критерий Мак-Немара) и дефицит субпопуляции CD16-лимфоцитов, хотя и легкой степени тяжести ( $p = 0,006$ ; критерий Мак-Немара).

Описанная динамика клинических и иммунологических показателей обусловлена в первую очередь положительным эффектом противовирусной химиотерапии, потенцированной применением индукторов интерфероногенеза (циклоферон) или препарата интерферона. В нашем случае наиболее отчетливо проявилась тенденция к нормализации показателя завершенности фагоцитоза. Положительные сдвиги показателей клеточного иммунитета (нормализация уровня CD4-лимфоцитов) обусловлены воздействием тимических факторов (Тималин, Тактивин, Имунофан, Ронколейкин), основной эффект которых заключается в регуляции соотношения иммунокомпетентных клеток. Однако, по-видимому, применение стандартной фармакотерапии недостаточно для достижения продолжительного клинического и иммунологического эффекта. Некоторые негативные сдвиги в иммунном статусе свидетельствуют о тенденции к прогрессированию патологического процесса.

В этом плане представляют интерес результаты фармакотерапии пациентов с ОПИ комплексом современных химиотерапевтических (противовирусных, антимикотических, антибактериальных) и иммуноактивных средств нового поколения. Это, прежде всего, препараты Панавир, Галавит, Ронколейкин и Полиоксидоний. В зависимости от особенностей иммунного статуса пациентов и клинической фармакологии указанные препараты назначались в комплексе с описанной выше базовой терапией.

Российский препарат Панавир был использован практически у всех пациентов, имеющих активную ЦМВ-инфекцию и Эпштейна-Барр вирусную инфекцию (как в моноварианте, так и при микстинфекции).

Препарат Галавит является эффективным средством воздействия на систему активированных фагоцитов с антицитокиновым компонентом регуляции иммунного ответа.

Российский цитокиновый препарат Ронколейкин является наиболее эффективным иммунорегулятором клеточного звена иммунитета с доказанными свойствами. Поэтому Ронколейкин использовался нами как фактор активации, пролиферации и дифференцировки НК-клеток, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов и как фактор регуляции Th1/Th2 баланса.

Динамика клинических данных в результате проведения терапии с включением Панавира, Ронколейкина и Галавита отражена в таблице 5.

Таблица 5

Динамика клинических симптомов герпетической инфекции (ГИ) в результате проведенного курса комплексной фармакотерапии с включением Панавира, Ронколейкина и Галавита (n=80)

Показатель	До лечения	После лечения
Продолжительность ремиссии, нед	4,63±0,49	14,33±2,04
Длительность рецидива ГИ, дни	6,73±0,54	4,71±0,58
Субфебрилитет, % больных	65,00±10,67	15,00±7,98*
Наличие астении, % больных	75,00±9,68	10,00±6,71*
Вегетативные расстройства, % больных	65,00±10,67	25,00±7,25*

Примечание. \* – Различия статистически значимы,  $p < 0,01$ ; критерий Мак-Немара.

Во время проведения курса фармакотерапии с включением Панави-

ра, Ронколейкина и Галавита возникновение рецидива инфекции отмечали 15% пациентов, после его завершения рецидивов не было у 70% больных до времени контрольной явки (т.е. в течение 3–4 последующих за лечением месяцев). Ремиссия ГИ не была достигнута лишь у 10% случаев, у остальных пациентов продолжительность безрецидивного периода возросла в среднем в  $3,53 \pm 0,45$  раза, при этом значительное улучшение было достигнуто в 85% случаев. Кроме того, у 70% пациентов отмечалось снижение продолжительности последующего рецидива инфекции. В результате лечения отмечалась нормализация температуры тела (у 76,9%), а также снижение проявлений астенического синдрома (у 86,7% пациентов). В 50% случаев нормализовались вегетативные функции (по данным вопросника Вейна).

Применение комплексной фармакотерапии (Панавир+Галавит+Ронколейкин или Галавит+Панавир+Имунофан) у больных с ЦМВИ и хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией, папилломавирусной или микстинфекцией также приводило к значительному улучшению общего состояния пациентов, нормализовало вегетативные функции (у 45,5%), температуру тела (67,6%), существенно удлиняло время латентного периода (.

Используемый комплекс иммуномодулирующих средств в 79,1% нормализовал лейкоцитарную формулу. Наиболее значимые позитивные сдвиги иммунного статуса характеризовались изменением содержания CD4-лимфоцитов (в 65,5% случаев произошла полная нормализация показателя), повышением доли общей популяции Т-клеток (CD3, а также CD16), снижением доли пациентов, имеющих среднюю и тяжелую степени тяжести иммунных нарушений, нормализацией уровня сывороточного IgM (55,6%). Положительная динамика отмечалась в отношении показателей фагоцитоза, особенно индексов завершенности фагоцитоза РБТЛ. В результате у пациентов существенно снизилась суммарная степень иммунных нарушений ( $p=0,009$ ; критерий Мак-Немара).

После проведенного курса лечения с использованием Панавира, Галавита, Ронколейкина или Имунофана во всех группах пациентов с ОПИ выявлена статистически значимая положительная динамика показателей качества жизни по шкале полноценности ощущения жизни ( $p=0,04$ ; критерий Вилкоксона) и суммарной шкале общего душевного состояния ( $p=0,018$ ; критерий Вилкоксона). Пограничный уровень значимости ( $p=0,05$ ) был достигнут для показателей шкалы общего уровня физического здоровья.

При анализе клинико-лабораторных показателей пациентов, имевших слабую позитивную динамику, нами выявлены факты низкого комплаенса этих больных к назначенной терапии. Нерегулярный прием препаратов, частые переохлаждения и перегревания, излишняя инсоляция, регулярный приём алкоголя и никотина, различные стрессовые ситуации на почве семейных или производственных отношений существенно снижали качество лечения и приводили к более быстрой реактивации инфекции.

Следует подчеркнуть, что при хронических персистирующих ОПИ с частыми периодами реактивации однократно проведенный курс лечебно-восстановительных мероприятий не восстанавливает в полной мере многие параметры иммунограммы, вегетативного статуса и показателей качества жизни до уровня нормы. Последнее означает, что цикл реабилитационных воздействий должен быть расширен до 3–4 раз в год.

#### Выводы

1. В течение последних лет отмечается значительный рост герпесвирусных инфекций, вызванных вирусом простого герпеса типа 1 и 2, ЦМВ и Эпштейна-Барр, в том числе в группе больных с заболеваниями урогенитального тракта. На современном этапе эпидемиологического процесса изменилась структура урогенитального хламидиоза с превалированием хронических и персистирующих форм, нередко сочетающихся с активной герпетической, ЦМВ- и ВЭБ-инфекцией, папилломавирусной инфекцией, развитие и течение которых во многом определяет особенности развития иммунного ответа и степень комбинированного иммунодефицита.

2. Комбинация стандартной этиотропной фармакотерапии у пациентов с герпетической инфекцией и другими ОПИ с комплексом современных иммуномодуляторов (Панавир+Ронколейкин+Галавит) оказывается наиболее позитивное воздействие по критериям клинической и лабораторной эффективности.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Анкирская А.С. Проблемы хронической (персистирующей) хламидийной инфекции // Акуш. и гин. 1999. №3. С. 8-10.
2. Земской А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В. и др. 1000 формул клинической иммунологии. М.: Медицина для всех. 2002. 336 с.
3. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М.: Медицина. 1997. 247 с.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Ст-Петербург: Нева; М: ОЛМА-ПРЕСС. 2002. 320 с.
5. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. Под ред. Ю.В. Редькина, О.А. Мирошника, В.В. Лобова. Омск: ОГ-МА. 2002. 100 с.
6. Основы общей экономической теории с экономикой здравоохранения. А.А. Дробышев, Ф.Д. Мамонт, В.Н. Артемьев и др. М.: АН-МИ. 2002. 321 с.
7. Редькин Ю.В., Редькина В.Ю. Иммуномодулирующая фармакотерапия больных с негладким течением хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией // XVIII Российский национальный конгресс «Человек и Лекарство». Сборник материалов конгресса. М., 2011.- С.282.
8. Прозоровский С.В., Тартаковский И.С. Возбудители оппортунистических инфекций – роль в инфекционной патологии человека и методы лабораторной диагностики. // Клин. лаб. диаг. 1998. Т.2. №24. С. 33-35.
9. Семерин Е.Н., ШлахтоЕ.В., Козлова С.Н., Мирошников П.В. Качество жизни, связанное со здоровьем: теория, методы и практика. // Качест. клин. практика. 2001. № 2. С. 48-52.
10. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Герпетическая инфекция II типа у женщин: клинические и иммунологические особенности. // Гинекология. 2004. Т. 6. № 6. С. 292-294.
11. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Клинические особенности больных герпетической инфекцией и показатели качества жизни // Сибирский медицинский журнал. 2005. № 1. С. 35-40.

*Redkin Yu.V., Dolgikh T.I., Redkina V.Yu.*

## EPIDEMIOLOGIC AND PHARMACOTHERAPEUTIC ASPECTS OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS

**Summary.** We examined 3200 patients with different opportunistic infections (chronic toxoplasmosis, chronic Epstein-Barr-Virus infection (EBVI), cytomegaloviral infection (CMVI), herpes simplex infection). This is a prospective blind cohort study (evidence level II).

**Methods:** We used screening and verifying serologic and molecular biological diagnostic methods to define the status of infection. To estimate the immune status, frequency analysis and diagnostic significance quotients were used. Etiotropic and immunoactive drugs were combined to treat the patients. The main immunomodulatory medicaments were: Roncoleikin (IL-2), synthetic hexapeptide Imunofan and aminodihydrophthalazine dihydrate Galavit.

**Results:** We found increasing frequency of heavy recurrent herpetic infection type I and II, CMVI and EBVI. We showed the changing structure of urogenital involvement with prevalence of chronic persistent forms caused by mixed bacterial and viral pathogens. We also showed efficacy of combined etiotropic (abnormal nucleosides, Panavir) and immunomodulatory (Roncoleikin, Imunofan, Galavit) pharmacotherapy.

**Key words:** opportunistic infections, Roncoleikin, Imunofan, Galavit.

## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ У БОЛЬНЫХ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИЕЙ

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития, г. Омск, Россия;

Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Наркологический диспансер», г. Омск, Россия

**Резюме.** Депрессивные расстройства у больных опийной наркоманией в постабстинентном периоде представлены тревожным, тревожно-дисфорическим и астеническим вариантами. Пациенты демонстрируют высокий уровень ситуативной и личностной тревожности. Выбор антидепрессанта должен осуществляться в зависимости от варианта депрессивного расстройства и уровня тревожности, а также от соотношения эффективности – безопасность.

**Ключевые слова:** антидепрессант, депрессивное расстройство, опийная наркомания.

### Актуальность

Основным вектором клинико-фармакологических исследований является индивидуализация фармакотерапии [1]. Применение антидепрессантов считается патогенетически оправданным и необходимым компонентом лечения опийной наркомании в связи со способностью многих препаратов этого класса оказывать влияние не только на собственно депрессивную симптоматику, но и на патологическое влечение к наркотикам [2,3]. Таким образом, проблема индивидуализации фармакокоррекции депрессивных расстройств у пациентов с опийной наркоманией остается нерешенной и требует дальнейшего изучения.

**Цель исследования** – разработка критериев дифференцированной фармакокоррекции депрессии у пациентов с опийной наркоманией.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 136 пациентов с опийной наркоманией: 94 мужчины (69,1%) и 42 женщины (30,9%), рандомизированные на 4 группы. Исследование началось на 5–7 день абстинентного синдрома на фоне стандартизированной терапии. Все пациенты являлись инъекционными потребителями героина, средняя продолжительность употребления опиоидов 10,35 лет. Средние суточные дозы героина у 70% пациентов составляли 1,0–2,0 грамма. Для выявления и оценки тяжести депрессии использовались шкалы депрессий Центра эпидемиологических исследований (CES-D) и Гамильтона (HDRS-17); тест Спилберга-Ханина для определения уровня тревожности; опросник Басса-Дарки для диагностики агрессивности. Регистрация побочных эффектов психофармакотерапии проводилась с использованием шкалы UKU. Пациенты на протяжении 6 недель получали один из четырех оригинальных антидепрессантов: дулоксетин (симбалта), пипофезин (азафен), эсциталопрам (ципралекс), тианептин (коаксил).

### Результаты

Преобладали депрессивные расстройства легкой степени (72%). Были выделены клинические варианты: тревожный, тревожно-дисфорический и астенический. Критериями эффективности были редукция стартовых баллов тяжести депрессии не менее чем на 50% или суммарный балл менее 7 по шкале Гамильтона. У большинства больных выявлены высокие показатели реактивной и личностной тревожности. У этих пациентов преобладали тревожный и тревожно-дисфорический варианты депрессивных расстройств. Доля пациентов с исходно низкой и умеренной тревожностью составила 34,4%, у этих больных наиболее часто отмечался астенический вариант депрессии. Обнаружена прямая корреляционная связь между субъективной и объективной оценками по шкалам CES-D и HDRS, которая от средне-выраженной к 3-й неделе лечения прогрессировала до сильной к концу лечения. К концу первой недели лечения более значимо изменялась субъективная оценка пациентами своего состояния. Клиническая эффективность антидепрессантов, оцениваемая с помощью объективной шкалы, к концу исследования в каждой из исследуемых групп оказалась сопоставимой. В то же время, к 3-й неделе терапии пипофезин демонстрировал более значимое влияние на динамику депрессивного расстройства ( $p \leq 0,05$ ). Терапия была эффективной у 58,1% пациентов (по принятым в исследовании критериям).

На фоне терапии антидепрессантами произошло более значительное снижение уровня ситуативной тревожности по сравнению с личностной. К моменту окончания исследования уровень личностной тревожности оставался высоким у 80,4% пациентов, а ситуативная снизилась до умеренной. Пипофезин и эсциталопрам демонстрировали более выраженный общий противотревожный эффект, включающий влияние на личностную и ситуативную составляющие, по сравнению с дулоксетином и тианептином ( $p \leq 0,05$ ).

Индекс враждебности до начала терапии превышал нормальные значения и к концу исследования оставался на высоком уровне. Таким образом, нами установлено, что исследуемые лекарственные средства обладают минимальным влиянием на индекс враждебности.

Побочные эффекты терапии были зарегистрированы в течение первых двух недель и носили, как правило, легкий характер. Тем не менее, у трех пациентов, получавших дулоксетин, побочные эффекты послужили поводом для отказа от продолжения лечения.

### Выводы

1. Выявление депрессивного компонента в психическом статусе опийных наркоманов обязательно перед назначением антидепрессанта.
2. Оценка уровня тревожности является адекватным критерием индивидуального выбора антидепрессанта в лечении опийных наркоманов.
3. При сочетании депрессивного расстройства и высокой тревожности оптимальным является выбор эсциталопрама и пипофезина.
4. Влияние антидепрессантов на индекс враждебности минимально. Для эффективного воздействия на этот показатель требуется психологическая коррекция на этапе реабилитации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес, В. Г. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев // Ремедиум. - 2010. - № 1. - С. 38-40.
2. Синдром последствий хронической наркотизации / Пятницкая И. Н. Общая и частная наркология : рук. для врачей // И. Н. Пятницкая. - М. : Медицина, 2008. – Гл. 4.5. - С. 104-151.
3. Клиническая наркология. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов // Наркология. Национальное руководство / ред. : Н. Н. Иванец, И. П. Анохина, М. А. Винникова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Гл. 6.2. – С. 227-237.

*Roskoshnaya D.V., Skal'sky S.V.,  
Stupakova L.V., Titov D.S.*

## CLINICAL-PHARMACOLOGY PREDICTORS OF EFFECTIVENESS OF ANTIDEPRESSANTS IN PATIENTS WITH OPIATE DEPENDENCE

**Summary.** Depressive disorders in patients with opioid dependence in postabstinent period are anxious, anxious-dysphoric and asthenic options. Patients demonstrate a high level of situational and personal anxiety. The choice of antidepressant should be based on a variant of depressive disorder and anxiety level, as well as the ratio of efficacy – safety.

**Key words:** antidepressants, depressive disorder, opiate dependence.

## ОЦЕНКА УРОВНЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ САМОЛЕЧЕНИЯ БОЛИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИСТКА-ВКЛАДЫША КАК ИСТОЧНИКА ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

ГОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края», г. Хабаровск, Россия

**Резюме.** Исследованы распространенность и причины самолечения боли на региональном уровне, проведена оценка обращения покупателей к инструкциям по применению лекарственных препаратов (листок-вкладыш).

**Ключевые слова:** боль, самолечение, нестероидные противовоспалительные препараты, инструкция по применению, листок-вкладыш.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – основной «инструмент» врачей различных специальностей для купирования болевого синдрома. Однако использование анальгетиков для устранения боли на сегодняшний день все больше носит характер «по требованию», что предполагает от потребителя определенного уровня знаний о лекарственном препарате. Наиболее кратким, «подручным» источником информации, при выборе ЛП в аптеке, является инструкция по применению, так называемый листок-вкладыш.

**Цель работы:** изучить распространенность и причины самолечения боли на региональном уровне, оценить степень обращения потребителей к инструкциям по применению (листкам-вкладышам) в упаковках лекарственного препарата и уровень ее восприятия

### Материалы и методы

Наблюдения, опрос, статистические.

### Результаты

В 2010–2011 гг. в аптеках Хабаровского края и Сахалинской области были проанкетированы 250 посетителей аптек на предмет использования НПВП для устранения болевого синдрома. В результате исследования установлено, что 19,2% посетителей аптек приобретают анальгетики по назначению врача, а 80,8% в режиме ответственного самолечения. Основными причинами самолечения болевого синдрома названы: нехватка времени для посещения врача (43,3%), низкое качество медицинской помощи в поликлинике (29%), слабые болевые ощущения (18,4%). Приобретая обезболивающие лекарственные препараты (ЛП), 40% респондентов основывают свой выбор на личном опыте, 32,2% – на рекомендациях, когда-то данных врачом, 12,7% – на рекомендациях фармацевтических работников.

Большая часть посетителей аптек, при выборе НПВП обращалась за «консультацией» к листку-вкладышу.

Как показали наблюдения, рекомендации фармацевтических работников при выборе НПВП для устранения боли ограничивались выявлением локализации боли, перечислением имеющихся в ассортименте аптечной организации обезболивающих препаратов, без выяснения возможной причины, длительности болевого синдрома, сопутствующих заболеваний, без информирования о возможных побочных действиях и т.д.

В связи с этим мы провели опрос посетителей (75 человек) в аптеках г. Хабаровска в 2011 г., на предмет информированности и доступности знаний о лекарственных препаратах посредством листка – вкладыша,

показал, что 93,7% опрошенных обращаются за «консультацией» к инструкции по применению ЛП. На вопрос «Читаете ли Вы инструкции по применению лекарственного препарата?» 49,3% опрошенных ответили – всегда, 28% – часто, 16% – иногда, 6,7% – не читают инструкции вообще. Причинами, по которым респонденты не читают инструкции (за исключением тех, кто читает инструкции «всегда») были названы – труднодоступность информации, текст перегружен специальной терминологией (55,3%), пациент имеет четкие предписания от врача по применению ЛП (31,6%), пациент владеет достаточными знаниями о ЛП (13,1%).

Основные разделы инструкций, которые читают опрошенные, это способ приема и дозы, показания к применению, противопоказания, побочные действия. На вопрос «Всегда ли Вы понимаете информацию в читаемых разделах инструкции?» – 18,6% (из тех, кто читает инструкции) ответили утвердительно «ДА», 81,4% ответили «не всегда», с пояснением, что текст содержит много специальных медицинскими терминов.

### Заключение

Противоболевая терапия широко используется в практике самолечения. Чаще всего при выборе обезболивающего препарата посетители аптеки руководствуются личным опытом. Большая часть респондентов использует листок-вкладыш как источник информации о ЛП, однако представленная в инструкциях информация не всегда доступна для понимания пациентом, что может повлиять на эффективность и безопасность фармакотерапии (отказ от приема назначенного ЛП, уменьшение либо увеличение дозы ЛП и т.д.). В связи с распространением в России самолечения вопрос доступности, компетентности, достоверности и полноты информации в инструкциях по применению ЛП для потребителей чрезвычайно важен. Некачественно составленная инструкция по применению, неправильное восприятие информации может привести к печальным последствиям фармакотерапии.

*Suleymanov S.Sh., Shamina Y.A.*

## EVALUATION OF THE PREVALENCE SELF-MEDICATION OF PAIN AND USE OF THE PRODUCT LEAFLET AN AGENT AS A SOURCE OF INFORMATION ON PHARMACEUTICALS

**Summary.** We investigated the prevalence and causes of self-medication of pain at the regional level, an assessment of buyers to the instructions for use of medication (product leaflet.).

**Key words:** pain, self-medication, non-steroidal anti-inflammatory drugs, instruction for use, product leaflet.

## СПОСОБЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ И ПРОВИЗОРСКОЙ СЛУЖБ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПРОЦЕССА В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Омск, Россия;

МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи-1», г. Омск, Россия

**Резюме:** Результаты фармакоэкономических исследований и мониторинг бактериальной резистентности, осуществляемые клиническим фармакологом, оказываются полезными для функционирования провизорской службы в современном многопрофильном стационаре. На примере высокой потребности лечебного процесса в ципрофлоксацине и темпов формирования резистентности *Escherichia coli*, полученной из раневого содержимого, продемонстрирована возможность обоснования предпочтений препаратов определенных производителей при составлении больничного формуляра противомикробных средств.

**Ключевые слова:** клиническая фармакология, фармация, фармакоэкономика, кишечная палочка, ципрофлоксацин.

Службе клинической фармакологии в отечественном здравоохранении – 14 лет [1]. В повседневную практику внедрены методы фармакоэкономического анализа и микробиологического мониторинга, осуществляемые врачами клиническими фармакологами [2]. В последние годы особенно актуальным видится разработка способов оценки эффективности применения тех или иных лекарственных средств для обоснования предпочтений при формировании реестра закупаемых

товарных позиций. Противомикробные средства являются наиболее затратными, на их долю приходится от 60% до 20% финансирования в зависимости от характера оказываемой в стационаре помощи [3].

Цель исследования: продемонстрировать способ клинико-фармакологической оценки эффективного применения противомикробных средств для обоснования включения ципрофлоксацина определенных производителей в больничный формуляр.

#### Материалы и методы

Структура расходов на приобретение лекарственных средств изучена посредством ABC, VEN – анализа. Кочная мощность ЛПУ 727 коек, из которых 87 реанимационных, основной вид оказываемой неотложной помощи – хирургический. В год на лечении пребывает 28 тысяч человек, средний койко-день – 8. Выделение и идентификация возбудителей из содержимого ран больных (порядка 1300 исследований ран в год), находящихся на лечении в МУЗ «ГК БСМП-1» г. Омска за период с 2004–2010 гг., осуществлены стандартными бактериологическими методами. Результаты оценены в соответствии с МУК 4.2.1890-04 и рекомендациями CLSI2008 [4]. Расчеты проведены на базе прикладного пакета статистических программ «Statistica 6.0». Уровень значимости различий принят как  $p < 0,05$  [5].

#### Результаты

Доля кишечной палочки в структуре возбудителей раневых инфекций за период наблюдения неуклонно росла. В 2004 г. она составляла 11,26%, в 2010 г. – 16,52%, а при краткосрочном прогнозировании ожидается дальнейшее увеличение её до 18,5% в 2013 г. ( $r = 0,86$ ). Применение ципрофлоксацина также расширялось. В 2008 г. на его закупку расходовали 1,33% всех денег, выделяемых на лекарственные средства (22 место), в 2009 г. он переместился на 9 место с привлечением 2,4% финансов и сохранил свои позиции в 2010 г. (2,59% денег и 9 место в группе А). Из данных таблицы видно, что в 2004 г. среднее значение зоны торможения роста (СЗЗТР) колоний *Escherichia coli* ципрофлоксацином составляло 24,11 мм, что существенно больше контрольного значения (21 мм) и свидетельствовало о 100% вероятности успеха лечения этим препаратом. Однако в течение последующих лет ситуация менялась и, начиная с 2006 г., можно было говорить лишь о 50% вероятности успешной терапии ципрофлоксацином раневых инфекций, обусловленных *Escherichia coli*. Особенно неблагоприятным стал 2009 г., когда СЗЗТР составило всего 18,11 мм, а нижний квартиль и вовсе был на нулевой. Интересно, что именно в этот период времени впервые закупался ципрофлоксацин, выигравший электронные торги как самый экономичный (минимизация стоимости). При возвращении в реестркупаемых препаратов брендированных дженериков ципрофлоксацина ситуация изменилась уже в течение одного года, СЗЗТР увеличилось на 1,77 мм, и нижний квартиль с нулевой отметки поднялся до 16 мм.

Таблица 1

Динамика зон торможения роста колоний *Escherichia coli* (мм) ципрофлоксацином

Год	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Число наблюдений	71	156	84	124	93	120	183
Среднее значение	24,11	23,33	20,64	20,34	23,06	18,11	19,88
Медиана	26	25	24	24	26	24	24
Нижний квартиль	22	22	19,5	18	24	0	16
Верхний квартиль	28	28	26	28	29	26	27
Контрольное значение	21	21	21	21	21	21	21

УДК 616.12-008.46

*Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Ефремов А.В., Пустоветова М.Г., Сафронов И.Д., Тепляков А.Т., Торим Ю.Ю.*

## ПОЛИМОРФИЗМ I/D ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛОМ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития, г. Новосибирск, Россия;

НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск, Россия

**Резюме.** Цель. Изучить влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность терапии ХСН эналаприлом у больных ИБС. Материалы и методы. В исследовании наблюдались 78 больных с ХСН на фоне базовой терапии ингибитором АПФ эналаприлом. Результаты: У больных ХСН с генотипом D/D по сравнению с генотипами I/I и I/D произошло существенное повышение фракции выброса левого желудочка и выраженная реверсия клинической манифестации ХСН. Заключение: у больных ХСН с генотипом D/D полиморфного локуса I/D гена АПФ применение ингибитора АПФ эналаприла наиболее эффективно.

#### Заключение

Таким образом, технология проведения ABC, VEN анализа и мониторинг качественных свойств возбудителей инфекций позволяют клиническому фармакологу взаимодействовать с провизорской службой стационара и влиять на структуру и объемы закупаемых лекарственных средств. Обоснованное заключение о росте резистентности наиболее значимых возбудителей инфекций дополняет сведения об отсутствии фармакотерапевтической эквивалентности синонимов ципрофлоксацина и может иметь решающее значение при принятии административных решений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Служба клинической фармакологии в лечебном учреждении: учебное пособие / Г. А. Батищева и [и др.]. - Ростов н/Д: Феникс, 2007. 160 с.
2. Зырянов С. К., Петров В.И., Сабанов А.В. Фармакоэкономика // Клиническая фармакология. Национальное руководство. / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В.К. Лелахина, В. И. Петрова. – М.: Геотар, 2009. - С. 305 – 333.
3. Луговкина Т. К. От хаоса – к порядку (системный подход и информационные технологии в организации качественной клинической практики применения антибиотиков) / Т. К. Луговкина. – Екатеринбург : Издательский Дом «Ажур», 2008. – 156 с.
4. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические рекомендации / сост. Н. А. Семина [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т.6, №4. – С. 306-359.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

### *Fominykh S.G., Skalskyi S.V., Vachrameeva E.V.* METHODS OF INTERACTION CLINICAL PHARMACOLOGY AND PHARMACY SERVICES FOR THE PHARMACOTHERAPY MAINTENANCE IN HOSPITAL

**Summary.** Results of the pharmacoeconomics researches and bacteriological analysis are made by clinical pharmacology prove helpful for pharmacy service in hospital. For example, ciprofloxacin is necessary but *Escherichia coli* which is gained before opportunity of reason resistant on drugs was demonstrated from different factory's. These especially are based administrative resolutions.

**Key words:** clinical pharmacology, pharmacy, pharmacoeconomics, *Escherichia coli*, ciprofloxacinum.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, генетический полиморфизм, эналаприл.

Достижения медицинской науки и внедрение огромного количества новых лекарственных средств не снижают актуальность проблем эффективной и безопасной фармакотерапии больных с разнообразной кардиоваскулярной патологией. Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий так называемой пер-

сонифицированной медицины. В основе этих технологий лежит индивидуальный подход к выбору лекарственного средства (ЛС) и его режима дозирования с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ с учетом индивидуальных особенностей, в том числе и генетических, каждого конкретного пациента. [1, 2]. В ряде крупнейших фармакогенетических исследований удалось выявить существенные различия в эффективности терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3].

Исходя из современных представлений о патогенезе и лечении ХСН, можно предположить, что полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), способен идентифицировать потенциальную эффективность применения ингибиторов АПФ в тех или иных специфических когортах больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне прогрессирования ХСН.

#### Материалы и методы

В исследовании наблюдались 78 больных с ХСН на фоне базовой терапии ингибитором АПФ эналаприлом. Препарат назначали в начальной дозе 2,5 мг 2 раза в сутки с последующей титрацией дозы до индивидуально переносимой – 10–20 мг 2 раза в сутки.

Дизайн проспективного наблюдения пациентов предусматривал их контроль в два периода: I период – обеспечение стабилизации клинического состояния пациентов и подбор адекватной патогенетической терапии ХСН, включая эналаприл, диуретики, антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды, β-адреноблокаторы. Во II период – обеспечивалась целевая контролируемая терапия ИБС с ХСН вне стационара. Общая продолжительность терапии эналаприлом составила 12 месяцев. Контрольное обследование проводилось 1 раз в месяц, при котором могла корректироваться индивидуально подобранная терапия.

У всех пациентов забирался генетический материал (букальный эпителий) с последующим типированием аллеля гена АПФ - полиморфный маркер I/D. Генотипирование проводилось методом ПЦР.

#### Результаты

Эффективность лечения эналаприлом в зависимости от генотипа АПФ представлены в таблице 1.

Оказалось, что у больных ХСН с генотипами I/I, I/D и D/D полиморфного локуса I/D гена АПФ на фоне 12-месячной терапии эналаприлом отмечалась тенденция к снижению функционального класса (ФК) СН, а также улучшались показатели системной гемодинамики (снижение ЧСС, систолического и диастолического АД) и внутрисердечной гемодинамики (увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), уменьшение конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) ЛЖ).

Таблица 1

Эффективность лечения эналаприлом в зависимости от генотипа полиморфного локуса I/D гена АПФ у больных ХСН (M±m)

Показатель	Генотип I/I (n=20)		Генотип I/D (n=33)		Генотип D/D (n=25)	
	До лечения	Через 12 месяцев лечения (Δ,%)	До лечения	Через 12 месяцев лечения (Δ,%)	До лечения	Через 12 месяцев лечения (Δ,%)
ЧСС, в мин	85±5,3	-8,2	81±4,2	-6,4	83±7,1	-10,2
САД, мм рт.ст.	138±14,5	-10,1	140±12,3	-9,4	134±7,9	-7,2
ДАД, мм рт.ст.	88±5,3	-6,2	91±6,2	-8,9	85±7,2	-5,3
ФК ХСН по NYHA	2,0±0,4	-11,4	2,0±0,5	-12,3	2,5±0,3	-20,3*#
ФВ ЛЖ, %	53,8±4,1	+2,5	51,2±5,4	+2,1	41,5±4,8	+6,9*#
КДР, мм	51,2±4,5	-1,7	51,8±4,9	-2,1	54,4±3,9	-3,3
КСР, мм	39,5±3,1	-0,4	39,2±1,9	-1,1	40,1±2,5	-0,7

Примечание. \* – показатель Δ% группы с генотипом D/D, достоверно отличающийся от показателя Δ группы с генотипом I/I, p<0,05; # – показатель Δ% группы с генотипом D/D, достоверно отличающийся от показателя Δ группы с генотипом I/D, p<0,05.

Анализ эффективности терапии эналаприлом больных с ХСН достоверные различия в зависимости от генотипа полиморфного локуса I/D гена АПФ. В группе больных с генотипом D/D по сравнению с генотипами I/I и I/D произошло существенное повышение ФВ ЛЖ (на 6,9% против 2,5% и 2,1%, p<0,05, соответственно). Реверсия клинической манифестации ХСН в группе больных с генотипом D/D проявилась существенным уменьшением ФК ХСН (по NYHA), по сравнению с носителями генотипов I/I и I/D (на 20,3% против 11,4% и 12,3%, p<0,05,

соответственно).

Таким образом, у больных ХСН ишемического генеза носителей генотипа D/D полиморфного локуса I/D гена АПФ применение ингибитора АПФ эналаприла будет особенно эффективным и, следовательно, наиболее предпочтительным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гришанова А.Ю. и др. Фармакогенетика и современная медицина. Вестник РАМН 2004; 10: 40-45.
2. Полякова Д. Фармакогенетика: действительность и перспективы. Аптека 2006; 5: 526.
3. Beitelshes A.L., Zineh I. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) pharmacogenomics: Implications in heart failure management. Heart Fail Rev 2010; 15(3): 209–217.

*Shilov S.N., Berezikov E.N., Efremov A.V.,  
Pustovetova M.G., Safronov I.D., Teplyakov A.T.,  
Thorim J.J.*

### POLYMORPHISM I/D ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT WITH ENALAPRIL OF CHRONIC HEART FAILURE

**Summary.** Purpose. Study the effect of I/D polymorphism of ACE gene on the effectiveness of treatment of CHF with enalapril in patients with coronary artery disease. Materials and methods. The study observed 78 patients with chronic heart failure against a background of basic therapy with the ACE inhibitor enalapril. Results: In CHF patients with genotype D/D compared with genotype I/I and I/D there was a significant increase in left ventricular ejection fraction and severe reversal of clinical manifestations of CHF. Conclusion: CHF patients with genotype D/D polymorphic locus gene I/D ACE inhibitor enalapril ACE more effectively.

**Key words:** Chronic heart failure, genetic polymorphism, enalapril.

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В журнале «Вестник Уральской медицинской академической науки» публикуются статьи проблемного характера, научные обзоры, лекции, отражающие важнейшие достижения в основных разделах медицинской науки. Решением Президиума ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статьи, присылаемые в редакцию, должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

2. Статьи направляются в редакцию в печатном виде (1 экз.) с подписями всех авторов и в электронном виде, на электронном носителе или по e-mail: [vestnik-ural@mail.ru](mailto:vestnik-ural@mail.ru).

3. Формат предоставления статьи:

3.1. Номер УДК по международной библиотечно-библиографической классификации.

3.2. Фамилия(и) автора(ов) статьи, инициалы на русском и английском языках (Фамилия И.О.).

3.3. Название статьи на русском и английском языках.

3.4. Полное юридическое название учреждения, из которого вышла работа, страна, город на русском и английском языках.

3.5. Резюме (основное содержание работы объемом не более 0,5 стр.) на русском и английском языках.

3.6. Ключевые слова на русском и английском языках не более 5, через запятую.

3.7. Текст статьи.

Текст статьи и таблицы набираются в редакторе Word, диаграммы в редакторе Excel, рисунки в виде растровых или графических файлов: растровые (фото) с высоким разрешением (желательно 300 dpi) \*.tif, \*.jpg; графические (чертежи, схемы) \*.cdr, \*.ai, \*.eps, \*.wmf и др. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, 12 кеглем, с полуторным интервалом между строчками, с обычными полями. Размер статьи не должен превышать 15 стр., включая таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии, которые должны быть напечатаны на отдельных листах. При наличии в статье цитат в сноске обязательно указывается источник цитаты (наименование, издание, год, том, выпуск, страница). Количество графического материала должно быть минимальным, не более 5 рисунков (диаграмм, фотографий). Рисунки не должны содержать текстовых надписей и обозначений, которые могут быть помещены в подписях под рисунками. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых) допускается только с первоначальным указанием полного названия. Специальные термины следует приводить в тексте в русской транскрипции.

3.8. Пристатейный список литературы.

Пристатейные ссылки и/или списки литературы следует оформлять в соответствии с требованиями «ГОСТ 7.0.5-2008. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

3.9. В конце статьи обязательно указать контактное лицо для ведения оперативной редакционной переписки по статье – фамилия, имя, отчество, место работы, должность и контактная информация (мобильный телефон, e-mail).

3.10. К статье обязательно прилагается авторская справка на русском и английском языках.

Обязательные сведения авторской справки:

а) фамилия, имя, отчество в следующем формате: Иванов Иван Иванович/Ivanov Ivan I.;

б) полное название организации – места работы каждого автора в именительном падеже на русском и английском языках. Если все авторы статьи работают в одном учреждении – указать один раз;

в) адрес электронной почты для каждого автора (можно один для всех авторов);

г) корреспондентский почтовый адрес (с указанием страны и почтового индекса) для переписки с авторами статьи (можно один на всех авторов) на русском и английском языках.

4. Издание размещает электронную версию журнала в Интернете на сайте [elibrary.ru](http://elibrary.ru) (Научная электронная библиотека). Аннотации статей, ключевые слова, информация об авторах находятся в свободном доступе. Полнотекстовые версии статей находятся в платном доступе для подписчиков.

5. Плата с аспирантов за публикацию не взимается.

6. Все поступившие рукописи подлежат обязательному рецензированию. Экспертные заключения по результатам рецензирования редакция предоставляет авторам и по запросам экспертных советов в ВАК. Редакция оставляет за собой право на литературное редактирование статьи.

7. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или же посланы для напечатания в другие редакции, не допускается.

8. Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Адрес редакции: 620014, Екатеринбург, ул. 8 Марта, 12а, оф. 917

Наш сайт: <http://vestnikural.ru>

e-mail: [vestnik-ural@mail.ru](mailto:vestnik-ural@mail.ru)

Электронная версия журнала размещена на сайте [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Тел./факс (343) 310 03 06 (Диана Яковлевна Воинова, Карина Валериевна Шелепова)

Оформить подписку на журнал можно в почтовых отделениях на всей территории РФ.

Подписной индекс журнала в Каталоге Агентства Роспечать «Издания органов НТИ» – 66014.