

# ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал  
Журнал выходит один раз в два месяца

**1 (1) • сентябрь – октябрь  
2013**

**Главный редактор**

В. И. Петров      академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор (г. Волгоград)

**Заместители главного редактора**

В. Л. Аджиенко      доктор медицинских наук (г. Пятигорск)

Д. А. Коновалов      доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

**Редакционная коллегия**

И. Н. Андреева      доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

В. Н. Бубенчикова      доктор фармацевтических наук, профессор (г. Курск)

А. В. Воронков      доктор медицинских наук (г. Пятигорск)

Л. М. Ганичева      доктор фармацевтических наук (г. Волгоград)

И. Н. Зилфикаров      доктор фармацевтических наук (г. Москва)

М. Н. Ивашев      доктор медицинских наук, профессор (г. Пятигорск)

И. Е. Каухова      доктор фармацевтических наук, профессор (г. Санкт-Петербург)

В. А. Куркин      доктор фармацевтических наук, профессор (г. Самара)

Д. С. Лазарян      доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

Э. Т. Оганесян      доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

А. А. Озеров      доктор химических наук, профессор (г. Волгоград)

А. Ю. Петров      доктор фармацевтических наук, профессор (г. Екатеринбург)

В. Е. Погорелый      доктор биологических наук, профессор (г. Пятигорск)

А. В. Погребняк      доктор химических наук, доцент (г. Пятигорск)

Э. Ф. Степанова      доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

Б. Б. Сысуев      доктор фармацевтических наук, доцент (г. Волгоград)

И. Н. Тюренков      член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор (г. Волгоград)

З. Д. Хаджиева      доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

М. В. Черников      доктор медицинских наук (г. Пятигорск)

А. М. Шевченко      доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

**Ответственный секретарь**

Ж. В. Дайронас      кандидат фармацевтических наук (г. Пятигорск)

Адрес редакции: 357532, г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России

E-mail: pharmjournal@mail.ru; j.v.daironas@pmedpharm.ru

Телефон: (918) 747-93-69

## СОДЕРЖАНИЕ

### *Обзоры, лекции*

<p><i>Компанцева Е. В., Фролова О. О., Дементьева Т. М.</i></p> <p>ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИВЫ ВАВИЛОНСКОЙ В ФАРМАЦИИ ..... 5</p> <p><i>Погребняк А. В.</i></p> <p>ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ СВОЙСТВ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. СООБЩЕНИЕ I. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ, ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ДЕЗАГРЕГАНТОВ НА ОСНОВЕ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ..... 9</p>	<p><i>Kompantseva E. V., Frolova O. O., Dementieva T. M.</i></p> <p>POSSIBILITY OF USING OF SALIX BABYLONICA IN PHARMACY ..... 5</p> <p><i>Pogrebnyak A.V.</i></p> <p>EXPLORING NEW PROPERTIES KNOWN DRUGS. REPORT I. THEORETICAL EXPLANATION AS TO OBTAINING AND INVESTIGATION OF NEW DISAGGREGANTS BASED ON KNOWN DRUGS ..... 9</p>
---	---

### *Информационные технологии в фармации*

<p><i>Компанцева Е. В., Бабьяк А. В., Мудрецова Ю. В., Глущко А. А.</i></p> <p>ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСЕЙ И ПРОДУКТОВ ДЕСТРУКЦИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ..... 19</p>	<p><i>Kompantseva E. V., Babyak A. V., Mudretsova Y. V., Glushko A. A.</i></p> <p>FORECASTING AND EXPERIMENTAL DETERMINATION OF DESTRUCTION IMPURITIES AND IN THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF THE HYPOTENSIVE ACTION ..... 19</p>
---	---

### *История фармации и фармакологии*

<p><i>Аджиенко В. Л., Воронков А. В., Григоренко С. В., Вдовенко-Мартынова Н. Н., Серебряная Ф. К., Житарь Б. Н., Нерсесян Л. В., Стачинский А. Н.</i></p> <p>БОТАНИЧЕСКИЙ САД – ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ..... 25</p>	<p><i>Adzhiyenko V. L., Voronkov A. V., Grigorenko S. V., Vdovenko-Martynova N. N., Serebryanaya F. C., Zhitar B. N., Nersessian L. V., Stachinsky A. N.</i></p> <p>BOTANICAL GARDEN – HISTORICAL FLASHBACK AND PERSPECTIVES ..... 25</p>
---	---

### *Организация и экономика фармацевтического дела*

<p><i>Кабакова Т. И., Гацан В. В.</i></p> <p>ПРОБЛЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ И ГРАЖДАНСКИХ ЛИЦ, ПОСТРАДАВШИХ В ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ ..... 30</p> <p><i>Краснов В. Ю.</i></p> <p>ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ В АССОРТИМЕНТНОЙ ПОЛИТИКЕ КОМПАНИИ-ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ..... 34</p>	<p><i>Kabakova T. I., Gatsal V. V.</i></p> <p>PROBLEMS OF REHABILITATION TREATMENT OF SERVICEMEN AND CIVILIANS HAVE SUFFERED IN EMERGENCIES ..... 30</p> <p><i>Krasnov V. Y.</i></p> <p>PHARMACOEPIDEMIOLOGY IN THE ASSORTMENT POLICY-PRODUCER OF DRUGS ..... 34</p>
---	--

### *Фармакогнозия, ботаника*

<p><i>Чумакова В. В., Попова О. И.</i></p> <p>ЛОФАНТ АНИСОВЫЙ (<i>AGASTACHE FOENICULUM L.</i>) – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ..... 41</p>	<p><i>Chumakova V. V., Popova O. I.</i></p> <p>AGASTACHE FOENICULUM – A PERSPECTIVE SOURCE OF MEDICAL PRODUCTS. ..... 41</p>
--	--

**Фармакология и клиническая фармакология**

Ivashev M. N., Чуклин Р. Е.	Ivashev M. N., Chuklin R. E.
ВЛИЯНИЕ ОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ НА СИСТЕМУ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ..... 47	HYDROXYCINNAMIC ACIDS INFLUENCE ON CEREBRAL CIRCULATION SYSTEM ..... 47
Воронков А. В., Слиецанс А. А., Муравьева Н. А.	Voronkov A. V., Slietsans A. A., Muraveva N. A.
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТИСТАКСА НА СКОРОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ..... 52	THE INFLUENCE ON SPEED ANTISTAX RESTORE FUNCTIONALITY ANIMALS AFTER INTENSE EXERCISE ..... 52

**Фармацевтическая и токсикологическая химия**

[Беликов В. Г.], Боровский Б. В., Ларский М. В.	[Belikov V. G.], Borovsky B. V., Larsky M. V.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ ИКС И ЯМР 1Н АНАЛИЗА ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА ПРОИЗВОДНОГО ГАМК: 4-АМИНО-3-(ПИРИДИЛ-3)- БУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ ДИГИДРОХЛОРИДА ..... 55	USE OF IR AND H1NMR ANALYSIS FOR IDENTIFICATION OF THE NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE DERIVATIVE OF GABA: 4-AMINO-3(PYRIDIL-3)- BUTYRIC ACIDS DIHYDROCHLORID ..... 55

**Фармацевтическая технология и биотехнология**

Карагулов Х. Г., Степанова Э. Ф., Евсеева С. Б.	Karagulov H. G., Stepanova E. F., Evseeva S. B.
ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПРОДУКТОВ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКИ ТАМБУКАНСКОЙ ГРЯЗИ ..... 60	STUDY OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF PROCESSING INTEGRATED PRODUCTS MUD OF TAMBUKAN ..... 60

**Уважаемые читатели журнала, коллеги!**

Мы рады представить Вашему вниманию первый номер нового журнала — «Фармация и фармакология».

Основное внимание журнал будет уделять публикации результатов теоретических и экспериментальных исследований по всем направлениям фармации и фармакологии: инновациям в сфере разработки лекарственных средств, совершенствования их анализа, регулированию лекарственного обеспечения, достижениям и проблемам оказания лекарственной помощи населению, вопросам изучения фармакологических свойств различных биологически активных соединений.

Также планируется размещение авторских лекций, посвящённых проблемам фармацевтической науки, образования и практики. На страницах журнала приветствуются научные дискуссии по актуальным вопросам.

Исходя из этого, работа редколлегии будет направлена на формирование целевым образом ориентированного портфеля журнала, и мы приглашаем всех заинтересованных специалистов к сотрудничеству в наполнении контента журнала.

Мы надеемся, что информация, изложенная на страницах нашего журнала, будет интересной и полезной для представителей отечественного здравоохранения и фармацевтического бизнеса на всех его уровнях, и обещаем, что приложим к этому все накопленные нами знания, опыт и профессиональные взаимоотношения.

Заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН  
Владимир Иванович Петров



**ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИВЫ ВАВИЛОНСКОЙ В ФАРМАЦИИ****E. V. Компанцева<sup>1</sup>, О. О. Фролова<sup>1</sup>, Т. М. Дементьева<sup>2</sup>****Пятигорский медико-фармацевтический институт<sup>1</sup> –****филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск****ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет****Минздрава России<sup>2</sup>, г. Хабаровск**

Объектом настоящего обзора является ива вавилонская (плакучая) (*Salix babylonica L.*), широко культивируемая на территории России как декоративное растение. Цель: обобщить данные отечественной и зарубежной литературы о химическом составе и фармакологической активности ивы вавилонской. В нашей стране изучен только качественный состав исследуемого вида, фармакологические исследования не проводились. За рубежом имеется положительный опыт применения ивы вавилонской в народной медицине, а также получены результаты, свидетельствующие о высоком содержании биологически активных соединений. Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о перспективности изучения ивы вавилонской, произрастающей в южных районах России, с целью применения в медицине и фармации.

*Ключевые слова:* ива вавилонская, химический состав, фармакологическая активность.

**POSSIBILITY OF USING OF SALIX BABYLONICA IN PHARMACY****E. V. Kompanцева, О. О. Фролова, Т. М. Дементьева****Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk,  
Eastern State Medical University, Khabarovsk**

*Under review is Salix babylonica L., which is widely cultivated in Russia as an ornamental plant. The purpose of the review is to summarize the literature on the chemical composition and pharmacological activity of the Babylonian willow. In Russia, only the qualitative composition of the studied species studied, pharmacological studies have not been conducted. Abroad, there is a positive experience of Salix babylonica in folk medicine, and obtained results that indicate a high content of biologically active compounds. Shown in the survey data suggest the prospect of studying the Babylonian willows growing in the southern regions of Russia for use in medicine and pharmacy.*

*Key words:* *Salix babylonica*, willow, chemical composition, pharmacological activity.

Семейство ивовые (*Salicaceae*) насчитывает около 300 видов, из них на территории России произрастает порядка 80 видов. На сегодняшний день, несомненно, возрастает актуальность их всестороннего изучения. Имеются сведения о применении в народной медицине таких видов, как ива белая (*Salix alba L.*), остролистная (*S. acutifolia Willd.*), козья (*S. caprea L.*), ломкая (*S. fragilis L.*), пепельная (*S. cinerea L.*), прутовидная (*S. viminalis L.*), пурпурная (*S. purpurea L.*), пятитычинковая (*S. pentandra L.*), трехтычинковая (*S. triandra L.*) [5, 8, 11, 20]. Широко известно противовоспалительное и обезболивающее действие ивы [13, 22, 36, 37]. Научными исследованиями доказана эффективность коры ивы при остеоартрозе [18, 27, 32, 33], радикулите [28] и артрите [1, 19].

В настоящее время многие ученые находят новые виды фармакологической активности у извлечений ивы. Выявлено, что настой листьев ивы корзиночной (*S. viminalis L.*) проявляет ранозаживляющее и гастрозащитное действие, обладает выраженным стресспротективными свойствами [2, 10]. Установлено, что настои ивы козьей (*S. caprea L.*) и ивы пурпурной (*S. purpurea L.*) обладают выраженной антимикробной активностью [6, 7]. Запатентовано средство на основе коры ивы белой для лечения токсоплазмоза, которое эффективно и при латентной форме заболевания с тяжелым течением, в том числе у больных с преимущественным поражением миокарда [17]. Предлагаются сборы с корой ивы в качестве общеукрепляющего средства и для комплексного лечения инфекционных заболеваний [14, 15].

В настоящее время кора ивы включена в Европейскую и Британскую фармакопею, а также в Американскую травяную фармакопею [39, 40, 41]. За рубежом выпускается стандартизованный экстракт коры ивы под торговым наименованием «Ассаликс» [23]. Однако в России препараты из ивы не зарегистрированы для применения в официальной медицине. Средства с измельченной корой ивы и ее экстрактом разрешены для применения только в качестве биологически активных добавок.

За последние годы проводился ряд научных исследований по химическому составу и стандартизации отечественных видов ивы. А. И. Бонцевичем проведен химический анализ ивы остролистной (*S. acutifolia Willd.*) с использованием современных методов. Оформлен проект ФС для включения в ГФ XII [3, 4]. О. О. Хитевой изучен химический состав коры и однолетних побегов ивы белой (*Salix alba L.*), коры ивы

трехтычинковой (*S. triandra L.*) и ивы пурпурной (*S. purpurea L.*). Разработаны проекты ФС на кору и однолетние побеги ивы белой. В них включены современные физико-химические методы анализа [21].

Несомненно, перспективным является изучение возможности использования в медицине и других видов ив – как дикорастущих, так и культивируемых.

Объектом данного обзора является ива вавилонская (плакучая) (*Salix babylonica L.*). До настоящего времени она рассматривалась только как декоративное растение. При этом следует отметить, что оно хорошо культивируется на территории юга Европейской части нашей страны, в том числе на Северном Кавказе [5]. Ранее на примере ивы белой показано, что перспективным сырьем является не только кора, но и побеги [21]. Несомненным достоинством ивы вавилонской является большая сырьевая масса молодых неодревесневших ветвей, которые можно заготавливать в значительном объеме без ущерба для растения.

Цель обзора – обобщить данные отечественной и зарубежной литературы о химическом составе и фармакологической активности ивы вавилонской.

В отечественной литературе найдены сведения о применении коры и листьев ивы вавилонской только при сахарном диабете [16]. За рубежом в народной медицине ива вавилонская применяется в виде водного раствора из почек при абсцессах, кожном воспалении и угрях (акне). Отвары из коры и почек применяют при желтухе, ревматизме и венерических заболеваниях. Цветки используются в народной медицине для лечения ожогов, бородавок, при зубной и ушной болях. Кора применяется при головной боли [30]. Имеются сведения о применении цветков и листьев в виде чая при лихорадках, кора может применяться как антигельминтное средство, обладает тонизирующим и вяжущим действием. Растворы из коры используются для лечения диареи [26, 35]. В настоящее время доказательных исследований по применению ивы вавилонской ни в одном источнике не найдено.

В нашей стране изучением химического состава ивы вавилонской (*S. babylonica L.*) с 1970 по 1993 гг. занимался доктор фарм. наук, профессор В. А. Компанцев. Им был установлен только качественный состав фенольных соединений в коре и листьях. Обнаружены салицин и триандрин, циннароэозид, изорамнетин-3-глюкозид, хлорогеновая кислота и конденсированные дубильные вещества [9]. Количественное определение содержания БАВ и сравнение ивы вавилонской с другими видами ивы в нашей стране не проводилось.

Более широко химический состав ивы вавилонской изучался за рубежом. Например, учеными из Турции было показано, что по сравнению с другими видами в коре и листьях ивы вавилонской обнаружено высокое содержание салицина – 2,7 и 0,7 % соответственно [27]. Иранскими учеными было определено методом спектрофотометрии содержание салицина в коре ивы вавилонской 1,9 %, в листьях – 0,6 % [25]. Египетским ученым в коре и листьях ивы вавилонской найдено два флавоноида: лютеолин и лютеолин-6-C-b-D-глюкопиранозид, и два фенольных гликозида: трихокарпин и тремулоидин [24]. Немецкими и английскими учеными из листьев ивы вавилонской выделены салицин (0,2 %), саликоргин, салидрозид, триандрин, вималин и витамин С, а из коры – салицин (0,2-0,4 %) и дубильные вещества (7,5 %) [29, 31]. Учеными из Мексики и Египта выделено 59 компонентов из листьев ивы вавилонской. В суммарном извлечении обнаружены: алифатический углеводород тритетраконтан C43H88 (15,2 %), триолеолиглицерол (11,1 %), пальмитиновой кислоты метиловый эфир (10,5 %), 1,3-диоксан-4-(гексадецилокси)-2-пентадецил (10,3 %), фитол (3,7,11,15-тетраметил-2-гексадециен-1-ол) (9,7 %), нонадекан (1,2 %), гексатриаконтан (0,8 %), 2-гидрокси-6-метил-бензальдегид, 2-метокси-4-винилфенол, тридеканоевой кислоты 12-метил-метиловый эфир, гексадеканоевая кислота, октадеканоевой кислоты метиловый эфир, 1-пентаконтанол [34].

Немецкими учеными доказано, что фармакологические и клинические эффекты извлечений коры ивы нельзя объяснить только наличием салицина и продуктов его гидролиза. Они считают, что все полифенолы, которые особенно широко представлены в водных экстрактах коры ивы, играют существенную роль в противовоспалительном, анальгетическом, антиоксидантном, жаропонижающем и хондропротекторном эффектах суммарного экстракта [12, 38]. Таким образом, богатый химический состав ивы вавилонской, произрастающей на разных континентах, и ее использование в зарубежной народной медицине позволяет предположить, что ива вавилонская может быть потенциальным растительным сырьевым источником для получения лекарственных средств различной направленности действия. Поскольку данный вид распространен и в России, в частности, на Северном Кавказе, изучение ивы вавилонской перспективно в плане создания на ее основе отечественных фитопрепаратов.

## **Выводы**

Изучение химического состава и фармакологической активности ивы вавилонской (*S. babylonica L.*), проявляющейся в южных районах России, является актуальной задачей фармации.

**Литература**

1. Аксиненко С. Г., Горбачева А. В., Пашинский В. Г. Влияние вытяжек из листьев *Salix viminalis* L. и надземной части *Filipendula Ulmaria* (L.) Maxim на течение адьювантного артрита // Раст. ресурсы. – 2004. – № 2. – С. 114–119.
2. Аксиненко С. Г. Влияние настоя листьев *Salix viminalis* L. на течение экспериментального стресса / С. Г. Аксиненко, А. В. Горбачева, Ю. В. Зеленская // Раст. ресурсы. – 2003. – № 2. – С. 86–90.
3. Бонцевич А.И., Замесова О.Ю., Воробьева Г. В. Использование тонкослойной хроматографии для идентификации сырья некоторых лекарственных растений // Сб. тезисов докл. 70-й итоговой конф. СНО. – Самара, 2002. – С. 55.
4. Бонцевич А. И. Фитохимическое исследование коры ивы остролистной: автореф. дис. канд. фармац. наук. – Самара, 2007. – 25 с.
5. Валягина-Малотина Е. Т. Ивы европейской части России: иллюстрированное пособие для работников лесного хозяйства. – М.: Тов-во науч. изд. КМК, 2004. – 217с.
6. Жебрак И. С., Цыбулько Е. В. Влияние водных настоев коры *Salix caprea* L. на микроорганизмы // Медицинская экология. Режим доступа <http://0973.ru/archives/268> (дата обращения 13.03.13).
7. Жебрак И. С., Цыбулько Е. В. Антимикробная активность водных настоев коры *Salix purpurea* L. / И. С. Жебрак // Актуальные проблемы экологии: материалы VI Междунар. науч.-практ. конф. (Гродно, 27–29 октябрь 2010 г.). – Гродно, 2010. – С. 35–37. – <http://www.lib.grsu.by/library/data/resources/catalog/150753-346955.pdf> (дата обращения 13.03.13).
17. Патент РФ № 2003132079/15, 31.10.2003. Ральченко В. Ф., Боярова О. В. Средство для лечения токсоплазмоза // Патент России № 2246965. 2003 [Электронный ресурс]: официальный сайт Федеральной службы по интеллектуальной собственности. – Электрон. дан. – М., 2012. – Режим доступа: <http://www.fips.ru>. – Загл. с экрана.
18. Патент РФ № 2005113083/15, 29.04.2005. Компанцев Д. В., Компанцев В. А., Макарова Л. М. Композиция в виде гидрогеля, содержащая глюкозамин // Патент России № 2303453. 2007 [Электронный ресурс]: официальный сайт Федеральной службы по интеллектуальной собственности. – Электрон. дан. – М., 2012. – Режим доступа: <http://www.fips.ru>. – Загл. с экрана.
19. Патент РФ № 2009103908/15, 27.07.2007. Бомбарделли Э., Мораццони П. Композиция для лечения хронических дегенеративных воспалительных заболеваний// Патент России № 2445114. 2012 [Электронный ресурс]: официальный сайт Федеральной службы по интеллектуальной собственности. – Электрон. дан. – М., 2012. – Режим доступа: <http://www.fips.ru>. – Загл. с экрана.
20. Решетняк В. В., Цигура И. В. Травник. – Харьков: Пропор, 1994. – С. 71–72.
21. Хитева О. О. Изучение некоторых видов ивы, произрастающих на Северном Кавказе: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Пятигорск, 2012. – 24 с.
22. Швец П., Халабала М. Кислота ацетилсалациловая — лекарство, проверенное поколениями (к столетию ацетилсалациловой кислоты) // Словакофарма ревю. – Киев, 2002.— С. 66–68.
23. Юрьев К. Л. Новый противовоспалительный фитопрепарат Ассаликс: «назад в будущее» // Український медичний часопис. – 2005. – Т. 4, № 48. – С. 113–131.
24. Abou Zeid A. H. Phenolics, volatiles and biological activities of *Salix babylonica* L. leaves and stem bark // Planta Med. – 2006. – № 72. – P. 165.
25. Afsharpour S., Kazeroony H. Estimation of salicin in barks and leaves of Salix species by a TLS-spectrophotometric method // Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Isfahan, Iran. – J. Chromatogr. A. – 1997. – P. 487–490.
26. Chopra R. N., Nayar S. L., Chopra I. C. Glossary of Indiana Medicinal Plants (Including the Supplement) // New Delhi: Council of Scientific & Industrial Research. – 1986. – 863 p.
27. Guvenc Aysegul Chromatographic determination of salicin in some *Salix* L. species growing in Turkiye / Aysegul Guvenc [et al.] // Аналитическая химия. – 2007. – Т. 62, № 3. – С. 287–291.
28. Chribasik S. Evidence of effectiveness of herbal anti-inflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain // Phytother. Res. – 2007. – Vol. 21. – P 675–683.
29. Darnley G. R. Chemotaxonomy of Flowering Plants / McGill University Press, 1974. – Vol. 1. – 634 p.
30. Hatfield G. Encyclopedia of Folk Medicine/ Gabrielle Hatfield// Old World and New World Traditions. – ABC-CLIO. – 2004. – 392 p.
31. Hegnauere R. Chemotaxonomie der pflanzen. – 1973. – Vol. 6. – P. 246.
32. Jaeggi R. Osteoarthritis and inflammation: multiple target inhibition with the willow bark extract STW 33-I in vitro // Osteoarthritis Cartilage. – 2003. – Vol. 11. – P. 126.

33. Lardos A. Wirksamkeit und Vertraglichkeit eines wasserig ausgezogenen Weidenrindenextraktes bei Patienten mit Huft-und Kniearthrose // Z. Phytotherap. – 2004. – Vol. 25. – P. 275–281.
34. Salem A. Z. M. Major chemical constituents of Leucaena leucocephala and Salix babylonica leaf extracts // Journal of Tropical Agriculture. – 2011. – Vol. 49, № 1–2. – P. 95–98.
35. Vardhana R. Direct Uses of Medicinal Plants and Their Identification // Sarup& Sons. – 2008. – P. 221. – 423 p.
36. Vane J. R. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs // J. Physiol. Pharmacol. – 2000. – Vol. 4, Pt.1. – P. 573–586.
37. Vane J. R., Botting R. M. The mechanism of action of aspirin // Thromb. Res. – 2003. – Vol. 110. – P. 255–258.
38. Keusgen M., Allgauer-Lechner C. Weidenrindenextrakt. Vielstoffgemisch gegen Entzündungen und Schmerzen [Электронный ресурс]: Pharmazeutische zeitung. – Электрон. дан. – Eschborn (Germany), 2012. – Режим доступа: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2666&type=4>. – Загл. с экрана.
39. Weidenrinde [monograph]: Deutsches Arzneibuch. – 10 ed. – Stuttgart, 1991. – 1650 s.
40. Willow bark Salix spp. Analytical, quality control and therapeutic monograph // American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. – Santa Cruz, 1999. – 16 p.
41. Willow bark [monograph]: British Pharmacopoeia. – London, 2009. – Vol. III. Herbal Drugs and Herbal Drug Preparations. – 3 p.

\*\*\*

*Компанцева Евгения Владимировна, профессор кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.  
E-mail: dskompanceva@mail.ru*

*Фролова Ольга Олеговна, преподаватель кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.  
E-mail: oxifarm@mail.ru*

*Дементьева Татьяна Михайловна, старший преподаватель кафедры фармацевтической и аналитической химии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заочный аспирант Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: ufyshybrf@mail.ru*

## ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ СВОЙСТВ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. СООБЩЕНИЕ I. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ, ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ДЕЗАГРЕГАНТОВ НА ОСНОВЕ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*A. V. Погребняк*

**Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск**

*Среди методов поиска лекарственных препаратов особое место занимает изучение новых областей применения известных лекарственных препаратов. Преимуществом данного подхода является существенная экономия ресурсов, поскольку известные препараты хорошо изучены и изменение области их применения не требует широких исследований, сопровождающих внедрение на фармацевтический рынок новых веществ. В настоящей работе показано расширение области применения известных препаратов на примере поиска перспективных дезагрегантов в ряду известных лекарственных препаратов с использованием методов молекулярного моделирования, квантовой химии и многомерного статистического анализа.*

*Ключевые слова: молекулярное моделирование, новые свойства известных лекарственных препаратов, прогноз биологической активности, дезагреганты.*

## EXPLORING NEW PROPERTIES KNOWN DRUGS. REPORT I. THEORETICAL EXPLANATION AS TO OBTAINING AND INVESTIGATION OF NEW DISAGGREGANTS BASED ON KNOWN DRUGS

*A. V. Pogrebnyak*

**Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk**

*Search for new applications of known drugs is unique among methods of finding drugs. Significant savings is the benefit of this approach. Known drugs are well studied, change their application does not require extensive research accompanying the introduction of the pharmaceutical market of new substances. In this paper, an example of extending the scope of known drugs is shown by the example of promising research in a number of well-known disaggregants drugs using techniques of molecular modeling, quantum chemistry and multivariate statistical analysis.*

*Key words: molecular modeling, new properties of known drugs, the prognosis of biological activity, disaggregants.*

### **Введение**

Поиск новых лекарственных средств является одной из важнейших проблем современной науки. До недавнего времени основным методом поиска являлся синтез новых веществ и их фармакологический скрининг. Из известных химических соединений, число которых превышает 60 млн, доступны для исследования более 15 млн, однако их фармакологический скрининг является дорогостоящим и не может быть реализован практически.

В то же время в последние 50 лет большое развитие получает виртуальный скрининг, который стал возможным благодаря возросшей доступности вычислительных ресурсов. Следует отметить, что для эффективного использования этого метода необходимы данные расчетов геометрического и электронного строения молекул и оценка его влияния на биологическую активность веществ.

Этот метод в определенной степени может компенсировать высокую стоимость и трудоемкость тотального фармакологического скрининга, на который расходуется большая часть средств, затрачиваемых на создание нового оригинального лекарственного вещества. При этом следует отметить, что более 98 % веществ отсеиваются на этапе предварительного скрининга. Использование виртуального анализа позволяет снизить издержки данной стадии.

Помимо указанного выше, компьютерный анализ может быть использован для выявления фармакологического действия, ранее не описанного, для уже применяемых лекарственных веществ. Такой подход выгодно отличается от общепринятого – «сначала синтез, потом исследование». Для известных веществ изучена фармакокинетика, фармакодинамика, токсичность, и поэтому эти вопросы не требуют дополнительного исследования.

Это особенно актуально по отношению к некоторым заболеваниям, для лечения которых поиск новых лекарственных веществ требует больших усилий и финансовых затрат. К таким заболеваниям относятся, в том числе, нарушения кровообращения, часто связанные с повышенным тромбообразованием.

В настоящее время наиболее широко применяемым антиагрегантным препаратом остается ацетилсалициловая кислота, при этом она не лишена ряда существенных недостатков: резистентность к препарату, серьезные побочные эффекты при длительном применении.

Наиболее перспективной группой антиагрегантов являются блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, анализ механизмов действия которых и разработка его математической модели дает возможность поиска новых дезагрегантов и, в частности, блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa.

Поиск новых дезагрегантов среди известных препаратов с помощью компьютерного прогнозирования в значительной степени позволит ускорить решение поставленной задачи.

Следует отметить, что процесс выбора препарата лечащим врачом включает в себя анализ сопутствующих заболеваний и риска развития осложнений, поэтому наличие у препарата активности, снижающей риск развития тромбоза, является дополнительным аргументом в пользу его выбора, а работы, посвященные решению этой проблемы, имеют высокую актуальность.

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что поиск новых дезагрегантов с помощью компьютерного прогнозирования является актуальной проблемой для фармацевтической науки и практики, а также хорошим испытательным полигоном для группы методов, объединяемых названием «молекулярное моделирование».

### **Материалы и методы**

Основной целью исследования являлся поиск ранее неизвестных антиагрегантных свойств у уже применяемых препаратов, поэтому изначально было необходимо определить состав выборки соединений, входящих в группу «применяемые лекарственные средства».

Общее количество лекарственных препаратов, используемых в мировой практике, явно превышает 100 тыс. (с учетом комбинаций), из них в России зарегистрировано 15 280 [1]. Стоит учесть, что одно и то же химическое соединение в виде фармацевтической продукции может иметь несколько сотен наименований: парацетамол — 448 наименований, ацетилсалициловая кислота — 165 наименований (без учета лекарственных форм, содержащих это вещество в составе сложной смеси).

В области фармации индивидуальное вещество, входящее в состав лекарства, именуется «субстанцией». Очевидно, что субстанций на порядок меньше, чем лекарственных препаратов, из-за того что большинство препаратов сложносоставные, а также имеют разные торговые названия при одинаковом или примерно одинаковом составе. На самом деле, имело место транслитерирование (или не совсем удачный перевод) слова «substance» («вещество»), но затем это понятие было закреплено законом и дискуссия прекратилась.

В свете вышесказанного, отбор химических структур производился нами в соответствии с Системой международных непатентованных названий (МНН) ВОЗ для фармацевтических субстанций [2].

В последний сводный перечень МНН для фармацевтических субстанций включены более 8 000 МНН (из них в России применяются 2619 [3]). По нашим собственным оценкам, в отечественной медицинской практике одновременно используются менее 1 500 индивидуальных химических соединений.

Так как отобранные соединения используются нами в качестве обучающей выборки (для каждой молекулы необходимо провести расчет дескрипторов), то к ним предъявляются дополнительные требования.

При отборе соединений, включаемых в общую базу данных, нами учитывалось, что время квантово-химического расчета растет в геометрической прогрессии с увеличением числа атомов в системе, а по достижении ими определенного количества самосогласованное решение попросту недостижимо.

В этой связи в исходный набор были включены соединения, содержащие в молекуле до 100 неводородных атомов, или имеющие общее количество атомов не более 300. Самой «большой» структурой является ангиотензинамид (1031 а.е.м., 74 тяжелых атома); за ним с большим отрывом следует амфотерицин (924 а.е.м.). Самой «маленькой» молекулой является циклопропан (42 а.е.м.), и поэтому отсечение с данными границами не приводит ни к каким ограничениям. Вне расчета остались структуры, подобные гепарину, белки и т.п., при этом прогностическая емкость обучающей выборки остается на одинаковом уровне. Здесь уместно вспомнить, что однородность массива и близость к нему пробного объекта — важный критерий объяснимости и воспроизводимости результата любого прогнозирования.

Итак, основными критериями отбора соединений явились: индивидуальность, синтетическое происхождение, применяемость препарата на территории России, соответствие требованиям расчета необходимых

дескрипторов. В итоговый перечень используемых нами соединений вошло 1056 наименований, именно они в дальнейшем именуются «применяемые (известные) лекарственные средства».

Следующим этапом явилось формирование базы данных, описывающей отобранные молекулы набором молекулярных дескрипторов, необходимых и достаточных для прогноза биологической активности. Для первичной отрисовки структур нами использовался молекулярный редактор Accelrys Draw (до 2011 г. носил наименование Sytux Draw, до версии 2.3 – ISIS/Draw). Для научно-исследовательской работы программа предоставляет бесплатно, по академической лицензии (рис. 1).

Для сохранения двумерных рисунков и другой информации о молекулах обучающей выборки нами была разработана и зарегистрирована (свидетельство о регистрации в Роспатенте № 2010620288) база данных «DRUG». Описанным способом в состав БД «DRUG» первоначально была включена информация о 1056 соединениях, в последующем, для расширения обучающей выборки, общее число БАВ было доведено до 4609 соединений, 3243 из которых являются экспериментальными. Число видов проявляемой ими активности составляет 551, число биологических мишней, на которые они воздействуют, – 2474.

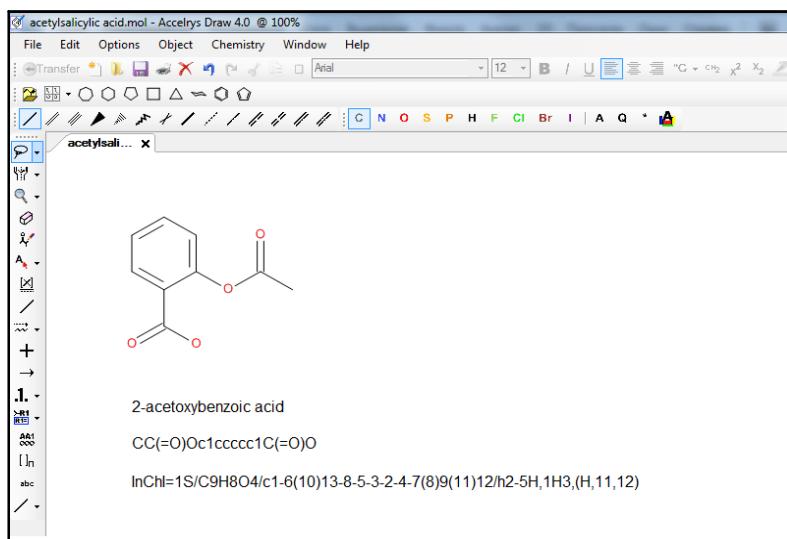


Рис. 1. Экранный снимок ПО «Accelrys Draw»

Таким образом, первоначальная информация о молекулярной структуре 1056 соединений была представлена в виде линейных нотаций (SMILES, InChI – двухмерное представление) и матрицы смежных расстояний (MDL Molfile – трехмерное представление). Последняя, если добавление структуры происходило не по прямым указаниям, вычислялась автоматически. В обоих случаях качество трехмерной структуры оказывалось неприменимым даже для вычисления топохимических дескрипторов.

Отдельную проблему корректности 3D-модели молекул представляло наличие теоретического множества возможных конформеров (детальный обзор содержится в работе) [4]. Мы ее решали путем поиска наиболее энергетически стабильных положений. Первичный набор возможных конформеров получали путем его генерации в программе Marvin (<http://www.chemaxon.com/product/conformer.html>).

Дальнейший анализ заключался в поиске конформеров с минимальным значением энергии методом молекулярной механики в силовом поле MM+ (адаптация поля MM2 разработчиками HyperChem) пакета HyperChem 8.07 (академическая лицензия).

Следует отметить, что для молекул средней величины, имеющих в своем составе связи со свободным вращением, поиск минимально энергетической конформации представляет нетривиальную задачу. Однако наши расчеты показывают, что большинство молекулярных дескрипторов мало чувствительны к незначительным конформационным изменениям, таким как вращение вокруг углерод-углеродной связи. Таким образом, для большинства молекул исходного набора углубленный анализ заселенности конформеров не проводился, так как использование его результатов не привело бы к качественному изменению ситуации и не повлияло бы на окончательные результаты прогнозирования биологической активности.

Первоначально каждая построенная нами дескрипторная модель соединения включала более 2000 молекулярных дескрипторов, объединенных при помощи программы DRUG в единую систему (результаты расчетов из DRAGON [5], GAUSSIAN, HyperChem [6], МОРАС). Для повышения качества и удобства дальнейшего исследования нами было принято решение об уменьшении размерности пространства. Для

этой цели использовались два метода: метод главных компонент (англ. Principal component analysis, PCA) и линейный коэффициент корреляции (коэффициент корреляции Пирсона).

По результатам проведения процедуры уменьшения размерности пространства нами были получены 140 дескрипторов. Координаты точек соединений, соответствующие значениям в пространстве этих дескрипторов, использовались для итогового расчета степени близости между веществами. Таким образом, в дальнейшем нами использовалось 140-мерное пространство.

Проблему «выбросов» (резких отклонений от закона нормального распределения) мы решали на этапе отбора соединений для реперной базы, ограничив выборку по молекулярной массе, которая является ключевым показателем, коррелирующим с максимально большим числом дескрипторов. На рис. 2 приведена диаграмма рассеяния выборки по значению молекулярной массы.

Одним из достоинств предлагаемого нами метода является то, что при попадании в прогностическую выборку элементов, сильно отличающихся от основного облака данных, они не искажают результат прогноза, а лишь выпадают из него сами. Это достигается благодаря тому, что алгоритм основан на геометрическом сравнении расстояний между «суммой признаков» каждого из соединений, а не на обучении системы путем связывания значений дескрипторов конкретного вещества с проявляемой им фармакологической активностью.

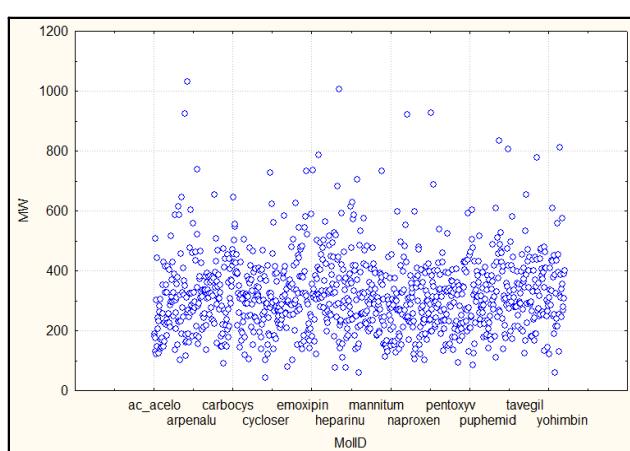


Рис. 2. Диаграмма рассеяния выборки по молекулярной массе

В отличие от большинства обучаемых систем, важной для нашего метода проблемой является неоднородность значений дескрипторов. Все рассчитанные значения заданы в рациональном пространстве. Это означает, что они имеют разный физический смысл, измерены в разных шкалах и несопоставимы между собой по диапазонам значений.

Рациональное пространство дескрипторов неоднородно и непосредственно не допускает введения в нем метрик для формальной оценки степени сходства или различия сравниваемых объектов. Действительно, если значения одной переменной измеряются в тысячах и изменяются в пределах десяти, в то время как другая переменная в среднем равна нулю и изменяется в пределах единицы, то вклад последней будет пренебрежительно малым.

Для преодоления этой проблемы рациональное пространство подвергается нормировке (стандартизации) – преобразованию всех значений таким образом, чтобы они попадали в сопоставимые по величине интервалы.

При нормировании пространства мы ориентировались не на экстремальные значения дескрипторов – минимумы и максимумы – а на типичные, то есть статистические характеристики данных, такие как среднее и дисперсия. Такой подход позволяет избежать скопления основного числа значений нормированной переменной в окрестностях нулевого значения. Недостатком такого подхода является то, что нормированные величины не принадлежат гарантированно единичному интервалу [-1; 1], более того, максимальный разброс значений заранее не известен. Однако эти недостатки не являются ограничениями для работы нашего алгоритма.

Для прогнозирования биологической активности нами использовано очевидное допущение, что у молекул со сходным видом биологической активности будет сходный набор дескрипторов, рассчитанных по «реальной» трехмерной структуре молекулы. Нельзя не упомянуть принцип подобия свойств, сформулированный Johnson и Maggiora: подобные химические соединения обладают подобными свойствами [7].

Таким образом, если рассчитана совокупность дескрипторов для молекул «A» и «B» с заведомо известным биологическим действием, то расчет этой же совокупности дескрипторов для новой молекулы «C» позволит определить расстояние последней до молекул «A» и «B» в n-мерном пространстве дескрипто-

ров (где  $n$  – их общее количество). Оценивая эти расстояния, можно полагать, что если «цифровой отпечаток» молекулы «С» ближе к молекуле «А», то и вероятность проявления молекулой «С» «А»-подобного действия существенно повышается.

Для пояснения работы алгоритма на рис. 3 представлено взаимное расположение трех отмеченных точек (A, B, C) в трехмерном пространстве. При прогнозировании нами используется 140-мерное пространство (по числу дескрипторов на каждую молекулу).

Может показаться, что данный алгоритм можно реализовать без привлечения кластерного анализа – на основе анализа матриц расстояний в  $n$ -мерном пространстве. Однако тогда будет трудно однозначно определить границы возможного проявления активности и сделать правильные выводы при возникновении ситуации, когда согласно матрице расстояний ближайшей и к молекуле «А» и к молекуле «В» является молекула «С».

Для задач хемоинформатики обычно используются следующие алгоритмы кластеризации: k-means (k-средних), k ближайших соседей (k-nearest neighbor algorithm, kNN), нейронная сеть Кохонена. Учитывая высокое качество входных данных (существенно повышается после проведения факторного анализа – сокращения числа переменных, за счет удаления коррелирующих значений), задача кластеризации является тривиальной, поэтому все перечисленные методики дают хорошие результаты.

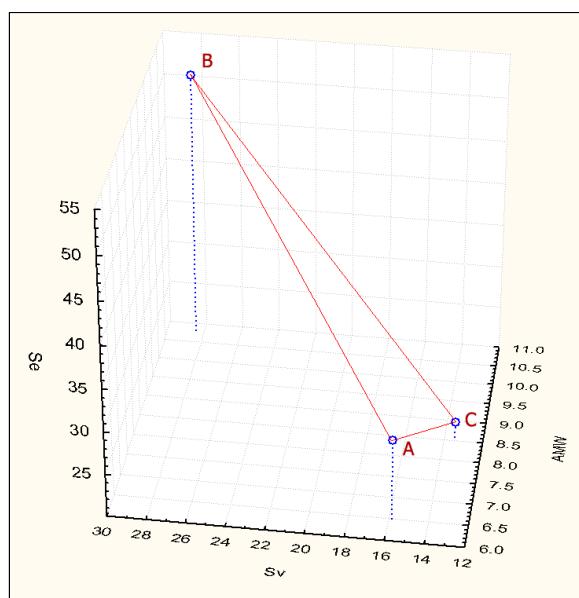


Рис. 3. Расположение точек А, В, С в трехмерном пространстве

Выделение групп препаратов по квантово-химической структуре осуществлено на основании результатов кластерного анализа методом k-средних [8].

Кластерный анализ позволяет выделить из общей совокупности группы объектов сходные по определенному набору МД. В основе метода лежит анализ матрицы дистанций в многомерном пространстве дескрипторов исследуемых объектов. Выделение групп является итерационной процедурой, направленной на оптимизацию качества классификации, оцениваемого по межгрупповому, внутригрупповому и общему разбросам.

Метод k-средних позволяет получить классификацию с изначально заданным числом групп. Для предварительного определения оптимального количества кластеров нами была проведена серия кластерных анализов с определением качества классификации. Качество классификации оценивалось по внутригрупповому разбросу (сумма квадратов евклидовых дистанций до центра кластера), так как общий разброс является константой, а межгрупповой – функция общего и внутригруппового:

$$S = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} d^2(X_{ij}, M) \quad B = \sum_{i=1}^m n_i d^2(m_i, M) \quad W = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} d^2(X_{ij}, m_i)$$

$$S = W + B,$$

где  $S$  – общий разброс;  $B$  – межгрупповой разброс;  $W$  – внутригрупповой разброс;  $m$  – количество кластеров;  $n_i$  – численность  $i$ -го кластера;  $X_{ij}$  –  $j$ -й член  $i$ -го кластера;  $M$  – общий центр масс;  $m_i$  – центр масс  $i$ -го кластера;  $d(x_1, x_2)$  – евклидова дистанция между точками  $x_1$  и  $x_2$ .

## Результаты и их обсуждение

Для аprobации метода на антиагрегантной активности нами был выбран в качестве «вещества сравнения» тирофибан (рис. 4) – антиагрегант, механизма которого основан на блокировании гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa на тромбоцитах.

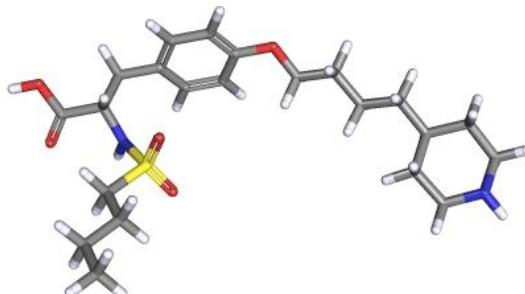


Рис. 4. Трехмерное представление молекулы тирофибана

Другие применяемые препараты этой группы были исключены по ряду причин: абциксимаб – представляет собой моноклональные антитела (макромолекулы белковой природы), поэтому расчет невозможен из-за больших размеров. Эптифибатид – синтетический пептид с циклической структурой, содержащий шесть аминокислот и меркаптопропиониловый остаток ( $C_{35}H_{49}N_{11}O_9S_2$ ). Расчет также не может быть реализован из-за ограничений, накладываемых размерами объекта. Ближайший аналог тирофибана по структуре – ламифибан, так как имеет показатели эффективности, близкие к таковым у тирофибана, но менее распространен на фармацевтическом рынке.

Одним из основных направлений современного виртуального скрининга является молекулярный докинг – метод, позволяющий оценить возможность образования комплекса «лиганд-белок» и оценить прочность возникающей связи. Основным условием применения метода является знание молекулярной структуры необходимых рецепторов, что является непреодолимым препятствием для применения данного метода как универсального средства прогноза биологической активности.

С другой стороны, молекулярные структуры, связывающиеся с рецептором, представляют собой его «комплементарный отпечаток». Образец такого отпечатка можно проиллюстрировать, например, распределением зарядов на атомах тирофибана.

Структуры, для которых доказано образование прочных связей с рецепторами, являются идеальными кандидатами для сравнительного подбора аналогов – их физико-химические дескрипторы описывают возможные превращения в среде организма и могут использоваться как «комплементарные отпечатки» рецептора.

Вещества, близайшие к базовой структуре в дескрипторном пространстве, с определенной долей вероятности подвергаются *in vivo* похожим физико-химическим трансформациям и способны образовывать комплекс «лиганд-белок», аналогичный базовой структуре.

Таким образом, выполненное нами моделирование и расчет физико-химических дескрипторов тирофибана дает научно обоснованный инструмент для поиска блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов в ряду других лекарственных препаратов.

Окончательным этапом работы являлся расчет степени сходства молекул лекарственных веществ и дескрипторной модели рецептора IIb/IIIa. Дескрипторная модель каждого соединения из выборки представлялась в виде точки в 140-мерном пространстве, где каждая ось (измерение) соответствовала одному из дескрипторов, а координата – его значению для данного соединения.

Например, ацетилсалциловой кислоте (A) и тирофибану (B) соответствовали точки с координатами:

A = (0.2468, -0.014, 0.036, 0.048, 0.5451, 0.0012, 0.5487, 0.258, 0.269, 0.4236, 0.8754, 0.2456, 0.3478, 0.6197, 0.5487, 0.7441, 0.4724, 0.5685, 0.3586, 0.2364, 0.3629, 0.02534, 0.3529, 0.2447, 0.6043, -0.1268, 0.4069, -0.1605, 0.7013, 0.7517, 0.2498, -0.0866, 0.7175, 0.411, 0.4828, 0.3804, 0.047, 0.0179, 0.6088, 0.8039, 0.7996, 0.6488, -0.0642, 0.7095, -0.1715, 0.6163, 0.2152, 0.7526, 0.7122, 0.7893, 0.4487, 0.2514, 0.0765, -0.0275, 0.3672, -0.1556, 0.0805, -0.0624, -0.0812, -0.0546, -0.1472, 0.4034, 0.0936, 0.8051, -0.022, 0.8113, 0.3491, 0.2598, -0.0073, 0.1214, 0.2273, -0.0441, -0.0662, 0.3979, -0.1711, -0.0029, 0.1778, 0.279, -0.0867, 0.0535, 0.2318, 0.5968, 0.5398, 0.5432, 0.8041, 0.0705, 0.6225, 0.0482, 0.2429, 0.7761, 0.2285, 0.3305, 0.3431, 0.5569, 0.2992, 0.5559, 0.5318, -0.1881, -0.0207, 0.7593, 0.1682, 0.4415, -0.1212, 0.3368, 0.0029, -0.0575, 0.5687, 0.4156, 0.4564, 0.7168, 0.704, -0.1482, 0.4772, 0.4073, 0.6298, 0.4448, 0.7126, 0.4158, 0.7279, 0.1191, 0.3554, 0.1199, 0.6845, -0.1379, -0.1596, 0.1473, 0.6528, 0.6071, 0.194, -0.2043, 0.5299, 0.597, 0.472, 0.6436, 0.0973, 0.7098, 0.8209, -0.1704, 0.2889, 0.4409)

$B = (0.2569, -0.002, 0.024, 0.035, -0.142, -0.017, 0.1463, -0.158, -0.1405, 0.2145, 0.374, -0.4782, -0.2419, -0.3261, 0.2475, -0.1245, -0.3269, -0.3264, -0.2475, -0.2584, -0.2814, -0.1286, -0.6473, -0.1722, 0.4364, 0.2193, 0.2347, -0.5694, 0.2031, 0.3024, -0.0194, -0.2124, 0.2445, -0.7336, -0.5368, -0.1908, 0.3516, 0.0467, 0.0877, 0.1818, 0.1885, 0.2523, -0.7414, -0.1748, -0.3357, -0.6992, -0.4363, 0.2805, -0.2558, 0.2344, -0.4693, -0.4869, -0.1879, -0.416, 0.1554, 0.1321, -0.5652, 0.0216, 0.3191, -0.7306, -0.0445, -0.0689, -0.1865, -0.1686, -0.046, 0.0331, -0.7279, -0.0629, -0.2888, 0.1163, -0.2497, -0.4688, 0, -0.2347, 0.1128, -0.7042, -0.1774, -0.692, 0.3327, 0.3233, 0.2988, -0.5052, -0.5322, -0.2577, -0.1647, -0.7453, -0.4941, 0.0266, 0.0327, -0.5435, 0.0524, -0.3803, 0.144, -0.5027, 0.2075, -0.2705, 0.2869, 0.236, -0.702, -0.3705, -0.0163, -0.1952, -0.0828, -0.3849, 0.3266, -0.3385, -0.3326, -0.2194, -0.2741, -0.3685, -0.2647, -0.3438, -0.1172, -0.0404, 0.155, -0.6504, -0.0293, -0.7077, 0.1327, -0.3652, -0.4948, -0.1835, 0.0109, -0.7193, 0.0703, -0.1501, -0.2334, -0.0114, -0.2827, -0.1789, -0.7504, -0.6675, -0.7426, -0.0768, -0.2959, 0.3405, 0.3411, 0.1279, -0.2475, -0.3015)$

Расстояние между точками А и В можно найти по формуле:

$$R_{AB}^2 = \sum_{i=1}^N (x_{iB} - x_{iA})^2 = \sum_{i=1}^N \Delta x_{iAB}^2$$

$$R_{AB} = \sqrt{\sum_{i=1}^N \Delta x_{iAB}^2}$$

Для приведенных точек расстояние в 140-мерном пространстве составит 7.58105 (расчет не приводится из-за громоздкости). Учитывая, что мы работаем с «ближайшими соседями», а их плотность высока, все вычисленные евклидовы дистанции увеличивались на порядок и округлялись до третьего знака, т.о. расстояние между тирофibanом и АСК в данном пространстве составило 75.805.

Подобным образом было рассчитано расстояние от каждой точки ко всем другим точкам. На основе этих данных была построена матрица расстояний между точками дескрипторных моделей. Фрагмент результирующей матрицы приведен в табл. 1.

Таблица 1

Фрагмент матрицы расстояний

	ac_acelo	ac_acety	ac_adeno	ac_amino	ac_ascor	ac_benzo	ac_etacr	ac_folic	ac_gluta	ac_lipo
ac_acelo	0.000	11.130	26.129	8.754	12.600	13.443	19.301	20.949	12.407	6.132
ac_acety	11.130	0.000	29.273	9.585	10.164	5.451	19.738	22.828	11.678	9.846
ac_adeno	26.129	29.273	0.000	31.138	28.212	32.040	20.934	23.444	31.520	26.171
ac_amino	8.754	9.585	31.138	0.000	9.356	10.084	23.314	24.584	7.315	9.340
ac_ascor	12.600	10.164	28.212	9.356	0.000	10.904	20.926	25.729	7.651	11.831
ac_benzo	13.443	5.451	32.040	10.084	10.904	0.000	21.707	26.813	11.930	11.576
ac_etacr	19.301	19.738	20.934	23.314	20.926	21.707	0.000	25.316	22.667	17.823
ac_folic	20.949	22.828	23.444	24.584	25.729	26.813	25.316	0.000	26.518	22.167
ac_gluta	12.407	11.678	31.520	7.315	7.651	11.930	22.667	26.518	0.000	12.497
ac_lipo	6.132	9.846	26.171	9.340	11.831	11.576	17.823	22.167	12.497	0.000

С использованием матрицы евклидовых расстояний проведена процедура кластеризации, по результатам которой последовательно формировались и выделялись фрагменты, привязанные к «молекуле сравнения» тирофibanу (МС). В результате была определена и сформирована группа веществ, максимально близких к тирофibanу по совокупности топологических, физико-химических и квантово-химических дескрипторов. В табл. 2 приведен список первых сорока веществ, находящихся максимально близко к тирофibanу в 140-мерном пространстве рассчитанных дескрипторов.

После формирования массива ближайших соседей МС по матрице расстояний нами был проведен рациональный анализ и отбор перспективных для проведения фармакологических испытаний молекул.

В первую очередь была собрана более подробная информация по каждому из соединений (включение в перечни, ограничивающие оборот, стоимость, доступность на рынке, широта распространения, выпускаемые лекарственные формы, показания к применению и т.д.). Из списка были исключены антиагреганты (алпростадил, пентоксифиллин, лефрадафiban) и лекарственные препараты, для которых это свойство известно (гликвидон).

Наличие такого количества «попаданий» позволило сделать предварительные выводы о качестве прогноза. Были исключены простагландини и статины, как вещества, оказывающие влияние на систему

кровообращения, в целом, и агрегацию – в частности (латанопрост, правастатин, мизопростол, динопростон, динопрост, флувастатин) и бета-адреноблокаторы (талинолол, бетаксолол). Также были исключены соединения с высокой стоимостью и непригодной для дальнейшего исследования лекарственной формой (сальметерол – аэрозоль).

Положительными критериями служили: рекомендация к применению препарата ВОЗ, включение его в список «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты», низкая стоимость, хорошая сочетаемость текущих показаний к применению с антиагрегантной активностью.

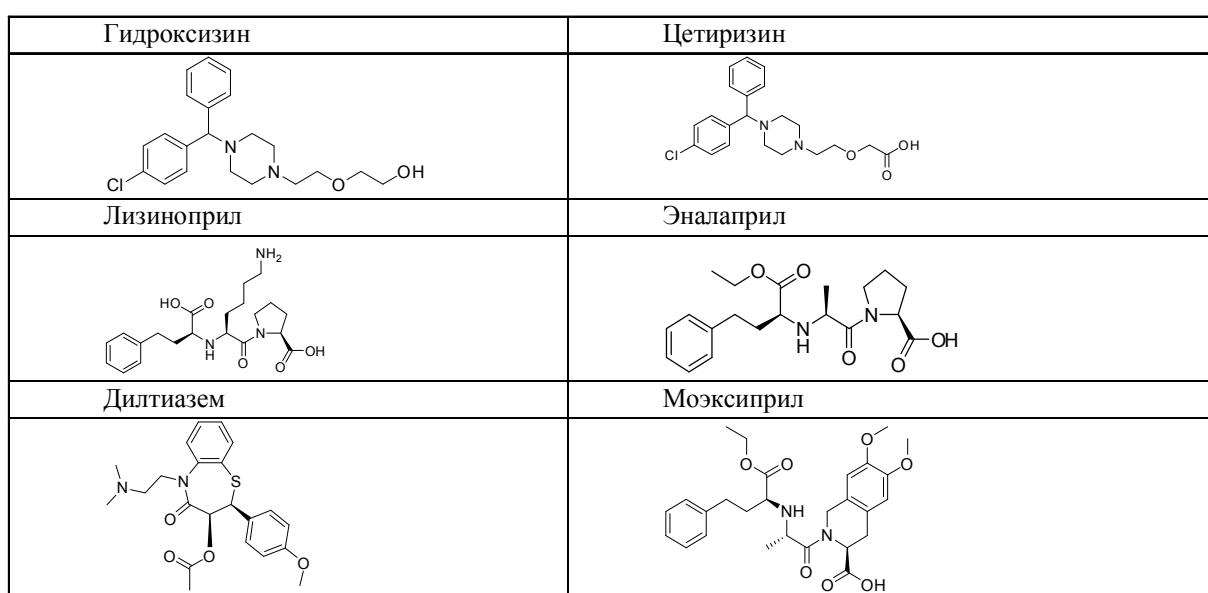
**Таблица 2**  
**Ближайшие соседи МС в дескрипторном пространстве**

№	Лекарственный препарат	Отн. расст.	№	Лекарственный препарат	Отн. расст.
1	моэксиприл	7.906	21	лизиноприл	12.391
2	рамиприл	8.206	22	периндоприл	12.463
3	латанопрост	9.245	23	пропафенон	12.613
4	сальметерол	9.486	24	гликвидон	12.964
5	алпростадил	9.843	25	дизопирамид	12.976
6	цилазаприл	10.413	26	дилтиазем	13.469
7	правастатин	10.416	27	пиритрамид	13.505
8	мизопростол	10.481	28	тианептин	13.610
9	глибенкламид	10.484	29	гидроксизин	13.629
10	пропанидид	11.081	30	этацизин	13.909
11	динопростон	11.186	31	сildenafil	13.945
12	дистигмина бромид	11.284	32	окседадин	13.999
13	эналаприл	11.510	33	карбокромен	14.080
14	талинолол	11.513	34	флувастатин	14.104
15	пентоксифиллин	11.632	35	цетиризин	14.127
16	динопрост	11.738	36	гексопреналин	14.229
17	цизаприд	11.916	37	нафтидиофурил	14.311
18	лефрадафибан	11.952	38	бетаксолол	14.425
19	пипотиазин	11.982	39	мексидол	14.436
20	тамсулозин	12.134	40	хенофальк	14.461

По итогам рационального анализа было отобрано шесть соединений-лидеров (табл. 3). Эти вещества и были использованы в дальнейшем исследовании.

Как источник субстанций нами были использованы монокомпонентные лекарственные препараты (табл. 4).

**Таблица 3**  
**Соединения лидеры**



Учитывая сложность и многокомпонентность системы гемостаза и поставленные задачи, в эксперименте следовало ограничить системные физиологические влияния гормонов, выделяемых в ответ на повреждение, так и собственно сосудистую реакцию. Поэтому, следуя поставленным задачам, влияние соединений-лидеров на скорость свертывания проводили методом коагулографии. Этот метод позволяет ограничить влияние факторов, выделяемых длительное время после повреждения, а также эффектов, связанных с активирующим влиянием склерозированного эндотелия, но учесть эффект суммарного взаимодействия тромбоцитарных и ферментативных факторов после их высвобождения из сосудистого русла.

Таблица 4

**Лекарственные препараты, производители и серия**

Атапакс (МНН: гидроксизин) лекарственная форма: таблетки 25мг	ЮОСБ Фарма СА, Бельгия серия: 0000064450
Дилтиазем (МНН: дилтиазем) лекарственная форма: таблетки 90 мг	АЛКАЛОИД АО, Республика Македония серия: 26591 0210
Лизиноприл (МНН: лизиноприл) лекарственная форма: таблетки, 5 мг	ЗАО «Северная звезда», Россия серия: 40610
Моэкс (МНН: моэксиприл) лекарственная форма: таблетки 15 мг	Шварц Фарма Продакшнз ГмбХ, Германия серия: 2964101
Цетрин (МНН: цетиризин) лекарственная форма: таблетки, 10 мг	Д-р Редди's Лабораторис Лтд., Индия серия: V000425
Эналаприл (МНН: эналаприл) лекарственная форма: таблетки, 5 мг	РУП «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь серия: 000853

Изучение влияния исследуемых веществ на процесс свертывания крови проводили на коагулографе H-334, предназначенном для исследования системы свертывания крови в клинико-диагностических лабораториях больниц, поликлиник, операционных, в работе центров по борьбе с тромбоэмболическими заболеваниями. По записи на диаграмме определяли начало и конец свертывания, продолжительность свертывания крови.

Активность применяемых препаратов распределилась следующим образом в порядке уменьшения: моэксиприл → эналаприл → дилтиазем → лизиноприл. Данная последовательность обнаруживает выраженную корреляцию с расчетными величинами: моэксиприл – 7.9; эналаприл – 11.5; лизиноприл – 12.4; дилтиазем – 13.5.

**Выходы**

Данные эксперимента подтверждают точность результатов работы алгоритма прогнозирования в случае четырех препаратов. Разработанный программный комплекс DRUG позволяет осуществлять направленное расширение спектра биологической активности известных лекарственных препаратов и их химических модификаций. Результаты фармакологических испытаний свидетельствуют о том, что данные препараты могут быть рекомендованы к дальнейшим углубленным исследованиям.

**Литература**

- Стенограмма выступления министра здравоохранения и социального развития РФ Голиковой Т. А. на заседании Президиума Правительства Российской Федерации 10.02.2011 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://premier.gov.ru/events/news/14116/>. – Загл. с экрана.
- Лошаков Л. А. Система международных и национальных непатентованных названий лекарственных средств // Вестн. Росздравнадзора. – 2008. – № 6. – С. 31–33.
- Михайлова Д. О. Государственная политика в сфере лекарственного обеспечения. Форум «Национальная лекарственная политика» 10 декабря 2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.minzdravsoc.ru/events/pharmaconference/Doklady\\_na\\_plenarnoj\\_sessii\\_D.O.\\_Mihajlova\\_Gosudarstvennaya\\_politika\\_v\\_sfere\\_lekarstvennogo\\_obespecheniya.pdf](http://www.minzdravsoc.ru/events/pharmaconference/Doklady_na_plenarnoj_sessii_D.O._Mihajlova_Gosudarstvennaya_politika_v_sfere_lekarstvennogo_obespecheniya.pdf). – Загл. с экрана.
- Расчетные методы конформационного анализа углеводов / А.Г. Герbst и соавт. // Биоорганическая химия. – 2007. – Т. 33, № 1. – С. 28–43.
- Dragon: software for the calculation molecular descriptors. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.talete.mi.it/products/dragon\\_description.htm](http://www.talete.mi.it/products/dragon_description.htm). – Загл. с экрана.
- HyperChem Professional – official website [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.hyper.com/?tabid=360>. – Загл. с экрана.

7. Johnson M. A. Concepts and applications of molecular similarity / M. A. Johnson, G. M. Maggiora. – NY: Wiley, 1990. – 393 p.

8. MacQueen J. B. Some Methods for Classification and Analysis of MultiVariate Observations. – Berkeley, California: Univ. California Press, 1967. – Vol. 1. – 325 p.

\*\*\*

*Погребняк Андрей Владимирович – кандидат фармацевтических наук, доктор химических наук, заведующий отделом информационных технологий Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: квантовая химия, молекулярное моделирование, прогнозирование биологической активности химических соединений. E-mail: pspa2007@yandex.ru.*

УДК 615.225.2.015.21:004.94

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСЕЙ И ПРОДУКТОВ ДЕСТРУКЦИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

*E. V. Компантцева, A. V. Бабык, Ю. В. Мудрецова, А. А. Глушко*

**Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск**

*В работе представлены результаты определения посторонних примесей верапамила гидрохлорида и лизиноприла дигидрата с использованием методов компьютерного моделирования и высокочастотной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). Прогнозирование и расчет термодинамических характеристик веществ проведены с помощью метода RMI и программы HyperChem. Масс-спектрометрический анализ проведен на квадрупольном масс-анализаторе в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне  $m/z$  100-1000. В результате исследования установлено, что описанные в нормативных документах посторонние примеси верапамила и лизиноприла являются продуктами деструкции веществ. Прогнозирование продуктов разложения лизиноприла дигидрата полностью подтвердились данными хроматограмм ионного тока и масс-спектрами веществ. Однако в случае с верапамилом результаты моделирования продуктов деструкции совпали с результатами ВЭЖХ-МС анализа только для двух из четырех прогнозированных веществ.*

*Ключевые слова:* деструкция, верапамил, лизиноприл, прогнозирование, ВЭЖХ-МС анализ.

## FORECASTING AND EXPERIMENTAL DETERMINATION OF DESTRUCTION IMPURITIES AND IN THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF THE HYPOTENSIVE ACTION

*E. V. Kompantseva, A. V. Babyak, Y. V. Mudretsova, A. A. Glushko*

**Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk**

*Determination results of impurities verapamil hydrochloride and lisinopril dihydrate using computer modeling and HPLC coupled with mass spectrometry (HPLC-MS) reported in this article. Prediction and calculation of the thermodynamic characteristics of the substances carried by the method of RMI and programs HyperChem. Mass spectrometric analysis was performed on a quadrupole mass analyzer in the recording mode of the positive ions within the range  $m / z$  100-1000. The study found that described in the regulations extraneous verapamil and lisinopril are the products of degradation of materials. Prediction of degradation products of lisinopril dihydrate fully confirmed the data of the ion current chromatograms and mass spectra of the substances. However, in the case of verapamil simulation results coincided with the degradation products by HPLC-MS analysis for two of the four predicted substances.*

*Key words:* destruction, verapamil, lisinopril, forecasting, HPLC-MS analysis.

### **Введение**

Определение примесей и продуктов деструкции лекарственных веществ (ЛВ) является актуальной и важной задачей, так как эти показатели во многом обуславливают качество фармацевтических препаратов. Важность и необходимость контроля чистоты обусловлена еще и тем, что присутствие посторонних примесей в ЛВ не только снижает их фармакологическое действие, но и часто делает их опасными для здоровья человека.

Нормирование предела содержания примесей (в том числе продуктов деструкции) лекарственного препарата является обязательным при составлении нормативной документации на ЛВ. В связи с этим при разработке новой фармацевтической композиции гипотензивного действия, содержащей верапамила гидрохлорид и лизиноприла дигидрат, необходимо было разработать методики определения примесей и возможных продуктов деструкции исследуемых веществ.

В настоящее время все больший интерес вызывает возможность компьютерного моделирования процессов синтеза, деструкции лекарственных веществ, прогнозирование их фармакологической активности [1]. Определенный интерес представляет прогнозирование методами компьютерных технологий и экспериментальное подтверждение полученных результатов.

Цель представленной работы заключается в прогнозировании и определении посторонних примесей и продуктов деструкции верапамила и лизиноприла с использованием методов компьютерного моделирования и высокочастотной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией.

### **Материалы и методы**

Создание компьютерных моделей молекул лекарственных веществ и возможных продуктов их деструкции, а также расчет значений энтропий ( $\Delta S$ ) и энталпий ( $\Delta H$ ) образования соединений проводили с ис-

пользованием компьютерной программы HyperChem. Геометрию полученных молекул оптимизировали с помощью метода RM1 [2].

ВЭЖХ-МС анализ проводили, используя водные растворы верапамила гидрохлорида и лизиноприла дигидрата в концентрации 1 мг/мл. При этом часть образцов подвергали деструкции путем термического воздействия (60 °C и 120 °C) согласно работе Н. А. Эштейна [3, 4].

Анализ образцов верапамила и лизиноприла проводили на жидкостном хроматографе Ultimate-3000 (Dionex, США) с масс-селективным детектором. Условия ВЭЖХ: градиентный режим элюирования; колонка длиной 15 см с сорбентом Силасорб C18; скорость потока подвижной фазы 0,3 мл/мин; объем вводимой пробы – 20 мкл; детектирование осуществляли при длине волны 230 нм. В качестве подвижной фазы при анализе образца верапамила гидрохлорида использовали смесь ацетонитрила (от 20 до 50 %) – 2 % раствор муравьиной кислоты (от 80 до 50 %); при анализе образца лизиноприла дигидрата – ацетонитрил (от 10 до 50 %) – 2 % раствор муравьиной кислоты (от 90 до 50 %). Время анализа для лизиноприла дигидрата и верапамила гидрохлорида составляло 30 и 45 мин соответственно. Масс-спектрометрический анализ осуществляли на квадрупольном масс-анализаторе типа «ионная ловушка» (Bruker, Германия), оснащенном источником ионов с электрораспылительной ионизацией, автосамплером и программным обеспечением обработки данных Dataanalysis в режиме регистрации положительных ионов. Напряжение на капилляре и противоэлектроде составляло 4,0 кВ и – 500 В соответственно. Давление на распылителе составляло 1 атм. Скорость потока газа-осушителя (азот) – 5 л/мин. Температура в камере ионизации – 220 °C. Сканирование по полному ионному току проводили в диапазоне m/z 100-1000.

### **Результаты и их обсуждение**

Используя методы компьютерных технологий для расчета термодинамических характеристик веществ, спрогнозировали возможные пути разложения верапамила гидрохлорида и лизиноприла дигидрата [5]. Согласно полученным данным, исследуемые вещества подвергаются деструкции по следующим направлениям:

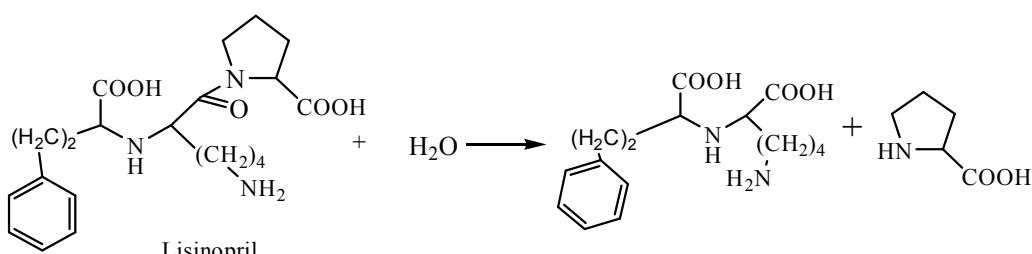


Схема реакции 1

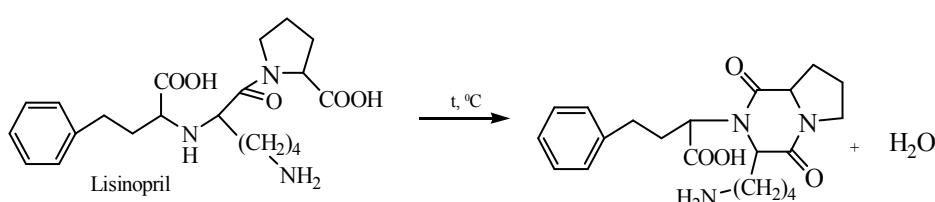


Схема реакции 2

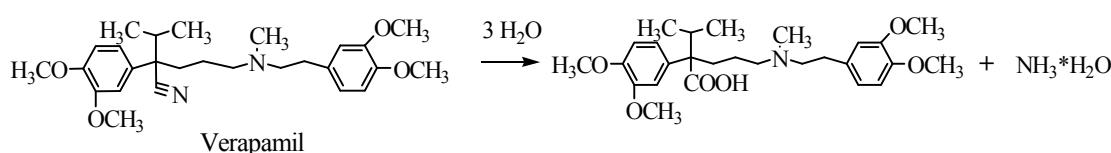


Схема реакции 3

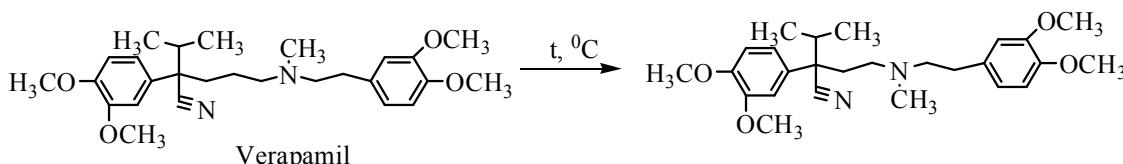


Схема реакции 4

Расчеты, проведенные с помощью программы HyperChem, указывают на то, что процесс деструкции лизиноприла в первую очередь связан с образованием дикетопиперазина (схема реакции 2). Разложение верапамила теоретически первоначально связано с уменьшением углеводородной цепи (схема реакции 4).

Наличие спрогнозированных продуктов деструкции исследуемых веществ, а также возможных примесей иного характера, изучали методом ВЭЖХ-МС. На первом этапе в режиме положительной ионизации снимали масс-спектры исходных растворов верапамила и лизиноприла. В ходе эксперимента выявили, что образец лизиноприла не содержит предполагаемых продуктов деструкции, однако на хроматограмме ионного тока обнаружили примеси с молекулярными массами (М.м.) 387,47 и 405,49, которые соответствуют по М.м. веществам, указанным в ОФС 42-0252-07: дикетопиперазину и изомеру лизиноприла (R,S,S – лизиноприл) (рис. 1).

При анализе исходного раствора верапамила (рис. 2) было подтверждено наличие вещества с М.м. 440,48, которая соответствует примеси В, указанной в ФС 42-0224-07: ( $\alpha\{\text{-2}[[2[-3,4\text{-диметоксифенил}]этил]метиламино]\text{этил}\}\text{-3,4\text{-диметокси-}\alpha\text{-}(1\text{-метилэтил})\text{-фенилацетонитрил моногидрохлорид}$ ). Такую же М.м. имеет и спрогнозированный нами норверапамил.

Однако результаты термодинамических расчетов показывают, что процесс N-деметилирования и, соответственно, образование норверапамила является маловероятным. Ввиду этого логично предположить, что обнаруженное на масс-спектре вещество с М.м. 440,58, соответствует примеси В, моделирование и образование которой подтверждается расчетами термодинамических величин.

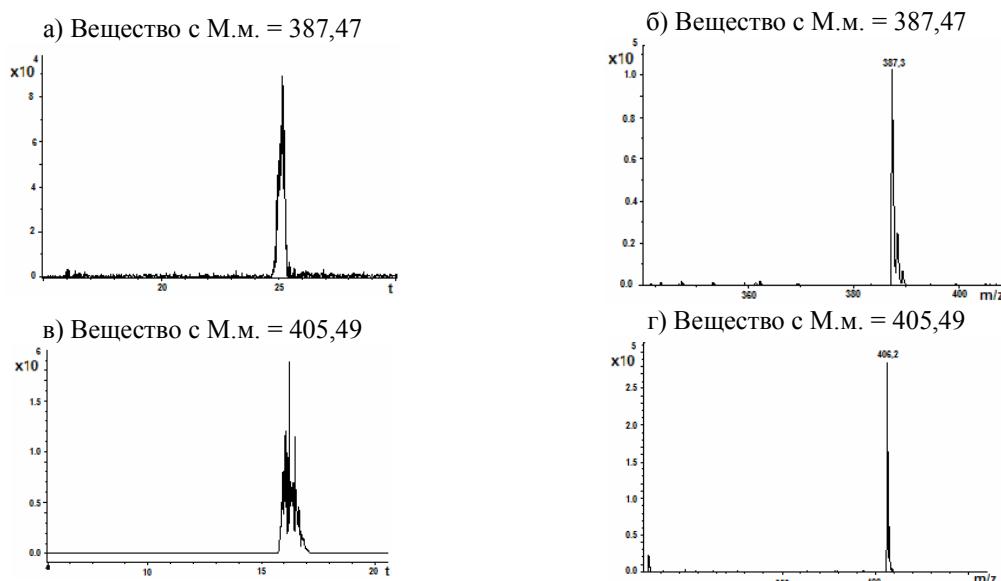


Рис. 1. Хроматограммы ионного тока (а, в) и масс-спектры (б, г) выделенных примесей лизиноприла дигидрата

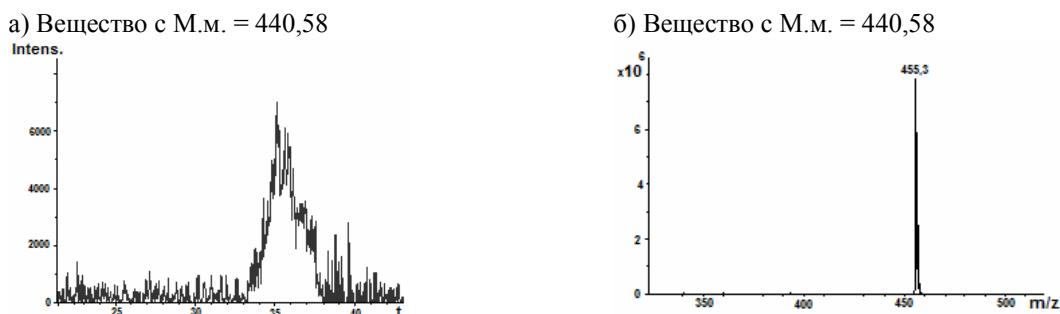


Рис. 2. Хроматограмма ионного тока (а) и масс-спектр (б) выделенной примеси верапамила гидрохлорида

Следующим этапом был анализ образцов исследуемых веществ, подвергшихся термическому разложению. В опытном образце деструктурированного раствора лизиноприла нами были обнаружены примеси (помимо дикетопиперазина) с М.м. 308,37 и 115,13, соответствующими М.м. спрогнозированных продуктов деструкции: 6-амино-2-(1-карбокси-3-фенилпропиламино) гексановой кислоты, пирролидин-2-карбоновой кислоты, а также примесь с М.м. 179, соответствующей таковой 2-амино-4-фенил бутановой кислоты, указанной в ФС 42-0252-07 (рис. 3).

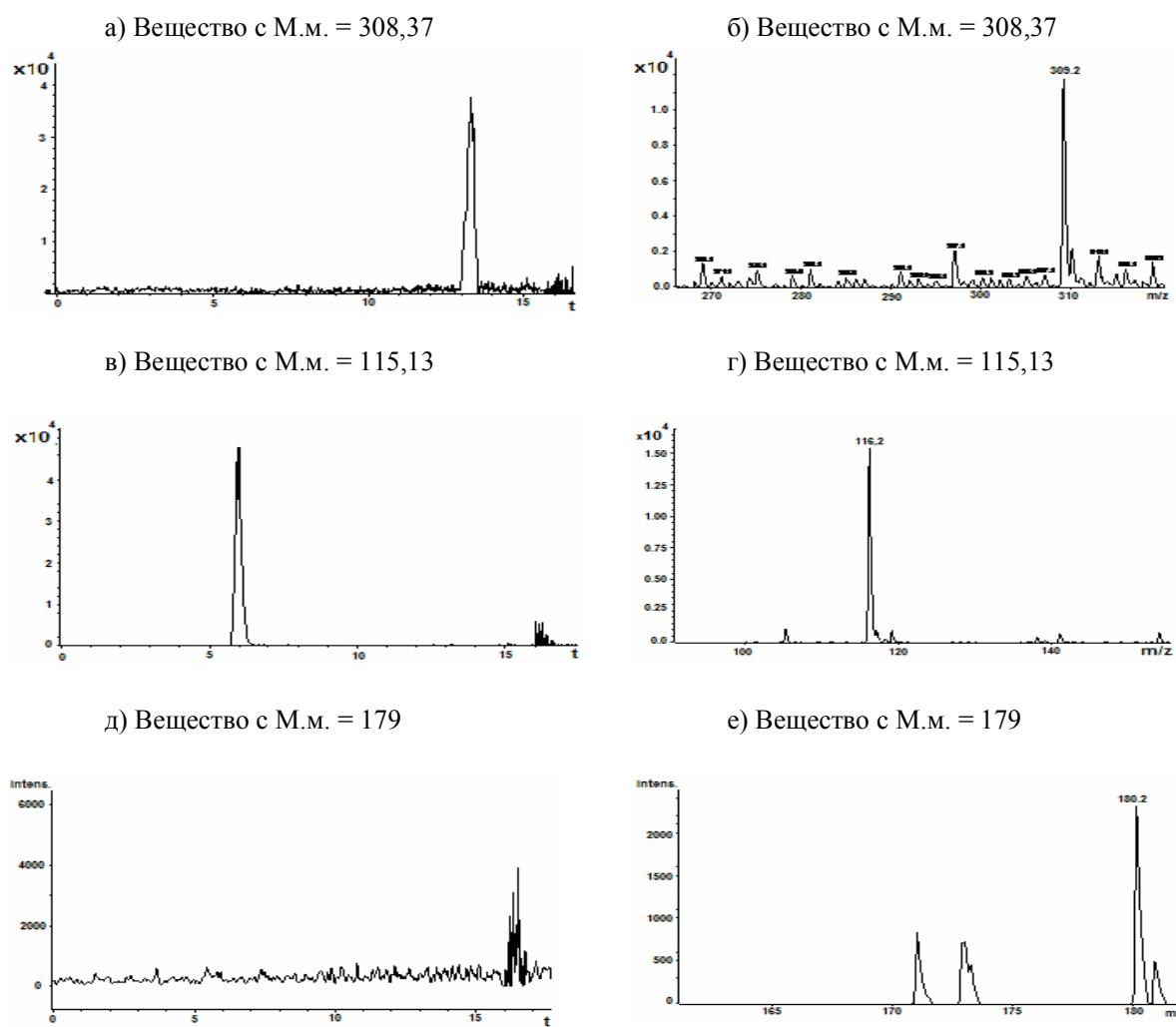


Рис. 3. Хроматограммы ионного тока (а, в, д) и масс-спектры (б, г, е) выделенных веществ деструктурированного раствора лизиноприла дигидрата

Сигнал ионного тока вещества с М.м. 387,47, соответствующей дикетопиразину, после термической деструкции раствора лизиноприла усилился, что подтверждает результаты компьютерного моделирования процесса разложения лекарственного вещества. Образование 2-амино-4-фенил бутановой кислоты, согласно данным термодинамических расчетов, не представлялось реальным вследствие низкой вероятности протекания процесса гидролиза по вторичной аминогруппе. Это подтверждается и низкой интенсивностью сигнала соединения по сравнению с другими обнаруженными веществами (рис. 3, д), и обнаружением его в растворе, подвергшемся агрессивному термическому воздействию (120 °C, 48 ч).

В растворе верапамила, подвергнутого деструкции, интенсивность сигнала обнаруженной примеси с М.м. = 440,58, соответствующей примеси В, значительно выше, чем в исходном растворе. При этом пик вещества на выделенном участке хроматограммы ионного тока неоднороден (рис. 4, а, б), что может быть связано с несовершенными условиями анализа и вероятностью регистрации сразу нескольких веществ-изомеров. В любом случае, учитывая интенсивность сигнала, подтверждается предположение, что указанные вещества являются продуктами разложения верапамила гидрохлорида.

В растворе верапамила, который подвергался термическому воздействию, также было обнаружено вещество 2-(3,4-диметоксифенил)-2-изопропил-5-(метиламино)пентанитрил (рис. 4, в, г), образование которого было спрогнозировано, но согласно термодинамическим расчетам являлось маловероятным. Данное соединение также представлено как примесь F верапамила гидрохлорида в Британской фармакопее 2009 г.

Полученные данные с использованием программ компьютерного моделирования и метода ВЭЖХ-МС анализа были сведены в общую таблицу, позволяющую систематизировать и наглядно представить результаты исследований.

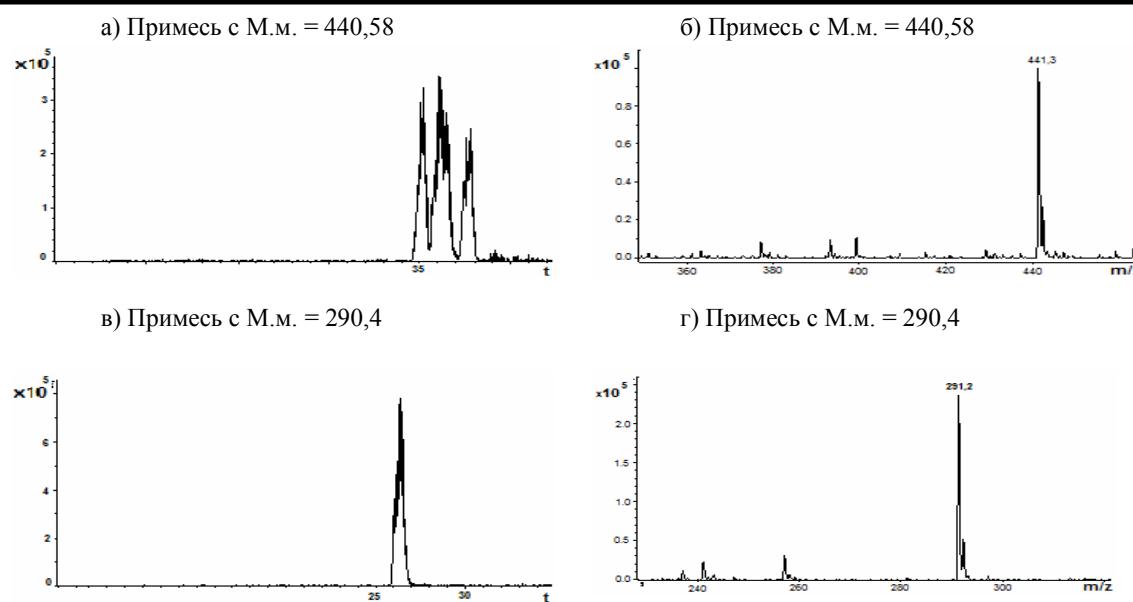


Рис. 4. Хроматограммы ионного тока (а, в) и масс-спектры (б, г) выделенных веществ деструктурированного раствора верапамила гидрохлорида

С помощью прогнозирования и ВЭЖХ-МС анализа установлено, что примеси, указанные в ФС на верапамила гидрохлорида и лизиноприла дигидрат, очевидно, являются продуктами деструкции веществ (табл.). Результаты исследования разложившегося образца лизиноприла подтверждают данные термодинамических расчетов об образовании в процессе разложения вещества 6-амино-2-(1-карбокси-3-фенилпропиламино)гексановой кислоты и пирролидин-2-карбоновой кислоты. Однако в случае верапамила наблюдается некоторое расхождение теоретического моделирования и результатов эксперимента методом ВЭЖХ-МС. Так, образование 2-(3,4-диметоксифенил)-2-изопропил-5-(метиламино)пентанитрила, согласно смоделированной схеме реакции, термохимически невозможно, но практически представлено с помощью хроматограммы ионного тока и масс-спектра. Наличие 5-((3,4-ди-метоксифенилэтил)(метил)амино-2-(3,4-диметокси-фенил)-2-изопропил-пентановой кислоты обосновано теоретическими расчетами, но не выявлено в процессе хроматографирования, так как, вероятно, для ее получения следует проводить деструкцию в более жестких условиях.

#### Результаты прогнозирования и ВЭЖХ-МС анализа примесей/продуктов деструкции лизиноприла дигидрата и верапамила гидрохлорида в образцах, подвергнутых деструкции

Лекарственное вещество	Исследуемые соединения	М.м.	Примеси, согласно ФС	Определение веществ методами			
				компьютерное моделирование	предполагаемые схемы реакций	термодинамический расчет	ВЭЖХ-МС анализ
Лизиноприла дигидрат	Дикетопиперазин	387,47	+	+	+	+	+
	6-амино-2-(1-карбокси-3-фенилпропиламино)гексановая кислота	308,37	-	+	+	+	+
	Пирролидин-2-карбоновая кислота	115,13	-	+	+	+	+
	2-амино-4-фенилбутановая кислота	179	+	+	-	+	+
	R,S,S – лизиноприл	405,49	+	+	+	+	+
Верапамила гидрохлорид	( $\alpha$ {-2[[2[-3,4-диметоксифенил]-этил]метиламино]этил}-3,4-диметокси- $\alpha$ -(1-метилэтил)-фенилацетонитрил моногидрохлорид (примесь В)	440,58	+	+	+	+	+
	Норверапамил	440,58	-	-	-	-	-
	2-(3,4-диметоксифенил)-2-изопропил-5-(метиламино)-пентанитрил	290,4	-	+	-	-	+
	5-((3,4-ди-метоксифенилэтил)-(метил)амино-2-(3,4-диметокси-фенил)-2-изопропилпентановая кислота	473,6	-	+	+	-	-

## Выходы

В ходе исследования, согласно данным компьютерного моделирования и ВЭЖХ-МС анализа, установлено, что описанные в ФС посторонние вещества в образцах лизиноприла дигидрата и верапамила гидрохлорида являются продуктами деструкции ЛВ. Прогнозирование продуктов разложения лизиноприла дигидрата полностью подтвердились данными хроматограмм ионного тока и масс-спектрами веществ. Результаты моделирования примесей – продуктов деструкции верапамила гидрохлорида (норверапамил и примесь В) также совпали с экспериментальными данными. Однако результаты прогнозирования двух продуктов деструкции верапамила (2-(3,4-диметоксифенил)-2-изопропил-5-(метиламино)пентанитрила, 5-((3,4-диметоксифенилэтил)-(метил)амино-2-(3,4-диметоксифенил)-2-изопропилпентановой кислоты) не совпали с таковыми при ВЭЖХ-МС анализе. Таким образом, наиболее оптимальным является совместное использование расчетных программ компьютерного моделирования и экспериментальных лабораторных исследований с помощью химических и физико-химических методов анализа.

## Литература

1. Погребняк А. В. Молекулярное моделирование и дизайн биологически активных веществ. – Ростов н/Д.: СКНЦ ВШ, 2003. – 232 с.
2. Gerd B. Rocha.RM1: A reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I // J. of Computational Chemistry. – 2006. – Vol. 27, № 10. – P. 1101–1111.
3. Компанцева Е. В. Использование метода тонкослойной хроматографии для определения верапамила гидрохлорида, лизиноприла дигидрата и продуктов их деструкции при совместном присутствии // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Т. 135, № 16. – С. 123–127.
4. Эпштейн Н. А. Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (обзор) // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 4. – С. 40–56.
5. Бабьяк А. В. Расчет термодинамических характеристик и прогнозирование процессов деструкции верапамила гидрохлорида и лизиноприла дигидрата // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2012. – Вып. 67. – С. 210–213.

\*\*\*

*Компанцева Евгения Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ. Область научных интересов: фармацевтический анализ синтетических лекарственных веществ и биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье, стандартизация лекарственных средств. E-mail: dskompanceva@mail.ru*

*Бабьяк Анна Валерьевна – аспирант кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ. Область научных интересов: фармацевтический анализ, стандартизация лекарственных средств, гипотензивные лекарственные средства. E-mail: annav.babyak@gmail.com (автор для переписки)*

*Мудрецова Юлия Викторовна – аспирант кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ. Область научных интересов: фармацевтический анализ лекарственных веществ растительного и синтетического происхождения. E-mail: mydraya.yuliya@yandex.ru*

*Глушко Александр Алексеевич – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ. Область научных интересов: компьютерная химия, разработка программного обеспечения для молекулярного моделирования, молекулярный докинг, молекулярная динамика. E-mail: saha-omega@yandex.ru*

**БОТАНИЧЕСКИЙ САД – ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС  
И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

**В. Л. Аджиенко, А. В. Воронков, С. В. Григоренко, Н. Н. Вдовенко-Мартынова,  
Ф. К. Серебряная, Б. Н. Житарь, Л. В. Нерсесян, А. Н. Стачинский**

**Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск**

*В статье представлена информация об образовании Ботанического сада при Пятигорском фармацевтическом институте, история его становления, современное состояние коллекции. Указаны перспективные направления развития Ботанического сада как научно-культурного центра г. Пятигорска.*

*Ключевые слова:* ботанический сад, интродукция, Пятигорск.

**BOTANICAL GARDEN – HISTORICAL FLASHBACK AND PERSPECTIVES**

**V. L. Adzhienko, A. V. Voronkov, S. V. Grigorenko, N. N. Vdovenko-Martynova,  
F. C. Serebryanaya, B. N. Zhitar, L. V. Nersessian, A. N. Stachinsky**

**Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk**

*The article presents information on the formation Botanical Garden at Pyatigorsk Pharmaceutical Institute, the history of its formation, the current status of the collection. Indicated perspective directions of development the Botanical Garden as a scientific and cultural center of Pyatigorsk.*

*Key words:* Botanical Garden, introduction, Pyatigorsk.

Ботанический сад Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета – сложившийся природно-культурный комплекс, уникальный объект высшей школы и один из старейших научных центров на Северном Кавказе. Ботанический сад основан в 1946 г. по инициативе ректора Пятигорского фармацевтического института (ПМФИ), доцента Ф. В. Иванова на левом берегу р. Золотушка, притоке р. Подкумок в живописном месте (рис. 1). Ботанический сад создавался как научно-исследовательское учреждение и неуклонно работал в этом направлении все последующие годы.



*Рис. 1. Пруд на территории Ботанического сада*

В создании коллекции сада принимали непосредственное участие: профессор А. Л. Шинкаренко, доцент Е. А. Кечатов, профессор Д. А. Муравьева, профессор Р. М. Середин. С 1949 года ботанический сад является базой научно-исследовательской работы сотрудников, аспирантов и студентов академии. За долгие годы количественный и видовой состав коллекции растений менялись. Наибольшим разнообразием она была представлена в 60–70 годы прошлого столетия. Сотрудники пополняли коллекцию видов ботанического сада за счет растений, привозимых из экспедиций по Кавказу, Закавказью, Алтаю, Дальнему Востоку, Средней Азии, обмена посадочным и семенным материалом с другими ботаническими садами. В 80-е годы прошлого столетия коллекция пополнилась многими видами иноземных растений аспирантами из Конго, Бангладеш, Вьетнама.

нама, Берега Слоновой Кости. Ботанический сад участвует в Международных программах по сохранению видового разнообразия растений.

В 2010 году в экспозицию привлечено более 60 видов образцов травянистых и древесных растений, имеющих лекарственную, декоративную и пищевую ценность. В настоящее время в коллекциях представлено 870 видов и культиваров сосудистых растений. Один из самых разнообразных по набору лекарственных растений участок занимает 600 $m^2$  (рис. 2). Концепция коллекций была разработана профессором Д. А. Муравьевой. Здесь произрастает более 120 видов лекарственных растений. Участок является базой для проведения учебной и производственной практики студентов.



Рис. 2. Календула лекарственная и эхинацея пурпурная

Площадь дендрария 2,5 га. Коллекция древесных и кустарниковых растений составляет 187 видов и культиваров, располагающихся в дендрарии и мозаично сформированными группами на территории ботанического сада. Точная дата посадки большинства древесных пород неизвестна. Особую красоту придают ботаническому саду экзоты-интродукенты: гинкго двулопастный, тисс ягодный, платан западный, дзелька граблистная, маклюра оранжевая, церцис канадский.

Для изучения растений в культуре создан специальный участок, на который высаживаются интродукенты флоры России и иноземные виды, семена которых были получены по делектусам ботанических садов. Здесь, по мере реализации программы исследования, обычна сменяемость экспериментальных растений. В саду используется собственный метод выращивания интродукентов из семян, а также разнообразные способы вегетативного размножения. Ведется работа по аннотированию и этикетированию коллекции с целью ее реальной оценки и использования данных для информационно-поисковой системы «Ботанические коллекции России и сопредельных государств».

Оранжерея ботанического сада имеет площадь 200 $m^2$  (рис. 3). В коллекции содержится более 230 видов и культиваров тропических и субтропических растений из 72 семейств.



Рис. 3. Оранжерея Ботанического сада

Большинство растений круглый год произрастает в оранжерее. Ежегодно в ней цветут и плодоносят карика дуболистная, цифомандра крассикаулис, гранат обыкновенный форма низкая и ряд других растений. Начиная с января месяца, обильно цветут алоэ. Цветение некоторых видов продолжается до начала апреля. Радуют дружным цветением дафна душистая форма желтоокаймленная, плюмбаго ушковидное, гелиотроп древовидный, занедешия эфиопская, альстремерия гибридная, цеструм элегантный, гибискус роза китайская, катарантус розовый, гибридные гиппеаструмы, бугенвиллея голая, кринумы Мура и приятный, бругманния белоснежная, агапантус зонтичный, гортензия крупнолистная, гибридные пеларгонии.

Среди оранжерейных растений значительное место занимает коллекция суккулентов – агавы, бешорнерия, различные виды алое, каланхое, эуфорбии, гавортии, гастерии, юкки, кактусы: эхинопсисы, опунции, эриоцереусы, селеницереусы (рис. 4).



Рис. 4. Экспозиции суккулентов. Алоэ древовидное (*Aloe arborescens* Mill.)

Экзотический вид оранжерейным экспозициям придают банан декоративный японский, банан Ка-вендиша, инжир, куртина бамбука – листоколосника сизо-зеленого (рис. 5).

Коллекция оранжерейных растений используется для ознакомления посетителей ботанического сада с иноземной флорой и популяризации знаний о полезных и декоративных растениях.



Рис. 5. Банан японский (*Musa basjoo* Siebold. et Zucc.)

Деятельность ботанического сада тесно связана с именем Д. А. Муравьевой, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора кафедры фармакогнозии, член-корреспондента Академии творчества Российской Федерации (рис. 6). Дария Алексеевна в течение многих лет заведовала кафедрой фармакогнозии (1959–1991 гг.), являлась создателем научной школы. Ею было создано научное направление по изучению лекарственных растений отечественной и иноземной флоры, содержащих различные группы биологически активных соединений.

Шесть учеников стали докторами и 54 кандидатами фармацевтических наук, которые возглавляли научные исследования по фармакогнозии во всех регионах России и многих странах ближнего и дальнего

зарубежья. 9 ноября 2010 г. в Ботаническом саду состоялось открытие аллеи памяти заслуженного деятеля науки РФ, профессора Д. А. Муравьевой.



*Рис. 6. Профессор Д.А. Муравьева*

Традиционно ботанический сад является преимущественно научным учреждением, базой для обучения студентов вуза, имея при этом ограниченный доступ для населения. В странах с развитой рыночной экономикой ботанические сады играют роль природоохранных учреждений и научно-образовательных центров для всех слоев населения (Международная программа ботанических садов по охране растений, 2000). Происходящие изменения социально-экономических условий в мире диктуют ботаническим садам как уникальным социально-культурным комплексам необходимость корректировки планов развития, пересмотря приоритетов и функций, преобразования системы управления растительными коллекциями, образовательными и научными ресурсами в ботаническом саду. Это ставит особые задачи перед нашим ботаническим садом, поскольку его традиционный статус «учебно-вспомогательного подразделения вуза» входит в противоречие с современными требованиями и тенденциями. Если же говорить о структурах нового типа, к которым относятся исследовательские университеты, то поставленные перед ними задачи Правительством РФ в целом определяют и совершенно новые задачи самого ботанического сада. В этом отношении крайне важно определить структуру деятельности и план развития ботанического сада Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета. В современных условиях ботанический сад должен выполнять несколько взаимосвязанных «блоковых» функций, определяющих его новое качество не только как учебно-научного подразделения вуза, но и как базового элемента социокультурной среды. В первую очередь, это объясняется тем обстоятельством, что в условиях перехода страны в направлении устойчивого (опережающего) развития, ботанические сады определены как уникальные комплексы полифункциональных ресурсов, обеспечивающих полномасштабное образование общества на принципах взаимосвязи его трех элементов: «человек-общество-природа», что и определяет положение ботанического сада как интеллектуального и творческого интерфейса с мультифункциональными связями между естественным, культурным наследием и гражданским обществом в области науки, образования, сохранения биоразнообразия и коммерциализации научных исследований. Университетские ботанические сады призваны принимать активное участие не только в подготовке профессиональных кадров, но и решать важнейшие общественно-значимые задачи в области развития образовательных программ для широких слоев населения, отвечающих концепции устойчивого развития и Глобальной стратегии сохранения растений [1].

В современных условиях следует выделить основные направления развития ботанического сада Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета. В соответствии с Федеральным законом РФ ФЗ-33 от 15.02.1995 г. «Об особых охраняемых природных территориях»: «Дендрологические парки и ботанические сады являются природоохранными учреждениями, в задачи которых входит создание специальных коллекций растений в целях сохранения разнообразия и обогащения растительного мира, а также осуществление научной, учебной и просветительской деятельности. Территории дендрологических парков и ботанических садов предназначаются только для выполнения их прямых задач...» (ст. 28, п. 1) и «На территориях дендрологических парков и ботанических садов запрещается всякая деятельность, не связанная с выполнением их задач и влекущая за собой нарушение сохранности флористических объектов» (ст. 29, п. 1).

Ботанический сад в своей деятельности решает следующие задачи:

1. Разработка научных основ и методов сохранения генофонда растений природной и культурной флоры, интродукции и акклиматизации растений (разработка научных основ доместикации лекарственных растений, отбор хозяйствственно-ценной популяции и освоение видов и сортов лекарственных растений, которые ранее не культивировались, проведение интродукционных исследований с определенными видами ле-

карственных растений, изученными в химическом и фармакологическом отношении и представляющими интерес для новых препаратов; введение в культуру лекарственных растений с ограниченными запасами), декоративного садоводства и ландшафтной архитектуры.

2. Создание и сохранение в искусственных условиях коллекций живых растений (особенно редких и исчезающих видов растений) и других ботанических объектов, имеющих большое научное, учебное, хозяйственное и культурное значение. Оснащение демонстрационным учебным материалом (гербарные и сырьевые образцы), необходимым для подготовки специалистов – провизоров, а также биологов и оснащения школьных биологических кабинетов.

3. Проведение учебной работы (учебные занятия, учебные и производственные практики студентов, выполнение курсовых и выпускных квалификационных работ студентами).

4. Проведение научно-исследовательской работы (аспирантами и докторантами вуза).

5. Проведение просветительской работы в области ботаники и фармакогнозии, охраны природы, экологии, растениеводства и селекции, декоративного садоводства и ландшафтной архитектуры (экскурсий, проведение консультаций для населения, выступления в СМИ и т.д.).

6. Научно-производственная деятельность (разработка и производство лекарственных сборов и чаев, удовлетворение потребностей населения в посадочном материале (размножение растений и реализация посадочного материала).

В настоящее время ботанический сад должен рассматриваться не только как учебно-вспомогательный ресурс для Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ, но и как структура, способная в современных условиях участвовать в многоуровневом образовании, используя различные формы дополнительного образования. Например – школа садоводства, сертифицированные тематические курсы для системы повышения квалификации и переквалификации (для Центров занятости населения и т.п.), как неотъемлемая структура города-курорта Пятигорска.

Пути развития Ботанического сада направлены на то, чтобы заложить основы его преобразования как многофункционального ведущего образовательного, научно-исследовательского, культурно-просветительского и природоохранного учреждения на Северном Кавказе, обеспечивающего эффективное достижение целей и решение задач, стоящих перед ботаническими садами мира, на базе уникальных коллекций живых растений открытого и закрытого грунта, чтобы обеспечить условия для создания научно-методической базы регионального учебно-научного центра экологического образования и просвещения.

### **Литература**

1. Сизых С. В., Туринцева Е. А., Кузеванов В. Я. Университетский ботанический сад как междисциплинарный учебно-научный ресурс для непрерывного многоуровневого образования // Международный журнал экспериментального образования. – 2011. – № 3. – С. 127–129.

\*\*\*

*Аджиенко Всеволод Леонидович – доктор медицинских наук, директор Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.*

*Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, заместитель директора Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.*

*Григоренко Сергей Васильевич – директор ботанического сада Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.*

*Вдовенко-Мартынова Наталия Николаевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: martyunovann@yandex.ru*

*Серебряная Фатима Казбековна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры ботаники Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.*

*Житарь Борис Николаевич – кандидат фармацевтических наук, декан факультета последипломного образования Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.*

*Нерсесян Лариса Вагаршаковна – заместитель директора по хозяйственной работе Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.*

*Стачинский Александр Николаевич – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.*

## **ПРОБЛЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ И ГРАЖДАНСКИХ ЛИЦ, ПОСТРАДАВШИХ В ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ**

**T. I. Кабакова, В. В. Гацан**

**Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск**

*На примере филиала «Пятигорский» Санаторно-курортного комплекса «Северокавказский» Министерства обороны РФ изучены особенности оказания лекарственной помощи военнослужащим и гражданским лицам, пострадавшим от террористических актов в условиях реабилитационного лечения. Установлено, что доля лиц с поражениями нервных корешков и сплетений составляет 68,2 % от числа отдыхающих в неврологическом отделении военного санатория. Санаторно-курортное лечение лиц с травматическими поражениями нервных корешков и сплетений является комплексным, включающим бальнеолечение в виде ванн, грязей, минеральной воды и лекарственные препараты (ЛП) для купирования болей. При осуществлении лекарственной терапии врачи санатория используют 185 ЛП согласно формуляру медицинской службы ВС РФ. В условиях ограниченного финансирования санатория имеется ряд проблем, требующих решения для качественной медицинской реабилитации пострадавших в ЧС, к которым относятся: многоступенчатость оформления заявок и отсутствие централизованных поставок нетабельного имущества, сокращение номенклатуры применяемых ЛП, солей и лекарственных сборов для отпуска лечебных процедур. Эти проблемы требуют углубленного изучения для разработки методических рекомендаций по их решению.*

*Ключевые слова:* реабилитация, чрезвычайные ситуации, санаторно-курортное лечение, лекарственные препараты.

## **PROBLEMS OF REHABILITATION TREATMENT OF SERVICEMEN AND CIVILIANS HAVE SUFFERED IN EMERGENCIES**

**T. I. Kabakova, V. V. Gatsan**

**Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk**

*Especially the provision of pharmaceutical care to servicemen and civilian victims of terrorist acts, are studied in terms of rehabilitation treatment on the example of the branch «Pyatigorsk» sanatorium resort «The North» of the Ministry of Defense. Sanatorium treatment of persons with traumatic lesions of the nerve root and plexus is a complex that includes spa therapy in the form of baths, mud, mineral water and medicines for the relief of pain. With limited financing a number of problems that require solutions for high-quality medical and psychological rehabilitation of victims in emergency situations. According to a study developed regulations on the organization of nursing and pharmacy functional staff responsibilities due to changes in the scope and content of their work duties in the present conditions*

*Key words:* rehabilitation, emergency, spa treatment, medicines, financing.

Санаторно-курортное обеспечение является разновидностью медицинского обеспечения военнослужащих ВС РФ и включает санаторно-курортное лечение, оздоровительный отдых, медико-психологическую реабилитацию, медицинскую реабилитацию (Приказ МО РФ № 358 от 8 мая 2009 г.).

При этом длительность санаторно-курортного лечения составляет от 18 до 21 суток. Необходимо также учитывать, что на реабилитационное лечение в санаторно-курортное учреждение направляются лица после военных госпиталей и часто хирургических операций, поэтому для коррекции их лечения необходимы как бальнеопроцедуры, так и высокоеффективные лекарственные препараты (ЛП).

По классификации курортного потенциала Вооруженных Сил РФ военный санаторий г. Пятигорска относится к бальнеолечебным и грязелечебным здравницам. При этом военным санаторием называется лечебно-профилактическое учреждение Министерства обороны (МО) РФ, предназначенное для лечения и медицинской реабилитации с использованием природных лечебных, физических факторов в сочетании с искусственными факторами лечебной физической культурой, лечебным питанием и другими методами в условиях специально организованного режима [3].

Пятигорский военный санаторий в сентябре 2012 г. отметил 90-летие со дня основания. За годы работы в санатории накоплен большой опыт оздоровительной работы среди военнослужащих и членов их семей, пенсионеров и гражданских лиц МО РФ. В последние годы значительно увеличилось число прочих отдыхающих за счет служащих других силовых министерств и гражданского населения, удельный вес которых ежегодно составляет более 5 %. Это связано с развитой материально-технической базы здравницы, высокой квалифи-

кацией медицинского и фармацевтического персонала, разнообразия лечебно-диагностических процедур, высоким уровнем сервисных услуг и другими факторами.

До декабря 2010 г. в городах-курортах Кавказских Минеральных Вод (КМВ) функционировали самостоятельные Центральные военные санатории (ЦВС), которые на ряду с бюджетными имели значительную долю внебюджетных поступлений, направляемых на закупку (обновление) медицинского оборудования и улучшения материально-технической базы; новых высокоэффективных ЛП, лекарственно-растительного сырья и других материалов для отпуска лечебных процедур; премирование персонала для поддержания и повышения производительности труда [1, 2].

Вопросы закупки медицинского имущества и основных средств, предназначенных для лечебно-диагностического процесса, решали аптеки ЦВС.

В декабре 2010 г. все ЦВС КМВ приказом Министра обороны РФ № 1771 были объединены в санаторно-курортный комплекс «Северокавказский», поэтому изменился порядок финансирования деятельности санаториев. Реорганизационные и финансовые вопросы оказали значительное влияние на организацию работы во всех ведомственных санаториях МО РФ, в том числе филиала «Пятигорский». Особенно это коснулось обеспечения ЛП всего реабилитационного лечения больных в здравнице. В настоящее время функциональные возможности аптеки санатория значительно ограничены.

В связи с этим нами были осуществлены исследования, направленные на выявление проблем фармацевтической помощи санаторно-курортным больным в современных условиях.

Для проведения исследования использовали методы документального и непосредственного наблюдения в динамике лет, при этом сравнивали показатели до реорганизации и после организационных изменений: за 2007–2010 гг. и за 2011–2012 гг., а также методы интервьюирования заведующих аптечными организациями санаториев, группировки показателей, сравнения и другие.

В ходе исследования выявлено, что сохранилась направленность отдыхающих, поэтому в филиал «Пятигорский» направляют на лечение с заболеваниями нервной системой и органов пищеварения. Однако сравнение состава контингента санаторно-курортных больных показало, что если до 2010 г. на долю военнослужащих по контракту приходилось в среднем до 15,8 %, то в 2011 г. их удельный вес составил только 12,1 %, а в 2012 г. сократился до 3,3 %. Это связано с повышением уровня заработной платы военнослужащим по контракту и одновременным изменением условий получения ими льготных путевок и оплаты проезда в места отдыха. Сохраняются льготы для военнослужащих, пострадавших в чрезвычайных ситуациях (ЧС) и направляемых в санаторий «Пятигорский» после лечения в окружном клиническом военном госпитале 1602 г. Ростова-на-Дону и его филиалов.

В настоящее время военным санаторием г. Пятигорска развернуто 8 специализированных отделений, из которых самым крупным является неврологическое (104 койки или 13,9 % от общего количества мест в здравнице). Установлено, что чаще всего в этом отделении санатория проходит лечение лица с поражениями нервных корешков и сплетений (68,2 %), поражениями головного мозга (14,0 %), заболеваниями спинного мозга (4,7 %) и другими.

Санаторно-курортное лечение лиц с заболеваниями нервной системы носит выраженный комплексный характер.

Бальнеолечение лиц, пострадавших в чрезвычайных ситуациях, включает трехразовый прием минеральной воды, различные ванны, гидро- и грязевые процедуры. Санаторно-курортным больным назначается семь видов ванн (рис. 1).



Рис. 1. Структура бальнео- и гидропроцедур в восстановительном лечении на базе военного санатория г. Пятигорска, %

Как следует из данных, представленных на рис. 1, наиболее часто назначаются углекислые сероводородные (71,6 %), радоновые (41,8 %) и йodo-бромные (32,6 %) ванны. Наряду с этим значителен удельный вес фитованн (33,4 %) и пенных (22,3 %) ванн, для приготовления которых необходимы соли и сборы лекарственных растений.

При осуществлении лекарственной терапии санаторно-курортных больных врачи санатория пользуются «Формуляром лекарственных средств медицинской службы Вооруженных сил РФ» [4].

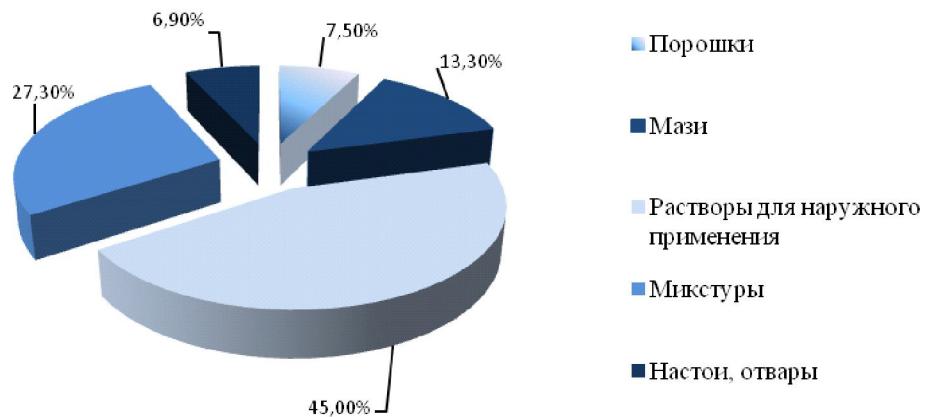
По сложившейся методике санаторно-курортного лечения в ведомственном санатории г. Пятигорска используются готовые ЛП из 17 фармакотерапевтических групп (табл.).

Как следует из данных табл., наибольший удельный вес используемых готовых ЛП приходится на сердечно-сосудистые средства (16,22 %), это связано со значительным увеличением отдыхающих в здравнице пенсионеров МО РФ, составлявших до реформирования 24,6 % и достигших 39,4 % в 2012 г. Также значителен удельный вес ЛП для лечения желудочно-кишечных заболеваний (8,65 %), средств, действующих на ЦНС, НПВП и противовирусных ЛП (все группы по 8,11 %).

#### **Структура готовых лекарственных препаратов, применяемых в филиале «Пятигорский» СКК «Северокавказский» МО РФ**

№ п/п	Фармакотерапевтическая группа	Количество наименований ЛП, ед.	Удельный вес, %
1	Средства для лечения желудочно-кишечных заболеваний	16	8,65
2	Гормональные средства	8	4,32
3	Средства, действующие на ЦНС	15	8,11
4	Сердечно-сосудистые средства	30	16,22
5	Средства для анестезиологии и реанимации	7	3,78
6	Средства, применяемые при отравлениях и интоксикациях	5	2,70
7	Средства для лечения респираторных заболеваний	13	7,03
8	Противовоспалительные, анальгезирующие и жаропонижающие средства	15	8,11
9	Антиаллергические средства	5	2,70
10	Витамины	9	4,87
11	Химиотерапевтические средства	12	6,49
12	Противовирусные средства	15	8,11
13	Средства для коррекции метаболических процессов	6	3,24
14	Кровезаменители	2	1,08
15	Антисептические средства	10	5,40
16	Основы, корrigирующие, вспомогательные и клеящие средства	8	4,32
17	Дезинфекционные средства	9	4,87
	Итого:	185	100,0

В военном санатории сохранилась значительная доля экстемпоральных ЛС (рис. 2).



*Rис. 2. Структура экстемпоральных лекарственных средств в военном санатории, %*

Как следует из рис. 2, наибольший удельный вес приходится на растворы для наружного применения (45 %). Микстуры, настои и отвары для больных, находящихся на реабилитационном лечении готовятся, в основном, в фитобаре. Изготавливают также порошки (7,5 %) и мази (13,3 %). Эти лекарственные формы используются как антисептические и ранозаживляющие средства, в том числе, для

лечения раненных военнослужащих и гражданского населения с травматическими поражениями нервных корешков и сплетений.

Проведенный анализ показал, что к настоящему времени как для филиала «Пятигорский», так и для других филиалов СКК «Северокавказский» МО РФ, характерен ряд проблем, связанных с лекарственным обеспечением отдыхающих.

Снабженческие проблемы были условно разделены нами на маркетинговые и экономические. Установили, что маркетинговые проблемы связаны:

- с многоступенчатостью оформления заявок на фармацевтические товары;
- сокращением номенклатуры применяемых ЛП;
- сложностями в получении солей и лекарственного растительного сырья для приготовления ванн и отпуска других лечебных процедур;
- отсутствием централизованных поставок нетабельного имущества;
- трудностями в решении транспортных вопросов по доставке ЛП и нетабельного имущества.

Использование новых правил оформления заказов привело к тому, что 2011 и 2012 гг., их поступление в течение года было весьма ограниченным, а заявки удовлетворены только на 51 % и 30 % соответственно по годам. За 2012 г. и пять месяцев 2013 г. в санаторий не поступило ни одной новой единицы медицинской техники.

Указанные проблемы, в частности, привели к тому, что в аптечной организации санатория запасы нетабельного имущества за последние 2 года сократились в 1,9 раза, что негативно отражается на фармацевтической помощи санаторно-курортным больным.

Для решения проблемных вопросов нами совместно с врачами неврологами санатория проводится анализ наиболее востребованных ЛП в лечебно-диагностическом процессе на этапе реабилитационного лечения санаторно-курортных больных.

### ***Литература***

1. Особенности функционирования аптечных организаций ведомственных здравниц в современных условиях / Т. И. Кабакова и соавт. // Актуальные проблемы фармацевтической науки и практики: Материалы Всерос. науч.-практ. конф., 14–15 дек. 2012. – Владикавказ: изд. СОГУ им. К. Л. Хетагурова, 2013. – С. 63–68.
2. Казаков В. Ф. Восстановительно-реабилитационные технологии – ведущее направление развития санаторно-курортной системы // Материалы науч.-практ. конф., посвященной 75-летию ФГУ «Клинический санаторий «Барвиха». – М., 2010. – С. 9–12.
3. Прилуцкая М. Х., Кабакова Т. И. Опыт оптимизации обеспечения больных в санаториях на территории СКВО в целях реабилитационного лечения после чрезвычайных ситуаций // Военно-мед. журн. – 2008. – Т. 329, № 12. – С. 38–39.
4. Формуляр лекарственных средств медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации: 4-е изд. – М., 2010. – 148 с.

\*\*\*

*Кабакова Таисия Ивановна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации и экономики фармации Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, профессор РАЕ. Область научных интересов – маркетинговые исследования; совершенствование лекарственного обеспечения населения, пострадавшего в чрезвычайных ситуациях. E-mail: kabtais@mail.ru.*

*Гацан Владимир Владимирович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой организации и экономики фармации Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов – маркетинг в фармации. E-mail: gacanvv@yandex.ru.*

## **ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ В АССОРТИМЕНТНОЙ ПОЛИТИКЕ КОМПАНИИ-ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

***B. Ю. Краснов***

**ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва**

*Проведен анализ ассортимента лекарственных препаратов, представленных фармацевтической компанией «лаборатории Сервье» на российском рынке, применяемых при лечении широкого спектра заболеваний. Осуществлена экспертная оценка фармакоэпидемиологического подхода при разработке, внедрении и промоции лекарственных препаратов. Составлена адаптация инновационных методов формирования товарной номенклатуры и ассортимента с учетом фармакоэпидемиологии для отечественных фармпредприятий.*

*Ключевые слова:* фармакоэпидемиология, лекарственные препараты, ассортимент.

## **PHARMACOEPIDEMIOLOGY IN THE ASSORTMENT POLICY-PRODUCER OF DRUGS**

***V. Y. Krasnov***

**Peoples' Friendship University of Russia, Moscow**

*The analysis of the range of the medicines presented by the pharmaceutical company «Servier » in the Russian market, applied is carried out at treatment of a wide range of diseases. The expert assessment of a pharmacoepidemiology approach is carried out during the developing, introduction and a promotion of medicines. Adaptation of innovative methods of formation of product range and the range taking into account a pharmacoepidemiology for domestic pharmaceutical companies is made.*

*Key words:* pharmacoepidemiology, medicines, assortment, analysis.

### ***Введение***

Ассортиментная стратегия и ассортиментная политика лежат в основе успешного развития компании на фармацевтическом рынке. По существу можно сказать: насколько эффективна ассортиментная стратегия компании и ее реализация, настолько перспективно положение компании на рынке. Насколько эффективно компания проводит и оперативно корректирует свою ассортиментную политику, настолько перспективно развитие и позиционирование компании [3].

Основная проблема, лежащая в основе неэффективной ассортиментной стратегии многих компаний, заключается в недостаточной компетентности руководства компаний. Вместо того, чтобы *a priori* до начала капиталовложений и инвестирования оценить состояние рыночной ассортиментной структуры и выявить собственную нишу на фармацевтическом рынке, основная масса руководителей компаний сначала вкладывает деньги в товар [4].

Большинство российских фармацевтических производственных предприятий по-прежнему не придают большого значения ассортиментной политике, предпочитая производить пока пользующиеся у населения спросом лекарственные препараты 20–30-летней давности. Между тем данная товарная политика не ориентирована на долгосрочное экономическое развитие отечественных фармацевтических предприятий в условиях активизации конкуренции. В этой связи представляется необходимым исследование инновационных методов формирования товарной номенклатуры и ассортимента с учетом фармакоэпидемиологии, которые используются успешно функционирующими зарубежными фармацевтическими фирмами, в частности «Лабораторией Сервье» (Франция), и их адаптации к практике функционирования отечественных фармпредприятий [2].

Целью исследования явилось изучение фармакоэпидемиологии в ассортименте компании-производителя оригинальных лекарственных препаратов

### ***Материалы и методы***

Исследование выполнено на базе российского представительства «Лаборатории Сервье» (Франция) с использованием методов группировки, сравнения, экспертного, структурно-логического, терминологического анализа, моделирования, непосредственного и выборного наблюдения, аналитической группировки данных, метода маркетинговых исследований (анализ ассортимента ЛС).

## *Результаты и их обсуждение*

На российском рынке представлено 14 препаратов компании: Престариум А, Нолипрел А, Арифон, Престанс, Предуктал МВ, Кораксан, Биопарокс, Эреспал, Проноран, Вальдоксан, Детралекс, Диабетон МВ, Бивалос, Мюстафоран из 13 фармакотерапевтических групп, используемых при фармакотерапии различных нозологий: ингибитор АПФ, диуретик, комбинированный антигипертензивный препарат, миокардиальный цитопротектор, If-ингибитор, антибиотик полипептидный, противовоспалительное средство, гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины II поколения, противопаркинсоническое средство, в том числе дофаминергический препарат, антидепрессант, ангиопротектор, антиосторопоретическое средство, противоопухоловое средство. Среди них рецептурные – 13 препаратов (92,86 %), безрецептурный – 1 (7,14 %).

Экономическая эффективность компании при всех прочих равных условиях, в первую очередь, определяется «эффективным объемом ассортиментного портфеля» компании, т.е. минимального набора лекарственных препаратов, систематически приносящего прибыль. В «Серье» реализуется принцип: «чем шире ассортиментный портфель компании, тем выше экономическая эффективность ее работы», т.к. при этом удовлетворяется большая часть потребности покупателей, а следовательно, растет и товарооборот. Объем ассортиментного портфеля компании ограничивается только ее финансовыми возможностями и стратегической политикой руководства компании.

Необходимо отметить, что подходы к формированию ассортимента принципиально различаются у производителей оригинальных инновационных препаратов и производителей дженериков.

Компания «Серье» относится к первым и специализируется на разработке и производстве препаратов определенных терапевтических категорий – кардиология, нейропсихиатрия, пульмонология, флебология, онкология, остеопороз, эндокринология, что обусловлено необходимостью оптимизации расходов, связанных с разработкой и клиническими испытаниями новых препаратов. Основные инвестиции «Серье» связаны с исследованием возможности использования в медицинских целях определенных групп химических веществ и с работой с врачами определенных специальностей, как при клинических испытаниях, так и при последующем продвижении препаратов. Таким образом, подобная специализация также позволяет оптимизировать маркетинговые расходы компании.

При формировании ассортиментного портфеля компании, в первую очередь, учитываются следующие особенности фармацевтического рынка:

- особенности побудительных мотивов покупок (только при заболевании и крайне редко в профилактических целях) и потребительских предпочтений;

- лекарственное средство становится узнаваемым и востребованным только в сопряжении с болезнью;

- ориентация на ценовые показатели даже в ущерб покупки минимально необходимого для курса лечения количества препарата. Явная корреляция уровня продаж более дешевых, но с меньшим количеством препарата (например, покупка препарата Детралекс № 30 вместо необходимых для полноценного курса лечения № 60). Здесь в основе покупки лежит принцип: «Прием препарата прекращается не по факту полного выздоровления, а при появлении признаков улучшения состояния здоровья»;

- увеличение объема продаж можно ожидать только либо при повальном ухудшении здоровья, обусловленным данным конкретным заболеванием, либо при уменьшении по тем или иным причинам конкуренции на данном сегменте рынка (расширение или появление конкурентной ниши);

- низкая медицинская культура населения;
- фармакологическая безграмотность населения;
- низкая потребительская грамотность населения;
- отсутствие традиций здорового образа жизни;

- потребитель не может и не в состоянии самостоятельно оценить качество продукции. В связи с чем, с одной стороны, потребитель не будет платить деньги за товар, который никогда в жизни не пробовал или который ему неизвестен, а с другой стороны, высокая степень доверия к мнению сотрудников медицинских учреждений и рекламе.

Учет особенной фармацевтического рынка России на основе правильного и обоснованного выбора позволяет не только оптимально и адекватно сформировать ассортиментный портфель компании, но и в определенной мере спрогнозировать тенденции регионального рынка, а следовательно, разработать перспективные направления развития компании [5].

В современных условиях основным критерием товарного ассортимента фармацевтических предприятий выступает широта товарного ассортимента, представляющая собой количество товаров, входя-

ших в товарный ассортимент. Увеличение широты товарного ассортимента можно проводить тремя основными способами: увеличение товарного ассортимента в сторону более дорогих лекарственных препаратов; увеличением ассортимента в сторону более дешевых лекарственных препаратов; увеличение ассортимента как в сторону более дорогих товаров, так и в сторону более дешевых лекарственных препаратов. Иногда прибыль можно увеличить за счет насыщения товарного ассортимента, добавляя новые лекарственные препараты или их разновидности к уже входящим в ассортимент препаратам. Так, у препарата Нолипрел А к существующим двум формам в 2011 г. добавилась новая – Нолипрел А Би-Форте, а у препарата Престанс имеется сразу 4 дозировки. Кроме того, необходимую структуру товарного ассортимента можно поддерживать с помощью постоянного обновления товарного ассортимента.

С точки зрения обеспечения конкурентоспособности фармацевтического предприятия, основными причинами насыщения товарного ассортимента выступают: стремление к получению дополнительной прибыли; сдерживание наступательных действий конкурентов; стремление к захвату большей доли рынка. Вместе с тем, следует отметить, что перенасыщение ассортимента может привести к «поеданию» доли рынка одних товаров другими из одной и той же ассортиментной группы. Это явление называют каннибализацией (cannibalisation). Каннибализация снижает прибыль компании: маркетинговые расходы увеличиваются (так как продвигается, например, уже не один, а два товара из одной группы), а общая доля рынка компании не увеличивается или увеличивается медленнее, чем рост маркетинговых расходов. Примером является присутствие сразу четырех антигипертензивных препаратов с разными дозировками – Престариум А 5мг и 10 мг, Нолипрел А/Нолипрел А Форте/Нолипрел А Би-Форте, Престанс 5мг/5мг, 10мг/5мг, 5мг/10мг, 10мг/10мг.

В этой связи насыщение товарного ассортимента должно предполагать проведение маркетингового и экономического обоснования, в рамках которого необходимо оценить, не накладываются ли преимущества новых разновидностей товара на уже существующие и достаточно ли они дифференцированы для потребителя (то есть необходимо добиваться, чтобы потребитель – врач/пациент четко отличал дополнительные преимущества от уже существующих); увеличит ли введение новых лекарственных препаратов на рынок общий объем реализации и прибыль [1].

Основными задачами фармацевтической компании «Серье» являются проведение научных исследований, разработка и производство новых лекарственных препаратов. Алгоритм разработки инновационных лекарственных препаратов представлен на рис. 1, где структурированы его основные этапы. Как видно, процесс разработки инновационных лекарственных препаратов состоит из нескольких этапов. На всех этапах значимой является роль фармакоэпидемиологии – науки, изучающей использование и эффекты лекарств на большом числе людей. Для осуществления таких исследований фармакоэпидемиология использует ресурсы фармакологии и эпидемиологии и таким образом может трактоваться как наука, объединяющая эти дисциплины.

На первом этапе проводится определение направлений разработки, включающее формулирование гипотез и определяется целесообразность их проверки на практическую приемлемость для разработки нового лекарственного препарата. При этом проводится тестирование гипотезы, позволяющее оценить степень вероятности разработки нового лекарственного препарата на основе гипотезы. Эта стадия длится от 6 до 18 месяцев.

На втором этапе проводится разработка программы исследований для определения их терапевтического потенциала и отбора химических соединений для дальнейшей разработки. Группа исследователей устанавливает цели исследований, планирует программу исследований и определяет ресурсы, необходимые для выполнения поставленных целей. Длительность этапа составляет от 2 до 5 лет.

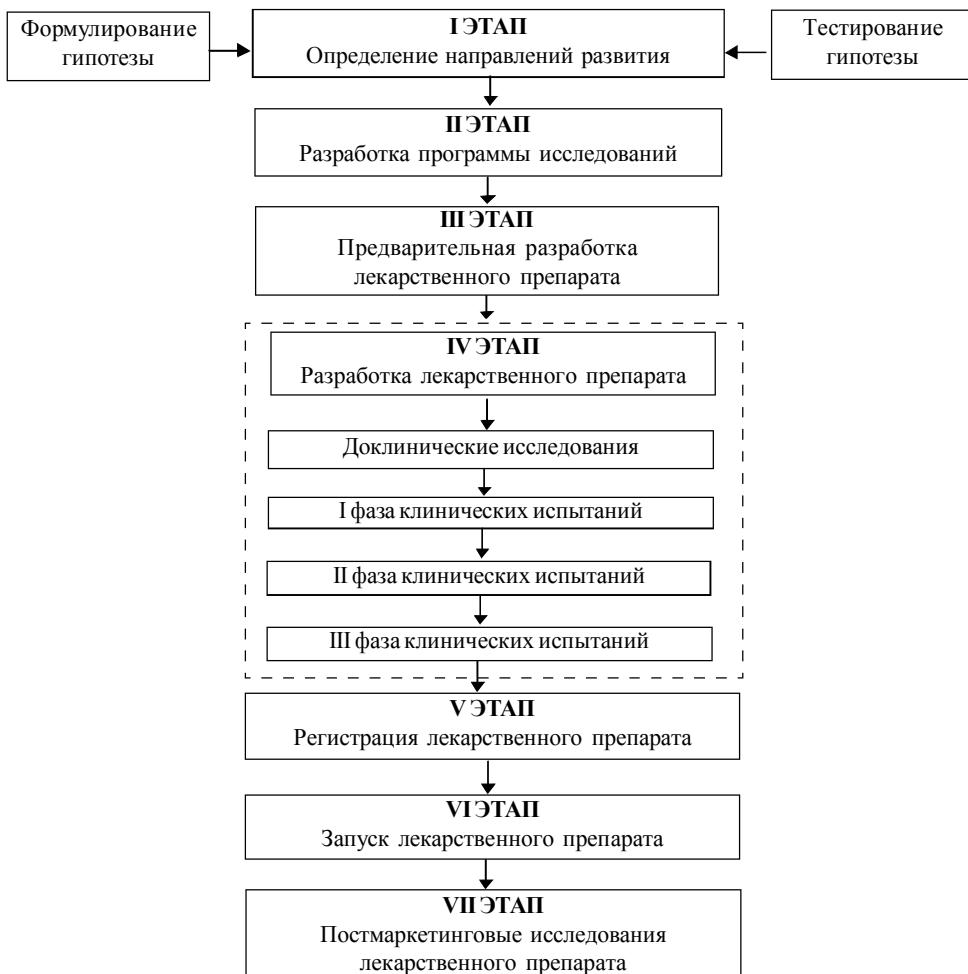
На третьем этапе осуществляется предварительная разработка лекарственного препарата, включающая предварительную оценку предложенного химического соединения на предмет соответствия базовым критериям. При этом оцениваются ключевые моменты, связанные с биодоступностью, фармакокинетикой, лекарственной формой, острая токсичность соединения и возможности его широкомасштабного синтеза, которые могут вызвать проблемы в стадии разработки лекарственного препарата.

Четвертый этап включает непосредственно разработку лекарственного препарата, то есть отбор перспективных соединений, прохождение ими тестов на эффективность и безопасность с целью выявления соединений, которые могут быть выведены на рынок в виде лекарственных препаратов. Кроме того, на этом этапе проводятся клинические испытания лекарственного препарата, включающие доклинические исследования перспективного соединения (проводятся на животных не менее двух видов).

В случае успешного завершения этой стадии переходят к испытанию потенциального лекарственно-го препарата на человеке, которое проводится в несколько этапов (фаз):

I фаза клинических испытаний (клиническая фармакология). Целью исследования является предварительная оценка препарата и получение данных по фармакодинамике и фармакокинетике активного соединения / человека. Исследуемая группа состоит из 20–50 человек.

II фаза клинических испытаний (пилотные терапевтические исследования). Целью исследования является подтверждение активности и оценка краткосрочной безопасности активного вещества у пациентов с заболеванием или состоянием, для лечения которого предназначено это активное вещество. Эта фаза также направлена на оценку соотношения доза-эффект с целью определения возможных режимов дозирования лекарственного препарата. Исследуемая группа состоит из 60–300 человек.



*Рис. 1. Алгоритм разработки инновационных лекарственных препаратов компанией-производителем*

III фаза клинических испытаний. Испытание проводится на больших группах пациентов с целью определения краткосрочного и долгосрочного баланса безопасность-эффективность для лекарственных форм активного вещества. Кроме того, определяется общая и относительная терапевтическая ценность нового активного вещества, изучается профиль и характер наиболее часто встречающихся побочных реакций, специфические характеристики нового активного вещества, факторы, изменяющие его действие (клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами, возраст больных, сопутствующие заболевания и т. п.). Исследуемая группа состоит из 250–1000 человек и более.

Пятый этап разработки инновационных лекарственных препаратов включает регистрацию лекарственного препарата, то есть получение разрешения от компетентных уполномоченных органов на клиническое применение и реализацию лекарственного препарата на рынке.

На шестом и седьмом этапах проводится комплекс маркетинговых мероприятий по выведению лекарственного препарата на рынок и постмаркетинговые исследования лекарственного препарата. Последние фактически представляют собой IV фазу клинических испытаний. Исследования проводятся при наличии регистрации лекарственного препарата и после начала его широкого применения. При этом осуществляется оценка терапевтической ценности лекарственного препарата, мониторинг побочных реакций и опасных взаимодействий с другими лекарственными препаратами, которые не были выявлены в III фазе клинических

испытаний. На этой фазе могут быть выявлены редкие, иногда очень опасные побочные реакции и взаимодействия с другими лекарственными препаратами, не выявленными ранее из-за относительно небольшого количества больных, принимавших участие в III фазе клинических испытаний. Кроме того, в предыдущей фазе лекарственный препарат применялся в экспериментальных условиях. После запуска лекарственного препарата начинается его массовое применение в реальных условиях, которые уже не так «стерильны», как условия эксперимента в III фазе клинических испытаний. На этой фазе исследования проводятся в группе от 2000 до 10000 и более человек.

На формирование товарного ассортимента фармацевтических предприятий значительное влияние оказывает жизненный цикл лекарственных препаратов, который состоит из 4 стадий:

1. Внедрение на рынок, или запуск лекарственного препарата – период относительно медленного увеличения объема реализации при относительно слабых позициях по отношению к конкурентам. Лекарственный препарат только поступает на рынок и завоевывает своих потребителей. В случае оригинальных лекарственных препаратов, первых в своей категории, в отличие от товаров широкого потребления, может быть и относительно быстрый рост объемов при сильных позициях препарата. Это связано с тем, что в своем сегменте рынка лекарственный препарат может и не иметь значительной конкуренции. Нолипрел – комбинированный низкодозовый препарат периндоприл\индапамид для лечения АГ, появился на российском рынке в начале 2000-х.

2. Рост – значительный прирост объема реализации при относительно сильных конкурентных позициях лекарственного препарата. Наблюдается значительный рост прибыли. Увеличение объемов реализации Нолипрела до 2007 года.

3. Зрелость – лекарственный препарат исчерпал свои основные ресурсы, наблюдается замедление темпов роста реализации. Однако объемы реализации еще значительны за счет сильной позиции по отношению к конкурентам. Прибыль стабилизируется или начинает снижаться за счет роста затрат на маркетинговые мероприятия, проводимые для отражения атак конкурентов. 2007–2008 гг.

4. Спад (decline) – относительно низкие объемы реализации и ослабление позиций по отношению к конкурентам. Происходит неуклонное снижение прибыли от реализации. 2008–2009 гг, появление дженерика Нолипрела – Ко-периневы (компания КРКА), финансовый кризис. В 2009 г. появляется Нолипрел А – модификация с измененной дозировкой, эргономичной упаковкой, новой солью, что помогает вернуть позиции на рынке.

Для инновационных лекарственных препаратов жизненный цикл может иметь несколько видоизмененную форму – повторный жизненный цикл. На первом жизненном цикле происходит рекламирование нового лекарственного препарата. Затем, когда объемы реализации начинают падать, компания предпринимает ряд мер по модификации оригинального лекарственного препарата. К ним могут относиться:

- создание модификации лекарственного препарата с более удобным режимом дозирования (медленно высвобождающаяся форма лекарственного препарата, позволяющая, например, изменить режим дозирования с 3 до 2 раз в сутки). Пример – запуск в 2001 г. новой формы: Предуктал МВ 35 мг с 2-разовым приемом вместо Предуктал 20 мг с 3-разовым приемом;

- создание новой фармацевтической формы оригинального лекарственного препарата. Пример – форма Эреспала – сироп, появившаяся в дополнение к форме Эреспал – таблетки;

- выявление новых показаний и новых областей применения оригинального лекарственного препарата в результате проведения дополнительных клинических испытаний. Пример – появление нового показания у Кораксана – ХСН после проведения исследования Shift;

- расширение применения лекарственного препарата другими возрастными группами (например, создание новой формы оригинального лекарственного препарата для лечения детей);

- модификация упаковки лекарственного препарата (более характерно для безрецептурных лекарственных препаратов). Пример – новая упаковка Престариума, появившаяся в 2009 г., связанная с переходом на новую формулу соль периндоприл-аргинин, вместо периндоприл-трет-бутиламин;

- перевод оригинального лекарственного препарата из рецептурной в безрецептурную категорию отпуска. Пример – Биопарокс, ставший безрецептурным в 2011 г.

После этого фармацевтическое предприятие проводит новое позиционирование лекарственного препарата, затем разрабатывает новое эксклюзивное торговое предложение, на основе которого формирует новую рекламную кампанию и кампанию по продвижению лекарственного препарата. Все это выводит оригинальный лекарственный препарат на второй жизненный цикл.

Особое место занимает такая область изучения фармакоэпидемиологии, как фармаконадзор – разновидность непрерывного мониторинга нежелательных действий и других, связанных с аспектами безопасности лекарственных средств, которые уже обращаются на рынке. Компания «Серье» имеет отдел фармаконадзора и уполномоченного по фармаконадзору. Фармакопидемиологический мониторинг безопасности препарата представлен на рис. 2.



*Рис. 2. Фармакопидемиологический мониторинг безопасности препарата*

## **Выводы**

Результаты анализа позволяют говорить, что именно инновационные подходы к формированию товарного ассортимента с учетом фармакоэпидемиологии являются важным направлением обеспечения конкурентоспособности фармацевтического предприятия. Вместе с тем их реализация возможна только в сочетании с соответствующей ценовой политикой фармацевтического предприятия.

Рекомендуемые шаги по коррекции ассортиментной стратегии компании можно сформулировать следующим образом:

1 шаг – анализ и оптимизация сбытовой деятельности компании с целью формирования постоянного экономически прибыльного ассортимента, исключения нерентабельных позиций и ограничения «поддерживающего» ассортимента, то есть ассортимента, не приносящего стабильный постоянный доход;

2 шаг – грамотно выстроенная фармакоэпидемиологическая структура компании, с организованной структурой фармаконадзора внутри нее. Фармацевтические компании должны иметь эффективную систему фармаконадзора, а именно: разработать и поддерживать систему, которая гарантирует, что информация по всем нежелательным реакциям, полученная сотрудниками компании, в том числе медицинскими представителями, собирается и обрабатывается должным образом;

3 шаг – формирование ассортиментного портфеля компании на основе привлечения данных по рейтингу товара на региональном рынке, опроса клиентов компаний, мониторинга рыночной ситуации, объективной оценки возможностей компании в аспекте ценового конкурирования;

4 шаг – постоянный мониторинг рыночной ситуации.

## **Литература**

1. Афанасьев А. М. Научные основы управления сферой обращения лекарственных средств. – СПб.: Изд-во СПбГУЭФ, 2000. – С. 96–97.
2. Демин В. А., Милягин В. А., Алексеенко А. А. Фармацевтические товары российских производителей. – М.: Новое знание, 2001. – С. 30.
3. Дремова Н. Б., Соломка С. В., Лазарева Е. В. Тестирование рынка – основа формирования ассортиментной политики по лекарственным средствам // Фармация. – 1998. – № 4. – С. 26–28.
4. Немченко А. С., Немченко О. А. Организационно-экономические проблемы реализации фармацевтических товаров в России и за рубежом // Провизор. – 2003. – № 13. – С. 14–17.
5. Хвецук П. Ф. Маркетинг фармацевтических организаций. – СПб.: Питер, 2004. – С. 32.

\*\*\*

*Краснов Вячеслав Юрьевич – аспирант ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»,  
г. Москва. E-mail: djaptekar1987@mail.ru*

УДК 615.322:[582.929.4:547.9.06]

**ЛОФАНТ АНИСОВЫЙ (*AGASTACHE FOENICULUM L.*) –  
ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ****V. V. Чумакова, О. И. Попова****Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск**

Проведено фитохимическое исследование травы лофанта анисового (*Agastache foeniculum L.*) сем. яснотковые (*Lamiaceae*), широко применяемого в восточной медицине при простудных заболеваниях и воспалительных процессах желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы. Наружно при дерматитах грибкового происхождения, себорее, для укрепления и роста волос. В ходе эксперимента использовались химические методы анализа: алкалитетрия, перманганатометрия, комплексонометрия, а также физико-химические методы, такие как масс-спектрометрия в сочетании с ГЖХ, дифференциальная УФ спектрофотометрия, ВЭЖХ, планарная хроматография. Установленный комплекс биологически активных соединений, прежде всего эфирного масла, фенольных соединений, свидетельствует о возможности использования травы лофанта анисового в качестве источника сырья для создания лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантным, противомикробным, antimикотическим и пилотропным действиями.

Ключевые слова: лофант анисовый, эфирное масло, флавоноиды, галловая кислота.

***AGASTACHE FOENICULUM –  
A PERSPECTIVE SOURCE OF MEDICAL PRODUCTS.*****V. V. Chumakova, O. I. Popova****Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk**

*A phytochemical study has been conducted to explore Agastache foeniculum (Lamiaceae), which is widely used in oriental medicine for colds, inflammation of the gastrointestinal tract and urinary system; externally for fungal dermatitis, seborrhea, hair growth and strengthening. In the course of the experiment methods of chemical (such as alkalimetry, permanganatometry, chelatometry) and physico-chemical (such as mass spectrometry coupled with GC, differential UV spectrophotometry, HPLC, planar chromatography) analysis have been applied. The established range of biologically active compounds, especially essential oils and phenolic compounds, indicates the possibility of using Agastache foeniculum herb as a raw material source for producing drugs with antioxidant, antimicrobial, antimycotic and pilotropny effect.*

*Key words:* *Agastache foeniculum, essential oil, flavonoids, gallic acid.*

**Введение**

Лофант анисовый – многолетнее травянистое растение высотой до 1,5 м семейства яснотковые (*Lamiaceae*). В литературе это растение можно встретить также под названием многоколосник фенхельный, анисовый иссоп, «мексиканская мята» (*Agastache foeniculum L.*, *Anise hyssop L.*, *Lophanthus anisatus Benth.*). В нашей стране встречается на Дальнем Востоке. На небольших площадях лофант анисовый возделывают в Молдавии, Румынии, Украине, Крыму, Саратовской и Астраханской областях и Ставропольском крае [6].

В восточной медицине лофант анисовый применяется при острых респираторных заболеваниях, функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта и воспалительных заболеваниях мочевыделительной системы. Наружно растение используют при дерматитах грибкового происхождения, себорее, для укрепления и роста волос [13]. Многими исследованиями подтверждены antimикробная и фунгицидная активности, а также антиоксидантное действие лофанта анисового [4, 10, 11].

В научной медицине лофант анисовый не используется, химический состав растения изучен недостаточно, а имеющиеся в литературе сведения не отражают фармакогностического представления о данном виде. В этой связи мы сочли целесообразным осуществить фитохимическое исследование, выделение и изучение групп биологически активных соединений (БАС) лофанта анисового. Это актуально как с позиций изыскания новых источников лечебно-профилактических средств, так и стандартизации сырья.

**Материалы и методы исследования**

В качестве материала для исследования использованы образцы травы лофанта анисового, заготовленные в фазу цветения в 2009–2011 гг. на экспериментальном участке лаборатории лекарственных

растений Ставропольского научно-исследовательского института сельского хозяйства (СНИИСХ) и ботанического сада Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.

В ходе исследования травы лофанта анисового были использованы как химические (титриметрия), так и физико-химические методы исследования (хромато-масс-спектрометрия, ВЭЖХ, тонкослойная хроматография с денситометрическим детектором, дифференциальная УФ спектрофотометрия).

Определение эфирного масла проводили в лабораторных условиях методом I гидродистилляции [1]. Получено два образа эфирного масла (из свежего и сухого сырья) лофанта анисового. Для более детального изучения компонентного состава образцов эфирного масла исследование проводили на хромато-масс-спектрометре Agilent Technologies 5850/5973 (США) и газовом хромато-масс спектрометре (ГХ-МС) AT-5973 SMART фирмы Agilent Technologies (США). Хроматографическая колонка HP-5ms 30m (кварцевый капилляр, длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина фазы 25 мкм). Режим хроматографирования 80–220 град., программирование 5 град./мин. Идентификацию компонентов эфирного масла проводили по масс-спектрам с использованием штатной базы данных и программы NIST ГХ-МС системы. Количественные измерения осуществляли по площади хроматографического пика веществ, а состав выражали в процентном соотношении по отношению к сумме площадей целевых веществ.

Для идентификации фенольных соединений травы лофанта анисового использован метод высокоеффективной газожидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Хроматографическая система «Стайер» (Аквилон, Россия-США-Чехия), снабженная колонкой Luna C 18 150 × 4,6 мм (Phenomenex, США) с размером зерен 5 мкм. В качестве растворителей использовали ацетонитрил и раствор кислоты муравьиной (20 г/л). Концентрацию ацетонитрила изменяли от 20 до 60 % за 40 мин при расходе элюента 1 мл/мин. Детектирование проводили при длине волны 365 нм.

Для количественного определения суммы флавоноидов в траве лофанта анисового использовали метод дифференциальной УФ спектрофотометрии. Максимум светопоглощения комплексов флавоноидов спиртового извлечения из травы лофанта анисового и лютеолина с алюминия хлоридом находился при длине волны  $(393 \pm 3)$  нм [7].

Количественное содержание аскорбиновой и свободных органических кислот определяли по методике ГФ XI, т. 2 [1], а дубильных (окисляемых) веществ проводили перманганатометрическим методом, рекомендованным ГФ XI и комплексонометрическим методом, согласно ГОСТ 4564-79 «Листья скумпии» [8].

Галловую кислоту определяли методом планарной хроматографии на пластинках марки «Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ» в системе н-бутанол – кислота уксусная – ледяная вода (4:1:1) в присутствии стандартного образца кислоты галловой. По окончании процесса пластиинки сушили на воздухе до полного удаления запаха растворителя, после чего обрабатывали детектирующим реагентом (1%-й водный раствор железо-аммониевых квасцов). Пластиинку сканировали с помощью планшетного сканера с разрешением 100 дпі. Для цифровой обработки хроматограмм использовали компьютерную программу «Видеоденситометр Sorbfil» (Краснодар). Количественное определение галловой кислоты проводили методом абсолютной калибровки (внешнего стандарта) с использованием градуировочной функции в координатах площадь пятна (S) – масса (m) (линейная аппроксимация) [5, 9].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программного обеспечения Statistica 6,0.

### **Результаты и их обсуждение**

В первую очередь было определено содержание эфирного масла травы лофанта анисового, которое традиционно применяется в дерматологии в качестве антимикробного и противовоспалительного средства, в том числе при лечении рубцовой алопеции.

Нами установлено, что содержание эфирного масла при высушивании сырья уменьшается, а именно: в свежесобранным сырье лофанта анисового оно составляет  $(2,58 \pm 0,19)\%$ , а в высушенном  $(2,20 \pm 0,18)\%$ . Полученные образцы масла различаются по цвету и компонентному составу.

Идентифицировано 22 компонента, среди которых доминирующими являются пулегон и ментон (рис. 1, табл. 1).

Ранее исследованиями Дмитриева Л. Б. с соавторами выявлено, что у растений с анизовым ароматом основным компонентом эфирного масла является фенол метилхавикол, а растения с мятным ароматом относятся к изоментонно-пулегоновому хемотипу [2]. Проведенный анализ показал, что у лофанта анилового, интродуцированного в Ставропольском крае, компонентный состав несколько отличается, но близок к изоментонно-пулегоновому хемотипу. В эфирном масле лофанта анилового мажорными компонентами являются пулегон и ментон, содержание которых в образце из свежего сырья составляет соответственно 42,54 и 19,90 %, а в образце из сухого сырья – 26,60 и 41,69 %. Биохимическая специфика лофанта анилового связана с биосинтезом терпеноидов группы ментона. Исходным соединением группы ментона является пиперитенон, из которого на первой стадии восстановления образуются пулегон и пиперитон. Дальнейшее восстановление приводит к ментону и изоментону, причем из пиперитона формируется ментон, а пулегона – изоментон. Можно предположить, что в условиях сушки в эфирном масле имеют место взаимопревращения компонентов.

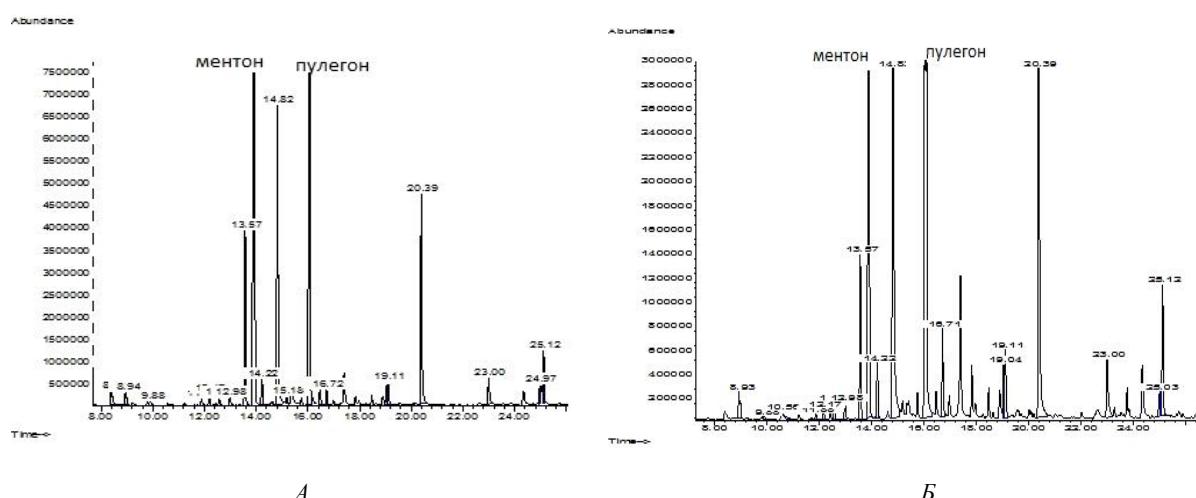


Рис. 1. Хроматограммы образцов масла из высушенного (а) и свежесобранных (б) сырья лофанта анилового

Таблица 1

**Компонентный состав эфирного масла травы лофанта анилового  
(в свежем и высушенном сырье)**

Название компонента	Основные компоненты эфирного масла, %	
	сухое сырье	свежее сырье
2-гидрокси-пиперитон	0,49	1,19
Изоментон	2,26	2,26
Ментон	41,69	19,90
Метилхавикол	10,06	15,37
Пулегон	26,60	42,54
Метилэвгенол	6,76	10,89
Кариофиллен оксид	1,56	1,88

Проведенный сравнительный анализ компонентного состава эфирного масла травы лофанта анилового показал, что при переходе от свежесобранного к высушенному сырью состав масла меняется. Эти изменения существенные, что в дальнейшем необходимо учитывать при нормировании качества сырья и при использовании компонентов эфирного масла в качестве химических маркеров в хемотаксономии и хемосистематике.

Далее был осуществлен анализ фенольных соединений.

Методом ВЭЖХ в траве лофанта анилового идентифицированы фенольные соединения, в том числе оксикоричные кислоты – хлорогеновая, галловая, кофейная, п-кумаровая, кумарин – умбеллиферон, флавон – лютеолин, флавонол – кверцетин (рис. 2, табл. 2).

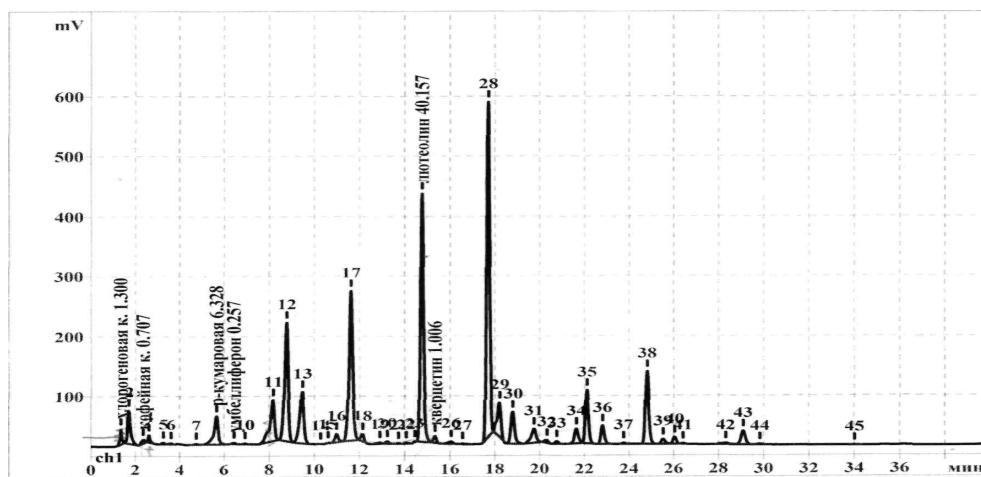


Рис. 2. Хроматограмма фенольных соединений травы лофанта анисового

Методом УФ спектрофотометрии установлено количественное содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин. Содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин составляет 5,50–6,00 %.

Титриметрическими методами было установлено количественное содержание дубильных веществ и органических кислот, в том числе аскорбиновой (табл. 4).

Таблица 2

**Результаты анализа фенольных соединений травы лофанта анисового  
методом ВЭЖХ**

Номер пика	Время, с	Площадь пика, мВ·с	Идентифицированное вещество
1	1,36	129,96	хлорогеновая кислота
3	2,37	70,72	кофейная кислота
4	3,426	126,70	галловая кислота
8	5,66	632,79	п-кумаровая кислота
9	6,44	25,66	умбеллиферон
24	14,77	4015,74	лютеолин
5	15,34	100,60	кверцетин

В ходе анализа количественного содержания галловой кислоты методом планарной хроматографии выявлены оптимальные условия проведения хроматографического процесса. Исследование проводили на пластинках марки «Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ» в системе *n*-бутанол – кислота уксусная – ледяная вода (4:1:1) при температуре 20–25 °C. Высота подъема фронта, достаточная для полного разделения, составляет 12 см. Чувствительность метода 1 мкг галловой кислоты в пятне. Интервал концентраций, при которых соблюдается линейная зависимость, составляет 1–4 мкг в пятне. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Содержание галловой кислоты в траве лофанта анисового**

Номер определения	Количество галловой кислоты в траве лофанта, %	Метрологические характеристики
1	2,00	Хср. = 2,28 ε = 0,12 %
2	2,32	
3	2,44	
4	2,15	
5	2,30	
6	2,50	

Правильность методики определяли методом «введено-найдено». На хроматограмме один из треков стандартного образца принимали за контрольный опыт, остальные 4 трека являлись стандартными. Ошибка составляет 7,18 %.

**Биологически активные соединения травы лофанта анисового**

Группа БАС	Метод определения	Содержание, %
Эфирное масло (основные компоненты ментон, пuleгон)	Гидродистилляция в аппарате Гинзберга А. С.	2,00–2,50
Флавоноиды (в пересчете на лютеолин)	Дифференциальная УФ спектрофотометрия	5,50–6,00
Дубильные вещества	Перманганатометрия	7,61–7,82
	Комплексонометрия	6,93–8,30
Галловая кислота	Планарная хроматография	2,00–2,50
Аскорбиновая кислота	Окислительно-восстановительное титрование	0,11–0,16
Органические кислоты	Алкалиметрия	0,90–1,07

**Выходы**

Фитохимическое исследование травы лофанта анисового позволило определить количественное содержание эфирного масла (2,00–2,50 %), идентифицировать его компоненты – пулегон (26,60 %) и ментон (41,69 %), фенольные соединения – хлорогеновую, кофейную, галловую и кумаровую кислоты, умбеллиферон, лютеолин, кверцетин; сумма флавоноидов (в пересчете на лютеолин) – 5,50–6,00 %, дубильных веществ – 6,78–8,64 % независимо от метода определения, галловая кислота – 2,00–2,50 %, сумма органических кислот – 0,90–1,07 %, в том числе аскорбиновая кислота – 0,11–0,16 %.

Учитывая состав компонентов БАС, траву лофанта анисового можно предложить в качестве сырьевого источника для создания лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантным, противомикробным, антимикотическим и пилотропным (то есть укрепление, стимуляция роста волос и предупреждение их выпадения) действиями.

**Литература**

- Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
- Динамика накопления и состав эфирного масла *Agastache foeniculum* в процессе вегетации растений и при хранении сырья / Л. Б. Дмитриев и соавт // Изв. Тимирязевской с.-х. акад. – М.: Колос, 1981. – С. 86–91.
- Ердакова В. П. Научное обоснование и практическая реализация комплексного применения биологически активных добавок и косметических средств функционального назначения: Автoref. дис. ... докт. техн. наук. – Кемерово, 2010. – 385 с.
- Изучение химического состава и противогрибковой активности *Lophanthus anisatus* Benth. / А. В. Великородов и соавт // Химия раст. сырья. – 2010. – № 2. – С. 143–146.
- Красиков В. Д. Основы планарной хроматографии – СПб.: Химиздат, 2005. – 232 с.
- Фурсов Н. В. Новое растение для Астрахани и России – лофант анисовый. – Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2009. – С. 16–18.
- Чумакова В. В., Попова О. И. Изучение фенольных соединений травы лофанта анисового // Фармация. – 2011. – № 3. – С. 20–22.
- Чумакова В. В., Попова О. И. Определение содержания дубильных веществ в траве лофанта анисового // Актуальные проблемы фармацевтической науки и практики: сб. науч. тр. – Владикавказ, 2009. – С. 70–73.
- Чумакова В. В., Попова О. И., Мезенова Т. Д. Определение галловой кислоты в траве лофанта анисового // Химия раст. сырья. – 2011. – № 4. – С. 269–271.
- Antifungal Effects of Thyme, Agastache and Satureja Essential Oils on *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* and *Fusarium solani* / Abdulghaffar Ownagh et.al // Veterinary Research Forum. – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 99 – 1053.
- Antioxidant and antimicrobial activity of seed from plants of the Mississippi river basin / Joy R. Borchardt, [et. al] // Journal of Medicinal Plants Research October. – 2009. – Vol. 3 (10). – P. 707–718.
- Screening of steroid 5-reductase inhibitory activity and total phenolic content of Thai plants / Kumar Thapana [et. al] // Journal of Medicinal Plants Research. – 2011. – Vol. 5 (7). – P. 1265–1271.
- The importance an usage of the *Agastache foeniculum* species (Pursh) Kuntze. // Matei C. F., et.al // Hop and Medicinal Plants. – 2010. – Vol. 18, № 1–2. – P. 49–52.
- Oluyawoyin A. Binutu, Cordell Geoffrey A.* Gallic acid derivated from *Mezoneuron Benthamianum* leaves // Pharmaceutical Biology. – 2000. – Vol. 38, № 4. – P. 284–286.

\*\*\*

Чумакова Вероника Владимировна – аспирант кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: фитохимическое изучение эфирно-масличных видов растений семейства яснотковые (*Lamiaceae*). E-mail: veronika.chumakova@gmail.com

Попова Ольга Ивановна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: фитохимическое и ресурсоведческое исследование дикорастущих и культивируемых растений Северного Кавказа, стандартизация лекарственного растительного сырья.

## **ВЛИЯНИЕ ОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ НА СИСТЕМУ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

**M. N. Ивашев, Р. Е. Чуклин**

**Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России,  
г. Пятигорск**

*В официальной медицине все большее внимание уделяется применению средств растительного происхождения для профилактики и терапии начальных стадий расстройств сердечно-сосудистой системы, в том числе оксикоричных кислот. Объемную скорость мозгового кровотока регистрировали стандартным методом водородного клиренса с помощью имплантированного платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса головного мозга в области стока синусов. Кофейная и феруловая кислоты при курсовом применении существенно увеличивают уровень объемной скорости мозгового кровотока у животных в условиях экспериментальной нормы. Кофейная и феруловая кислоты при курсовом профилактическом применении в течение 14 дней существенно уменьшают выраженность патологических цереброваскулярных феноменов (гиперперфузии и гипоперфузии), что значительно уменьшает риск отека ткани нервной системы в период первой фазы – гиперперфузии и также уменьшает процент смертности животных в период второй фазы – гипоперфузии.*

*Ключевые слова:* кофейная и феруловая кислоты, мозговое кровообращение, экспериментальная фармакология.

## **HYDROXYCINNAMIC ACIDS INFLUENCE ON CEREBRAL CIRCULATION SYSTEM**

**M. N. Ivashev, R. E. Chuklin**

**Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
a branch of the Volgograd State Medical University,  
Pyatigorsk**

*Increasing attention is being given in the official medicine use of plant origin for the prevention and treatment of early stages of disorders of the cardiovascular system, including oxycinnamic acids. The flow rate of cerebral blood flow were recorded by the standard method using hydrogen clearance implanted platinum electrodes placed on the surface of brain sagittal sinus drain region in the sinuses. Caffeic and ferulic acid in the course application significantly increase the level of cerebral blood flow rate in the animals in the experimental rules. Caffeic and ferulic acid at course prophylactic use for 14 days significantly reduced the severity of cerebrovascular pathological phenomena (hyperperfusion and hypoperfusion), which significantly reduces the risk of tissue edema of the nervous system during the first phase – hyperperfusion and also reduces the mortality rate of animals during the second phase – hypoperfusion.*

*Key words:* coffee and ferulic acid, cerebral blood flow, experimental pharmacology.

### **Введение**

Частота патологии мозгового кровообращения (инфаркты) в России ежегодно растет, летальность достигает 35 % (в 2005 г. – 350 тысяч инсультных поражений; в 2007 г. – 400 тысяч; в 2010 г. – 450 тысяч; в 2011 г. – 480 тысяч). Около 10 % больных, переживших острую стадию заболевания, остаются инвалидами, полностью лишенными возможности самообслуживания; а не более 20 % из них возвращаются к трудовой деятельности (статистический отчет Минздрава РФ за 2005 г., 2007 г., 2010 г.) [1, 2].

В официальной медицине все большее внимание уделяется применению средств растительного происхождения для профилактики и терапии начальных стадий расстройств сердечно-сосудистой системы. Активно изучаются фенольные соединения с одним ароматическим кольцом. К этой группе соединений относятся простые фенолы, фенолоспирты, фенолокислоты (оксикоричные кислоты), кумарины, хромоны, лигнаны. Оксикоричные кислоты (п-кумаровая, кофейная, феруловая и синаповая) в различных комбинациях, в свободном виде или в составе гликозидов и сложных эфиров содержатся во многих высших растениях. Наиболее распространены в природе кофейная кислота и ее производные (хлорогеновая и ее изомеры). Хлорогеновая кислота в больших количествах присутствует в зернах кофе, листьях черники обыкновенной, арники горной, ромашки лекарственной и др. Оксикоричные кислоты содержатся также в эхинацее, корнях лопуха, в боярышнике, ревене.

В настоящее время имеется обширная информация о биологической активности соединения – феруловой кислоты (Назарова Л. Е., 2002–2008, Абисалова И. Л., 2004, Дьяков А. А., 2002, Дьякова И. Н., 2003, Огурцов Ю. А., 1988–1995, Оганова М. А., 2006–2008, Zhonghua Yan Ke Za Zhi., 2003, Yao Xue Xue Bao., 2005,

L. R. Fassbender, 2005). Наиболее важна информация об антиоксидантной и церебропротективной активности феруловой кислоты, полученная рядом авторов в экспериментальных исследованиях (Дьякова И. Н., 2003, Fassbender L. R., 2005, Назарова Л. Е., Дьякова И. Н., 2006.).

Согласно литературным данным и по данным исследований, проведенных на кафедре физиологии Пятигорской государственной фармацевтической академии, под руководством профессора Назаровой Л. Е., феруловая кислота обладает следующими видами активности:

- радиопротекторной;
- антигипоксической, увеличивая продолжительность жизни мышей при гиперкапнической и гемигипоксии;
- церебропротекторной;
- антиоксидантной;
- подавляет экспрессию генов апоптоза;
- противовоспалительной – ингибирует цикл арахидоновой кислоты и тем самым уменьшает образование провоспалительных и проагрегантных факторов;
- проявляет способность активировать митоз и синтез ДНК, что предполагает способность ускорять неовазогенез в постишемическом периоде;
- уменьшает нарушения, возникающие при введении глутамата в пренатальном периоде у крыс.

Разносторонняя активность феруловой кислоты косвенно свидетельствует о возможной активности кофейной кислоты при поражениях сердечной мышцы и мозговой ткани, которая так же как и феруловая кислота относится к оксикоричным кислотам и содержится в больших количествах в природных источниках [3].

Согласно литературным данным, в растительных объектах и прополисе содержание кофейной кислоты в процентном отношении превосходит содержание феруловой кислоты. Наиболее распространены в природе кофейная кислота и ее производные (хлорогеновая и ее изомеры). Кофейная кислота в больших количествах, чем феруловая, присутствует в зернах кофе, листьях черники обыкновенной, арники горной, ромашки лекарственной и др. Оксикоричные кислоты, в том числе кофейная, содержатся также в эхинацее, корнях лопуха, в боярышнике, ревене. Несмотря на большое количество информации по кофейной кислоте в интернете (более 6 тысяч источников), сведений о влиянии чистой кофейной кислоты на показатели кровоснабжения мозга в доступной нам литературе не обнаружено.

Следует также принимать во внимание то, что список лекарственных средств для адекватной терапии патологии кровоснабжения и функционирования мозга ограничен, поэтому поиск потенциальных активных веществ актуален до настоящего времени.

### **Цель и задачи исследования**

Изучение влияния кофейной и феруловой кислот на церебральную гемодинамику лабораторных животных в условиях экспериментальной нормы и патологии.

Для достижения цели в работе определены следующие задачи:

1. Изучить влияние кофейной и феруловой кислот на уровень мозгового кровотока в условиях экспериментальной нормы на нормотензивных животных.
2. Изучить влияние кофейной и феруловой кислот на уровень мозгового кровотока в условиях экспериментального ишемического инсульта.

### **Материалы и методы**

Объекты исследования: крысы (по 8 животных в серии) получали изучаемые средства – кофейную и феруловую кислоты. Оба соединения вводили курсовым методом в дозировке 100 мг/кг в течение 14 дней. Эксперимент проводился в течение 90 минут после последнего введения веществ на 14 день. Чистая кофейная и феруловая кислоты представлены фирмой «Викинг» г. Москва. Контрольной группе животных вводили в эквивалентном объеме раствор физиологический (0,9%-й раствор натрия хлорида). Для наркоза использовали хлоралгидрат в дозе 300 мкг/кг, внутрьбрюшинно. В случае перерасчета доз с человека на животных использовали специальный коэффициент. Перерасчет доз с человека (средний вес 70 кг) на животных – белых крыс – 5,9 в сторону увеличения [4]. Лабораторные животные: экспериментальные исследования проведены на наркотизированных белых крысах. Животные содержались на стандартном режиме вивария: температура окружающего воздуха ( $22 \pm 2$ ) °C, 12-часовой синхронизированный световой режим, комбинированный корм и вода *ad libitum*. Объемную скорость мозгового кровотока (ОСМК) регистрировали методом водородного клиренса с помощью имплантированного платинового электрода, расположенного на поверхности сагittalного синуса головного мозга в области стока синусов. Метод основан на скорости вымывания предварительно введенного водорода из мозговой ткани и позволяет определить ОСМК. Результаты оценивались по кривой

изменения напряжения водорода на электроде полярографическим способом. Статистическую обработку полученных результатов производили по *t*-критерию Стьюдента [4, 5].

### **Результаты и их обсуждение**

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что кофейная и феруловая кислоты достоверно увеличивают ОСМК (табл. 1). Так, кофейная кислота в дозе 100 мг/кг массы тела животного оказывала достоверное увеличение ОСМК, начиная с 30 минут наблюдения, и этот эффект регистрировали до конца экспериментального исследования. Феруловая кислота в дозе 100 мг/кг при курсовом профилактическом введении увеличивала ОСМК на 45, 60 и 90 минутах наблюдения. Сравнивая выраженность эффекта двух веществ, следует выделить кофейную кислоту как более эффективное средство по влиянию на ОСМК в условиях экспериментальной нормы (табл. 1).

Таблица 1

#### **Влияние кофейной и феруловой кислот на объемную скорость мозгового кровотока у крыс ( $M \pm m$ , $n = 8$ , мл/100 г/мин, % к исходу)**

Время после введения	Контроль	Кофейная кислота (100 мг/кг)	Феруловая кислота (100 мг/кг)
Исход	102,0 ± 3,6	108,0 ± 5,2	104,0 ± 6,1
Через 5 мин	1,4 ± 1,3	1,3 ± 1,2	1,5 ± 1,2
15 мин	-1,1 ± 0,7	6,8 ± 4,6	3,8 ± 1,9
30 мин	-2,9 ± 2,2	8,8 ± 2,2*	10,2 ± 1,6*
45 мин	1,6 ± 1,2	12,2 ± 2,1*	10,0 ± 4,1*
60 мин	-2,5 ± 1,9	19,0 ± 4,2*	9,5 ± 5,4
90 мин	-2,3 ± 1,8	16,0 ± 3,1*	8,0 ± 1,8*

\* $P < 0,05$  – достоверно относительно исхода.

Кофейная и феруловая кислоты не влияли на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) (табл. 2, 3) [6, 7, 8].

Таблица 2

#### **Влияние кофейной и феруловой кислот на артериальное давление у крыс ( $M \pm m$ , $n = 8$ , мл/100 г/мин, % к исходу)**

Время после введения	Контроль	Кофейная кислота (100 мг/кг)	Феруловая кислота (100 мг/кг)
Исход	98,0 ± 5,2	99,0 ± 4,8	102,0 ± 4,1
Через 5 мин	-0,6 ± 0,5	-3,2 ± 3,0	-0,9 ± 0,5
15 мин	3,3 ± 2,6	-2,3 ± 2,1	-1,5 ± 1,3
30 мин	-1,2 ± 1,1	-5,5 ± 3,3	-0,9 ± 0,7
45 мин	1,8 ± 1,5	-6,8 ± 4,2	-3,8 ± 2,5
60 мин	3,2 ± 2,8	-8,8 ± 7,4	-7,8 ± 5,5
90 мин	-1,5 ± 1,4	-4,2 ± 3,8	-4,7 ± 3,9

\* $P < 0,05$  – достоверно относительно исхода.

Таблица 3

#### **Влияние кофейной и феруловой кислот на частоту сердечных сокращений у крыс ( $M \pm m$ , $n = 8$ , мл/100 г/мин, % к исходу)**

Время после введения	Контроль	Кофейная кислота (100 мг/кг)	Феруловая кислота (100 мг/кг)
Исход	314,0 ± 14,8	324,0 ± 15,2	328,0 ± 19,3
Через 5 мин	0,8 ± 0,7	5,8 ± 3,9	2,3 ± 1,7
15 мин	-1,6 ± 0,9	12,4 ± 8,7	11,8 ± 6,6
30 мин	3,5 ± 2,6	-1,6 ± 1,2	-0,4 ± 0,5
45 мин	7,4 ± 6,6	8,3 ± 5,9	-2,8 ± 2,3
60 мин	5,6 ± 4,8	7,4 ± 6,8	5,6 ± 3,5
90 мин	6,4 ± 5,2	1,3 ± 0,6	1,1 ± 0,8

\* $P < 0,05$  – достоверно относительно исхода.

Также оценивали влияние кофейной и феруловой кислот на церебральную гемодинамику крыс в условиях экспериментальной патологии. Постишемические цереброваскулярные феномены воспроизводили путем двухсторонней окклюзии сонных артерий в течение 10–12 минут, при снижении АД до 40 мм рт. ст., с помощью выведения крови из артерии. После ишемии осуществляли реинфузию крови в артериальную систему животного и проводили регистрацию ОСМК методом водородного клиренса. Кофейную кислоту в дозе 100 мг/кг и феруловую кислоту в дозе 100 мг/кг вводили внутрибрюшинно в течение 14 дней. Регистрацию показателей проводили в течение 90 минут после последнего введения препаратов. Известно, что в постишемическом периоде ярко проявляются цереброваскулярные феномены: вначале наблюдается короткий период гиперперфузии, а затем ОСМК падает значительно ниже нормы (феномен гипоперфузии). Период гиперперфузии в системе мозгового кровообращения опасен развитием отека мозга и существенным увеличением осложнений вплоть до летальных исходов. Период гипоперфузии существенно уменьшает доставку кислорода и питательных веществ к клеткам головного мозга. В этот период регистрируют смертельные исходы как у животных, так и у человека [1, 2]. Данные контроля представлены в табл. 4.

Таблица 4

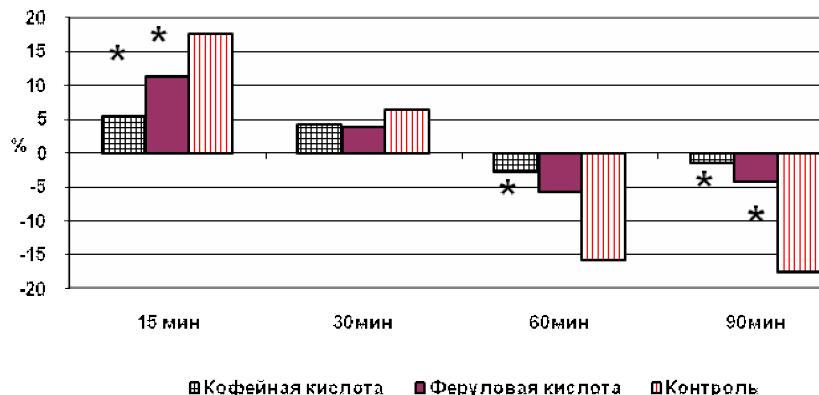
**Изменение мозгового кровотока и артериального давления у крыс в постишемическом периоде  
( $M \pm m$ ,  $n = 8$ , % к исходу)**

Время после введения	Мозговой кровоток (мл/100 г/мин)	Артериальное давление (мм рт. ст.)
Исход	$93,0 \pm 5,6$	$94,0 \pm 6,2$
Через 5 мин	$9,9 \pm 1,3^*$	$0,9 \pm 0,8$
15 мин	$18,5 \pm 1,7^*$	$-1,4 \pm 1,1$
30 мин	$8,5 \pm 4,3$	$-2,7 \pm 2,1$
45 мин	$-7,4 \pm 5,2$	$-7,8 \pm 5,1$
60 мин	$-14,9 \pm 2,5^*$	$-9,8 \pm 7,9$
90 мин	$-18,3 \pm 3,7^*$	$-5,8 \pm 3,3$

\* $P < 0,05$  – достоверно относительно исхода.

Предварительное курсовое введение кофейной кислоты в дозе 100 мг/кг вызывало уменьшение выраженности как первой, так и второй фазы постишемических цереброваскулярных феноменов (рис.). Такой же эффект выявлен впервые и для феруловой кислоты в дозе 100 мг/кг. Уменьшение первой фазы – гиперперфузии свидетельствует о возможном противоотечном эффекте оксикоричных кислот.

Кофейная и феруловая кислоты предотвращают развитие второй фазы постишемических цереброваскулярных феноменов, то есть существенно повышают уровень ОСМК у животных после ишемического инсульта. Полученные данные свидетельствуют о выраженному церебропротекторном действии кофейной и феруловой кислот при моделируемой патологии – ишемии головного мозга (рис.).



\* $P < 0,05$  – достоверно относительно исхода.

*Rис. Влияние кофейной и феруловой кислот на динамику постишемических цереброваскулярных феноменов*

Таким образом, в условиях экспериментальной ишемии мозга исследуемые соединения при их профилактическом введении существенно изменяют динамику развития постишемических цереброваскулярных феноменов, уменьшают степень проявления реактивной гиперемии и тормозят развитие фазы невосстанов-

ления ОСМК у экспериментальных животных. Для терапии патологии мозгового кровообращения в комплексном лечении можно рекомендовать к назначению изученные соединения при курсовом назначении, а также продукты, содержащие кофейную и феруловую кислоты.

### **Выходы**

1. Кофейная и феруловая кислоты при курсовом применении существенно увеличивают уровень объемной скорости мозгового кровотока у животных в условиях экспериментальной нормы.
2. Кофейная и феруловая кислоты при курсовом профилактическом применении в течение 14 дней существенно уменьшают выраженность патологических цереброваскулярных феноменов (гиперперфузии и гипоперфузии), что значительно уменьшает риск отека ткани нервной системы в период первой фазы – гиперперфузии и также уменьшает процент смертности животных в период второй фазы – гипоперфузии.

### **Литература**

1. Исследование роли нейро-гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С. Ф. Дугин и соавт. // Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. – Т. 2, № 4. – С. 292.
2. Иващев М. Н., Петров В. И., Щербакова Т. Н. Влияние ГАМК и пиразетами на мозговое кровообращение и нейрогенные механизмы его регуляции // Фармакология и токсикология. – 1984. – № 6. – С. 40 – 43.
3. Назарова Л. Е., Абисалова И. Л. Влияние кислоты феруловой на систему крови у облученных крыс // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2006. – № 2. – С. 325–326.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. – М., 2005. – 458с.
5. Изучение эффектов некоторых аминокислот при гипоксической гипоксии / К. Т. Сампиея и соавт. // Биомедицина. – 2010. – Т. 1, № 4. – С. 122–123.
6. Чуклин Р. Е., Оганова М. А., Иващев М. Н. Биологическая активность кофейной и феруловой кислот // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 141а.
7. Чуклин Р. Е., Иващев М. Н. Влияние кофейной кислоты на системную гемодинамику // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 6. – С. 307–308.
8. Чуклин Р. Е., Иващев М. Н. Влияние кофейной кислоты на сердечный ритм // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 6. – С. 71–72.

\*\*\*

*Чуклин Роман Евгеньевич – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры фармакологии и патологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов – фармакология, клиническая фармакология.*

*Иващев Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов – фармакология, клиническая фармакология. E-mail: ivashev@bk.ru*

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТИСТАКСА  
НА СКОРОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ЖИВОТНЫХ  
ПОСЛЕ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ**

**A. V. Воронков<sup>1</sup>, A. A. Слиецанс<sup>2</sup>, N. A. Муравьева<sup>2</sup>**

Пятигорский медико-фармацевтический институт<sup>1</sup> –  
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск  
ГБУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России<sup>2</sup>,  
г. Волгоград

*Перспективным подходом для коррекции функциональных нарушений, сопряженных с переутомлением, является применение антиоксидантных средств, в частности, флавоноидов, поэтому целью исследования явилось изучение влияния Антистакса в дозе 100 мг/кг per os на работоспособность и переносимость интенсивной физической нагрузки у крыс. Интенсивную физическую нагрузку моделировали плаванием животных с грузом, равным 5 % от массы тела, в течение 7 дней. Физическую работоспособность оценивали по длительности плавания. Применение Антистакса достоверно повышало работоспособность животных после интенсивной физической нагрузки по сравнению с контрольной и интактной группами животных.*

*Ключевые слова:* физическая нагрузка, работоспособность, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, антиоксиданты, флавоноиды, Антистакс.

**THE INFLUENCE ON SPEED ANTISTAX RESTORE  
FUNCTIONALITY ANIMALS  
AFTER INTENSE EXERCISE**

**A. V. Voronkov, A. A. Slietsans, N. A. Muraveva**

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk,  
Volgograd State Medical University, Volgograd

*A promising approach for the correction of functional disorders associated with fatigue, is the use of antioxidant resources, particularly flavonoids. Therefore, the aim is to study the influence of Antistax a dose of 100 mg / kg per os on the performance and portability of intense exercise in rats. Intense exercise simulated swimming animals with a load equal to 5% of body weight for 7 days. Physical performance was evaluated on a long voyage. Application Antistax significantly increased the efficiency of the animals after intense exercise compared with the control groups and the intact animal.*

*Key words:* physical activity, performance, endothelial dysfunction, oxidative stress, antioxidants, flavonoids, Antistax.

**Введение**

Чрезмерно интенсивные по силе и продолжительности физические нагрузки, которые испытывают высококвалифицированные спортсмены в процессе тренировочной и соревновательной деятельности, сопряжены со значительными изменениями в различных функциональных системах организма [4]. Механизм развития дезадаптации связан с активацией различных патологических процессов: базоконстрикцией, изменением реологических свойств крови, метаболическими нарушениями, иммуносупрессией и нарушением функций эндотелия [2].

Несомненно, одну из этиологически значимых ролей в развитии переутомления играет активация свободнорадикальных процессов и ослабление антиоксидантной защиты организма. Во время чрезмерно интенсивных нагрузок антиоксидантная защита организма значительно снижается в связи с возросшей потребностью тканей организма в кислороде, в таких условиях необходима дополнительная доставка кислорода, компенсация происходит за счет усиления свободнорадикальных реакций. Следствием этого является появление свободных форм кислорода и переход на аэробную форму работы. Дисбаланс про- и антиоксидантной систем на данном этапе существенно дополняет патологический каскад реакций, ассоциированных с экстремальными физическими нагрузками [3].

Значение окислительного стресса в развитии растренированности и дезадаптации организма спортсмена при интенсивных физических перегрузках позволяет предположить, что перспективным подходом для коррекции функциональных нарушений, сопряженных с переутомлением, является применение антиоксидантных средств, в частности, флавоноидов, обладающих выраженным антиоксидантным, эндотелиопротекторным действием [1,5], улучшающих реологические свойства крови.

Таким образом, целью исследования явилось изучение влияния препарата Антистакс – экстракта красных листьев винограда, содержащего фармакологически активные флавоноиды, основными из которых являются кверцетина глюкуронид и изокверцетин, на скорость восстановления работоспособности у животных после истощающих физических нагрузок.

### **Материалы и методы**

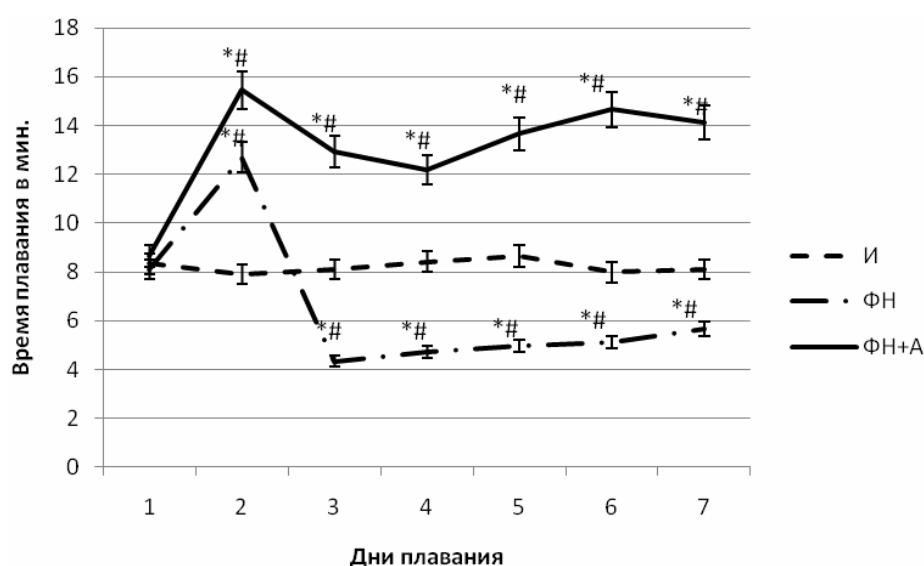
Эксперимент выполнен на 29 крысах-самцах линии Вистар массой 220–250 г, разделенных на 3 группы, рандомизированных по поведенческой активности: первую из них составили животные, не подвергавшиеся интенсивной физической нагрузке (И,  $n = 9$ ), разделенных на 3 подгруппы по 3 животных в каждой. Интактные животные подвергались физической нагрузке по 1 подгруппе в день по следующей схеме: «1 день – плавание, 2 дня – отдых, 1 день – плавание, 2 дня – отдых» для каждой подгруппы. Вторую (контрольную) – животные, подвергавшиеся интенсивной физической нагрузке, не получавшие вещества (ФН,  $n = 10$ ). Третью – животные, подвергавшиеся интенсивной физической нагрузке, получавшие Антистакс 100 мг/кг *per os*, через 30 минут после физической нагрузки в течение всего эксперимента (ФН+А,  $n = 10$ ).

Интенсивную физическую нагрузку моделировали плаванием животных с грузом, равным 5 % от массы тела животного на протяжении 7 дней. Критерием ограничения времени плавания служило опускание животного на дно бассейна, после которого оно не могло самостоятельно подняться на поверхность. Физическую работоспособность оценивали по длительности плавания [6].

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel, BioStat 2008 5.2.5.0.

### **Результаты и их обсуждение**

При сравнении продолжительности плавания у животных трех групп на протяжении эксперимента получены следующие данные (рис.).



И – интактные животные;

ФН – животные, подвергавшиеся интенсивной физической нагрузке, не получавшие веществ;

ФН+А – животные, подвергавшиеся физической нагрузке, получавшие Антистакс.

\*Достоверно по отношению к исходному значению ( $p \leq 0,005$ ).

#Достоверно по отношению к значению интактной группы ( $p \leq 0,005$ ).

*Рис. Влияние Антистакса на продолжительность плавания животных.*

Животные интактной группы показали схожие результаты продолжительности плавания на протяжении семи дней эксперимента, что составило в  $(8 \pm 1,4)$  минут. Тогда как у животных, подвергавшихся физической нагрузке, на второй день эксперимента наблюдалось достоверное ( $p \leq 0,005$ ) увеличение продолжительности плавания до  $(12,7 \pm 2,1)$  минут, это в среднем на 60 % выше исходного значения, а также значения интактной группы, и может быть связано с активацией резервных адаптационных возможностей организма [4]. На третий день у крыс контрольной группы наблюдалось снижение продолжительности плавания на 46 % по сравнению с исходными данными и с аналогичным показателем у интактных животных,

что, возможно, связано со срывом адаптации организма на фоне истощающих физических нагрузок и развитием функциональных нарушений и переутомления у крыс. С четвертого дня эксперимента наблюдалась тенденция к постепенному увеличению времени плавания, что, по-видимому, связано с развитием тренированности у животных, однако к седьмому дню эксперимента не было достигнуто исходного уровня работоспособности, продолжительность плавания составила лишь  $5,6 \pm 0,95$  минут, что соответствует 70 % от первоначального значения и аналогичного значения у интактных животных.

У крыс, получавших Антистакс, на второй день наблюдалось увеличение продолжительности плавания до ( $15,45 \pm 3,11$ ) минут, что на 178,6 % больше от исходного значения и на 195,5 % от аналогичного значения интактной группы ( $p \leq 0,005$ ). На третий день эксперимента наблюдалось снижение продолжительности плавания по сравнению со вторым днем, однако оно достоверно выше исходного значения у данной группы и аналогичного значения у интактных животных. С четвертого дня наблюдалась тенденция к увеличению продолжительности плавания, к седьмому дню время плавания составило ( $14,12 \pm 2,33$ ) минут, это превышает первоначальное значение у данной группы на 163,2 % и аналогичное значение у интактной группы крыс на 174,3 %.

### **Выводы**

1. Экспериментально смоделированная семидневная физическая нагрузка приводит к снижению работоспособности у животных, что выражается в уменьшении продолжительности плавания в 1,42 раза по сравнению с исходными показателями, а также с результатами интактных животных.

2. На фоне введения Антистакса после физической нагрузки работоспособность увеличивается в 2,48 раза по сравнению с животными контрольной группы и 1,74 раза по сравнению с интактными крысами.

### **Литература**

1. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Артюшкова Е. Б. и соавт. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 3–4. – С. 73–78.
2. Влияние диосмина на скорость восстановления работоспособности и поведенческий статус животных на фоне интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузок / Воронков А. В. и соавт. // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 4. – С. 108–110.
3. Корнякова В. В., Конвой В. Д., Фомина Е. В. Антиоксидантный статус крови при физических нагрузках и его коррекция // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 47–51.
4. Роженцов В. В., Полевицков М. М. Утомление при занятиях физической культурой и спортом: проблемы, методы исследования. – М.: Советский спорт, 2006. – 280 с.
5. Зависимость между антиоксидантным действием флавоноидов и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции / Тюренков И. Н. и соавт. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – № 10. – С. 14–16.
6. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – 832 с.

\*\*\*

*Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии и патологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета. E-mail: prohog.77@mail.ru.*

*Слиецанс Анна Альбертовна – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета.*

*Муравьева Наталия Алексеевна – клинический ординатор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины с курсом медицинской реабилитации, лечебной физкультуры, спортивной медицины, физиотерапии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета.*

УДК 615.31:547.294.061:543.429.23

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ ИКС И ЯМР  $^1\text{H}$  АНАЛИЗА  
ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО  
ВЕЩЕСТВА ПРОИЗВОДНОГО ГАМК: 4-АМИНО-3-(ПИРИДИЛ-3)-БУТАНОВОЙ  
КИСЛОТЫ ДИГИДРОХЛОРИДА**

***V. G. Беликов, Б. В. Боровский, М. В. Ларский***

**Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск**

*На основании измеренных ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах субстанции 4-амино-3-(пиридилил-3)-бутановой кислоты дигидрохлорида, проведена интерпретация полос поглощения и установлены структурные фрагменты анализируемого соединения. Полученные результаты позволили рекомендовать эти методы исследования для использования в фармацевтическом анализе как субстанции, так и лекарственного препарата, для установления структуры и идентификации исследуемого вещества.*

*Ключевые слова:* производные гамма-аминомасляной кислоты, инфракрасный спектр, ЯМР  $^1\text{H}$  анализ, идентификация, пиридиновое кольцо, первичная аминогруппа, карбоксильная группа.

**USE OF IR AND  $^1\text{H}$ NMR ANALYSIS FOR IDENTIFICATION OF THE NEW  
BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE DERIVATIVE OF GABA:  
4-AMINO-3(PYRIDIL-3)-BUTYRIC ACIDS DIHYDROCHLORID**

***V. G. Belikov, B. V. Borovsky, M. V. Larsky***

**Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk**

*Based on the measured IR and  $^1\text{H}$ NMR spectra of the substance 4-amino-3-(3-pyridyl)-butanoic acid dihydrochlorid carried interpretation of absorption and structural fragments installed analyte. The results led to the recommendation of these research methods to be used in pharmaceutical analysis as a substance and a drug for structure determination and identification of the substance.*

*Key words:* derivatives of gamma-amino butyric acids, an infra-red spectrum,  $^1\text{H}$ NMR the analysis, identification, pyridini a ring, primary an amino group, carboxi group.

### **Введение**

Одним из перспективных путей создания новых лекарственных препаратов остается принцип модификации структуры эндогенных физиологически активных соединений, в том числе и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

С этой целью сотрудниками кафедры органической химии Российского государственного педагогического университета имени А. И. Герцена (г. Санкт-Петербург) было синтезировано новое гетероциклическое производное ГАМК: 4-амино-3-(пиридилил-3)-бутановой кислоты дигидрохлорида. Учеными Волгоградского государственного медицинского университета проведены доклинические исследования, которые показали, что данное химическое соединение обладает кардиопротекторным и анксиоседативным действием, а также ноотропной и нейропротекторной активностью [5].

По мере развития фармации предъявляются все более высокие требования к обеспечению качества и безопасности лекарственных средств. В связи с этим возникает необходимость использования в фармацевтическом анализе методов исследования, позволяющих достигать максимальной специфичности и достоверности результатов. Поэтому в проекты нормативной документации, как на фармацевтические субстанции, так и на лекарственные препараты все шире вводятся требования использования ИК спектрометрии и ЯМР  $^1\text{H}$  анализа.

Целью настоящей работы явилось выявление возможности применения ИКС и ЯМР  $^1\text{H}$  для идентификации 4-амино-3-(пиридилил-3)-бутановой кислоты дигидрохлорида.

### **Материалы и методы**

Объектом исследования являлись перекристаллизованные и хроматографически очищенные образцы субстанций 4-амино-3-(пиридилил-3)-бутановой кислоты дигидрохлорида и стандартные образцы исследуемого вещества, предоставленные разработчиками.

Экспериментальную работу проводили на ИК спектрофотометре Varian Excalibur 3100 FT-IR (Япония). Образцы для записи спектров готовили методом прямого прессования с оптически чистым калием бромидом, измеряли спектры в режиме пошагового сканирования в диапазоне 3800–600 см $^{-1}$  [2]. Определение проводили в шестикратной повторности, при этом каждый раз готовили новый образец. На рис. 1 приведены ИК спектры

поглощения 4-амино-3-(пиридинил-3)-бутановой кислоты дигидрохлорида стандартного и исследуемого образца.

Экспериментальную работу по определению ЯМР спектров исследуемого вещества проводили на Spectrometer JNM-ECX400A. Навеску стандартного и анализируемого вещества 4-амино-3-(пиридинил-3)-бутановой кислоты дигидрохлорида, массой 70 мг, растворяли в 0,7 мл дейтерированного диметилсульфоксида ( $\text{DMSO-d}_6$ ). Регистрацию спектров ЯМР  $^1\text{H}$  проводили при рабочей частоте 400 МГц в диапазоне от  $\delta = 0,00$  до  $\delta = 9,00$  м.д. В качестве внутреннего стандарта измерений использовали тетраметилсилан. Полученные спектры ЯМР  $^1\text{H}$  анализируемого вещества представлены на рис. 2: а – стандартного и б – исследуемого образца.

### Результаты и их обсуждение

Спектральные кривые ИК-спектров поглощения (рис. 1) позволили составить таблицу отнесения полос поглощения к функциональным группам для подтверждения структуры.

По результатам изучения спектров была составлена табл. 1 отнесения полос поглощения к некоторым структурным фрагментам анализируемой молекулы.

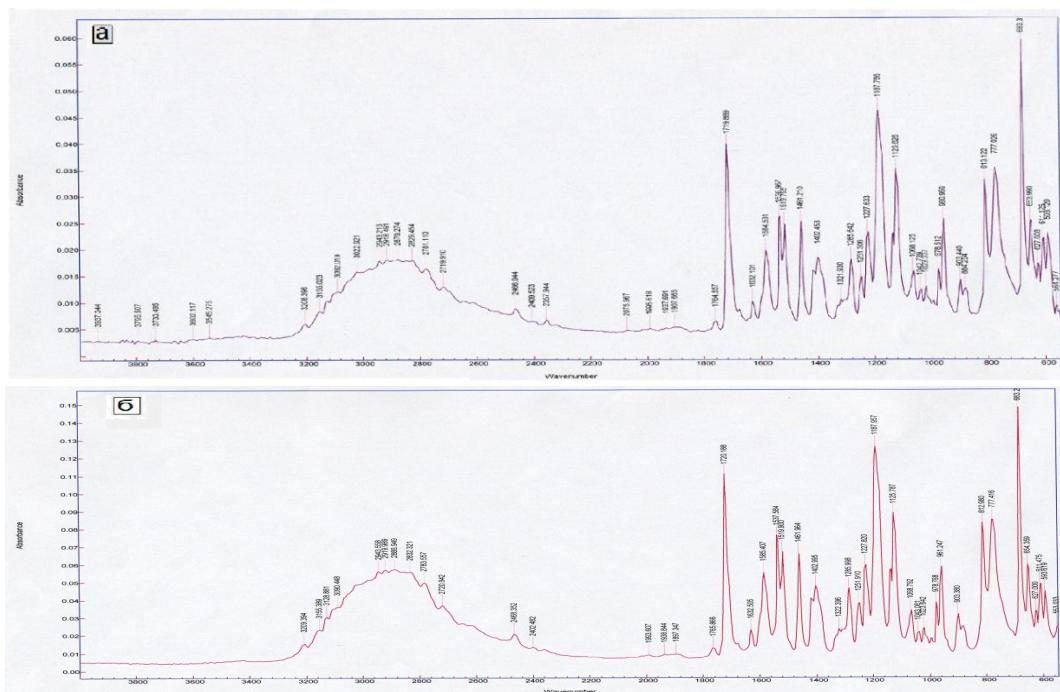


Рис. 1. ИК-спектры гидрохлорида 4-амино-3-(пиридинил-3)-бутановой кислоты дигидрохлорида в таблетках калия бромида: а – стандартного и б – исследуемого образца

Таблица 1

#### Отнесение полос поглощения к структурным фрагментам молекул

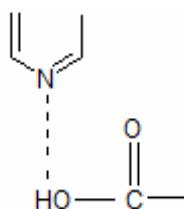
Положение полосы, $\text{cm}^{-1}$	Отнесение
3209 – 2404 ш.с.	$\nu ([-\text{NH}_3]^+)$
2943 с.	$\nu (\text{C} - \text{H}$ пиридинового кольца)
1720 оч.с.	$\nu (\text{C}=\text{O}$ в группе $\text{COOH}$ )
1632 сл.	$\beta_{as}(\text{NH}_3); \nu_{as}(\text{COO}^-)$
1585 с.	$\gamma$ пиридиновое кольцо
1537 ср.	$\gamma$ пиридиновое кольцо
1462 ср.	$\beta$ – ножничные $\text{C} - \text{H}$ ( $\text{CH}_2$ ); $\nu_s(\text{COO}^-)$
1187 оч.с.	$\gamma$ ( $\text{O} - \text{H}$ в группе $\text{COOH}$ )
1125 ср.	$\nu (\text{C} - \text{O}$ в группе $\text{COOH}$ )
813 ср.	$\delta ([-\text{NH}_3]^+)$
777 ср.	$\gamma (\text{C} - \text{H} - \text{цикл})$

Примечание:  $\nu$  – симметричные валентные,  $\gamma$  – внеплоскостные деформационные,  $\beta$  – плоскостные деформационные,  $\delta$  – деформационные колебания; полосы: ш. с. – широкая сильная, оч. с. – очень сильная, с. – сильная, ср. – средняя, сл. – слабая.

Полученные данные целесообразно рассмотреть для каждой спектральной области.

#### 1. Область 4000–2000 см<sup>-1</sup>.

При рассмотрении данной спектральной области идентифицируются асимметричные и симметричные валентные колебания первичной алифатической аминогруппы анализируемого вещества. Наблюдение этих полос сильно затруднено из-за наложения полос поглощения C–H– связей пиридинового цикла. При рассмотрении области валентных колебаний первичной алифатической аминогруппы исследуемого вещества нами была обнаружена широкая полоса поглощения с рядом максимумов на ней. В области 2404–3209 см<sup>-1</sup> она была отнесена к валентным колебаниям  $\nu([-\text{NH}_3^+])$ , в то время как деформационные колебания проявляются в виде средней полосы в области 813 см<sup>-1</sup>. Одной из особенностей ИК спектров пиридинкарбоновых кислот является наличие полосы поглощения в области 2468 см<sup>-1</sup>, которая обусловлена, вероятно, возникновением димеров за счет образования водородной связи между азотом пиридинового ядра и карбоксильной группой [1]. Для рассматриваемого гетероциклического производного ГАМК можно предположить следующую структуру:



Таким образом, изучение области ИК спектра 4000–2000 см<sup>-1</sup> позволяет получить важную и специфическую информацию о валентных колебаниях связей типа NH<sub>3</sub><sup>+</sup>; CH, а также о наличии внутри- и межмолекулярного взаимодействия.

#### 2. Область 2000–600 см<sup>-1</sup>.

Анализируемая область содержит большое число полос поглощения, интерпретация которых имеет значение для структурных исследований.

Главной задачей является расшифровка деформационных колебаний иона NH<sub>3</sub><sup>+</sup>. Нами были отмечены асимметричные деформационные колебания NH<sub>3</sub><sup>+</sup> в области 1632 см<sup>-1</sup>. Интенсивная полоса при 1720 см<sup>-1</sup> принадлежит карбоксильной группе в COOH. В этой области также отмечаются плоскостные колебания скелета пиридинового цикла при 1537–1585 см<sup>-1</sup>. Полоса, лежащая в области 1462 см<sup>-1</sup>, соответствует ножничным колебаниям метиленовых групп. Веерные, крутильные и маятниковые колебания метиленовых групп мало интенсивны. В спектре наблюдается две средние полосы, при 777 см<sup>-1</sup> относящейся к δNH<sub>3</sub><sup>+</sup> и 813 см<sup>-1</sup>, которая принадлежит неплоским деформационным колебаниям двух смежных атомов водорода пиридинового кольца.

Основной задачей является расшифровка полос поглощения одинарной связи –C=N=. В литературе имеются различные сведения об этой полосе поглощения. Например, К. Наканиси считает, что эта полоса поглощения расположена в области 1250–1360 см<sup>-1</sup> [3]. Дайер Дж. отмечает, что связь –C=N= может иметь значение частоты при 1060–1140 см<sup>-1</sup> [4]. В ИК спектре гетероциклического производного ГАМК полосы валентных колебаний –C=N= предположительно лежат в области 1252–1286 см<sup>-1</sup>. Кроме того, скелетные колебания в 2000–600 см<sup>-1</sup> отчетливы, что свидетельствуют о том, что молекула анализируемого вещества находится в упорядоченном кристаллическом порядке.

Полученные ЯМР<sup>1</sup>H спектры (рис. 2 а, б) позволили идентифицировать 4-амино-3-(пиридилил-3)-бутановую кислоту по структуре вещества.

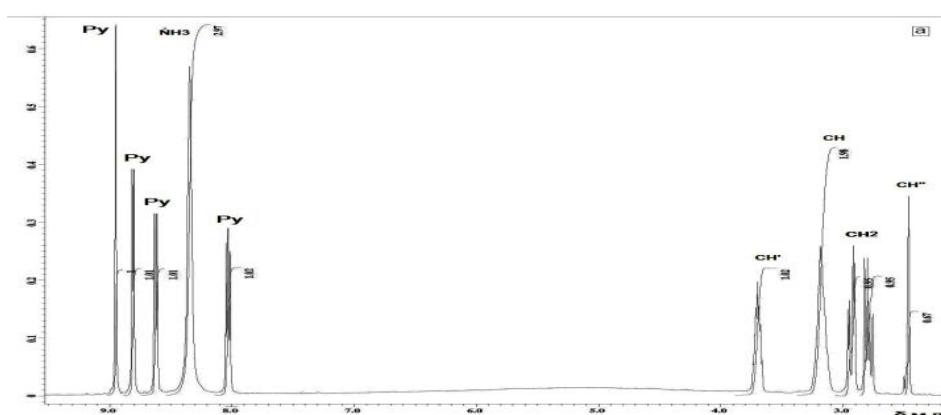
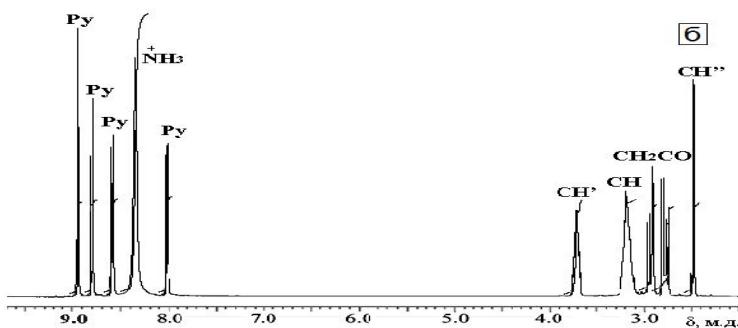


Рис. 2а. ЯМР<sup>1</sup>H-спектры 4-амино-3-(пиридилил-3)-бутановой кислоты в ДМСО-d стандартного образца

Рис. 2б. ЯМР<sup>1</sup>Н-спектры 4-амино-3-(пиридинил-3)-бутановой кислоты в ДМСО-*d*<sub>6</sub> исследуемого образца

Важнейшей характеристикой спектра ЯМР<sup>1</sup>Н является химический сдвиг ( $\delta$ ), который зависит от структуры молекулы. Электронная плотность протонов в молекулах определяется характером химической связи и индукционными эффектами окружающих групп, вследствие чего экранирование протонов становится различным и их сигналы проявляются в разных областях спектра [6]. Результаты отнесения полос к водородсодержащим функциональным группам молекул исследуемого вещества представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Результаты анализа спектров ЯМР<sup>1</sup>Н анализа  
4-амино-3-(пиридинил-3)-бутановой кислоты дигидрохлорида**

Вещество	Группа атомов	$\delta$ , м.д	Отнесение сигналов
4-амино-3-(пиридинил-3)- бутановой кислоты	-CH-	8,93 т	протон пиридиния
	-CH-	8,87 т	протон пиридиния
	-CH-	8,65 т	протон пиридиния
	-CH-	8,10 т	протон пиридиния
	-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	8,35 с	протон аминогруппы
	-H-	3,76 с	при -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
	-OH-	2,98 д	при COOH
	-CH-	3,10 к	метиленовый протон
	-OH-	2,82 д	при COOH
	—	2,55	DMSO-d <sub>6</sub>
	—	3,20	молекула воды

Примечание. т – триплет, с – синглет, д – дуплет, к – квартет.

Из табл. 2 следует, что пики находящиеся в слабопольной области спектров ЯМР<sup>1</sup>Н наблюдаются сигналы ароматических четырех протонов пиридинового цикла в виде триплета, пик при  $\delta = 8,35$  м.д. принадлежит протонированной аминогруппе и наблюдается в виде синглета. В сильнопольной области наблюдаются пики, соответствующие метиленовым протонам при карбоксильной группе ( $\delta = 2,98$  м.д.) в виде дублета и протонированной аминогруппе ( $\delta = 3,76$  м.д.) в виде синглета.

### Выходы

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в ИК спектрах исследуемого вещества наблюдаются специфичные полосы в областях 3300–2500 см<sup>-1</sup>, 1718 см<sup>-1</sup>, соответствующие:  $\gamma_{as}$  NH<sub>3</sub><sup>+</sup> и  $\gamma$ COOH, что указывает на целесообразность использования ИКС для идентификации исследуемого вещества в субстанции по указанным полосам поглощения. В результате проведенного ЯМР<sup>1</sup>Н анализа была также подтверждена структура исследуемого и стандартного вещества, определены специфические пики, с помощью которых можно провести идентификацию 4-амино-3-(пиридинил-3)-бутановой кислоты.

Показана возможность применения ИК и ЯМР спектроскопии для подтверждения подлинности 4-амино-3-(пиридинил-3)-бутановой кислоты. Изучены ИК и ЯМР спектры нового биологически активного производного гидрохлорида 4-амино-3-(пиридинил-3)-бутановой кислоты, дана интерпретация полос поглощения и пиков.

### Литература

- Смит А. Прикладная ИК-спектроскопия. – М.: Мир, 1982. – С. 164–292.

2. Государственная фармакопея РФ: Методы анализа (ОФС) / Минздравсоцразвития. – 12-е изд., доп. – М.: Медицина, 2008. – Вып. 1. – С. 62–65.

3. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений: пер. с англ. / Под ред. А. А. Мальцева. – 3-е рус. изд. – М.: Мир, 1985. – 352 с.

4. Дайер Д. Приложение абсорбционной спектроскопии органических соединений: пер. с англ. / Д. Дайер 2-е рус. изд. – М.: Химия, 1970. – 164с.

5. Перфилова В. Н. Кардиопротекторные свойства структурных аналогов ГАМК: дис. ... д-ра. биол. наук. – Волгоград, 2009. – 348 с.

6. Карташов В. С. Идентификация методом ЯМР<sup>1</sup>Н ароматических, алифатических карбоновых кислот и их производных с использованием персонального компьютера // Фармация. – 1996. – Т 45, № 4. – С. 35–37.

\*\*\*

**Беликов Владимир Георгиевич** – доктор фармацевтических наук, профессор.

Боровский Борис Владимирович – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ. E-mail: boryusikxxl@rambler.ru

Ларский Михаил Владимирович – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры ФТВ, гигиены и экологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ.

УДК 615.326:54.05.061

## ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПРОДУКТОВ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКИ ТАМБУКАНСКОЙ ГРЯЗИ

**Х. Г. Карагулов<sup>1</sup>, Э. Ф. Степанова<sup>2</sup>, С. Б. Евсеева<sup>3</sup>**

ООО «Бивитекс»<sup>1</sup>, г. Нальчик,  
Пятигорский медико-фармацевтический институт<sup>2</sup> –  
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск,  
ООО «СИГМАБИОСИНТЕЗ»<sup>3</sup>, г. Георгиевск

*Проведены исследования качественного состава продуктов комплексной переработки Тамбуканской грязи: отжима, спиртового и масляного извлечений. С помощью качественных реакций, хроматографии в тонком слое сорбента, УФ-спектрофотометрии установлено наличие гуминовых кислот в отжиме и спиртовом извлечении, каротиноидов, хлорофилла в спиртовом и масляном извлечении, фитостеринов в масляном извлечении.*

*Ключевые слова:* Тамбуканская грязь, комплексная переработка, экстракты, отжим, каротиноиды, хлорофилл, гуминовые кислоты.

## STUDY OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF PROCESSING INTEGRATED PRODUCTS MUD OF TAMBUKAN

**H. G. Karagulov, E. F. Stepanova, S. B. Evseeva**

Co. Ltd. «Biviteks», Nalchik  
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk  
Co. Ltd. «SIGMABIOSINTEZ», Georgievsk

*Studies of quality of products of complex processing mud of Tambukan: press, alcohol and oil extractions performed. The presence of humic acid and dehydrating the alcohol extraction of carotenoids and chlorophyll in the oil alcoholic extraction of phytosterols in oil extraction using qualitative reactions, TLC, UV spectrophotometry.*

*Key words:* mud of Tambukan, complex processing, extracts, extraction, carotenoids, chlorophyll, humic acid.

### **Введение**

Целевым продуктом комплексной переработки Тамбуканской грязи является масляный экстракт-концентрат. Другие продукты – грязевой отжим, спиртовый экстракт предлагается использовать в лекарственных, парофармацевтических и косметических средствах [4]. Исходное сырье имеет богатый химический состав: ионы, микроэлементы, органические вещества (хлорофилл, каротиноиды и др.). Технология предполагает избирательное извлечение БАВ на различных стадиях, поэтому представляет интерес исследование состава всех продуктов комплексной переработки Тамбуканской грязи.

### **Материалы и методы**

Для исследования использованы продукты переработки Тамбуканской грязи: отжим, масляный и спиртовый экстракты. Их характеристики представлены в табл. 1.

Таблица 1

#### Характеристика продуктов переработки Тамбуканской грязи

Продукт	Описание
Отжим	Раствор светло-желтого цвета с опалесценцией
Спиртовый экстракт	Жидкость желто-коричневого цвета, солоноватого вкуса с характерным запахом
Масляный экстракт	Маслянистая жидкость от желто-коричневого цвета со слабым специфическим запахом

Извлечения были проанализированы на содержание органических БАВ (каротиноиды, хлорофилл, гуминовые кислоты) с помощью качественных реакций, тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии.

Для обнаружения каротиноидов использовали реакцию окисления полиеновых углеводородов серной кислотой концентрированной, при взаимодействии с которой появляется зеленоватое или сине-зеленое окрашивание (каротиноиды). Для идентификации хлорофилла использовали способность к характерному красному свечению в УФ-свете [2].

Спектрофотометрический анализ проводили в диапазоне от 200 нм до 1000 нм на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Санкт-Петербург). Масляный экстракт предварительно растворяли в ацетоне.

Также проведен качественный анализ спиртового и масляного извлечения методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей петролейный эфир : диэтиловый эфир (10:3,5) на пластинах «Sorbfil». Пластины после высушивания просматривали в видимом и УФ-свете, обрабатывали раствором кислоты серной концентрированной. Каротиноиды обнаруживались в виде темно-синих пятен после обработки серной кислотой. Хлорофиллы проявлялись в виде желтовато-зеленых пятен в видимом свете и красной флюоресценции в УФ свете [1].

### **Результаты и обсуждение**

Результаты исследования состава продуктов переработки Тамбуканской грязи представлены в табл. 2.

Таблица 2

#### **Качественный состав продуктов Тамбуканской грязи**

Название вещества	Объекты исследования		
	отжим	спиртовый экстракт	масляный экстракт
Качественные реакции			
Хлорофилл	-	Положительная	Положительная
Каротиноиды	-	Положительная	Положительная
УФ-спектр (максимум при длине волны), нм			
Гуминовые кислоты	260 ± 5 нм	230 ± 5	-
		405 ± 5	405 ± 5
Каротиноиды	-	500 ± 5	500 ± 5
		530 ± 5	530 ± 5
Хлорофилл	-	600 ± 5	600 ± 5
		660 ± 5	660 ± 5
ТСХ (система петролейный эфир : диэтиловый эфир 10:3,5)			
Фитостерины	-	-	Rf ~ 0,10
Хлорофилл	-	Rf ~ 0,04 Rf ~ 0,08	Rf ~ 0,04 Rf ~ 0,08 Rf ~ 0,18
Каротиноиды	-	Rf ~ 0,06 Rf ~ 0,86 Rf ~ 0,90	Rf ~ 0,06 Rf ~ 0,45 Rf ~ 0,86 Rf ~ 0,90

Как следует из данных, представленных в табл. 2, в отжиме обнаружены только гуминовые кислоты. В спиртовом извлечении обнаружены следующие группы БАВ: гуминовые кислоты, каротиноиды, хлорофилл. Масляный экстракт содержит каротиноиды, хлорофилл, фитостерины (обнаружены по малиновому окрашиванию после обработки кислотой серной концентрированной). Очевидно, что более богатый качественный состав имеет масляный экстракт, в сравнении со спиртовым. Так, в масляном извлечении обнаружено три вещества, соответствующих производным хлорофилла, и четыре, соответствующих каротиноидам, а в спиртовом два и три соответственно.

Характеристика химического состава продуктов переработки Тамбуканской грязи свидетельствует о наличии в извлечении ценных биологически активных веществ, присутствующих и в исходном сырье.

Каротиноиды участвуют в различных защитных механизмах: ингибируют образование свободных радикалов, защищают от УФ-излучения, проявляют антиоксидантную активность, стабилизируют протеины. Каротиноиды могут косвенно поддерживать водный баланс организма, способствуют работе обонятельных и хеморецепторов. К фармакологическим свойствам каротиноидов относится их противовоспалительная и reparativa активность [3].

Фитостерины обладают способностью снижать содержание холестерина в крови. Гуминовые кислоты обладают противовоспалительным и биостимулирующим действием. Препараты хлорофилла нашли широкое применение для лечения ран, ожогов и язв, т. к. обладают антибактериальным и дезодорирующим действием. В целом препараты хлорофилла применяются как тонизирующие, стимулирующие, заживляющие средства [5].

Сбалансированный природный комплекс всех биологически активных веществ будет обуславливать фармакологическую эффективность препаратов на основе липофильной и спиртовой фракций из Тамбуканской грязи.

### **Выходы**

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод, что продукты переработки Тамбуканской грязи: отжим, спиртовый и масляный экстракты являются комплексными препаратами, содержащими каротиноиды, хлорофилл, гуминовые кислоты, и представляют интерес для использования в фармацевтической практике.

### **Литература**

1. Бриттон Г. Биохимия природных пигментов: пер. с англ. – М.: Мир, 1986. – 422 с.
2. Методы биохимического анализа растений / под ред. В. В. Полевого и Г. Б. Максимова. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1978. – С. 90–99.
3. Новые каротиноидсодержащие фитопрепараты / П. П. Ветров и соавт. // Провизор. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.provisor.com.ua/>. – Загл. с экрана.
4. Пат. 2313351 А61К35/10 Способ получения концентратов из Тамбуканской лечебной грязи / Карагулов Х. Г. // Патент России № 2005128660/15. 2007.
5. Рубис А. Е. Изучение биологической активности препаратов хлорофилла при различных состояниях животного организма: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 1972. – 24 с.

\*\*\*

*Карагулов Хусейн Гамелович – кандидат фармацевтических наук. Место работы: ООО «Бивитекс», г. Нальчик. Область научных интересов: организация, технология и исследование месторождения оз. Тамбукан и его пелоидов, комплексная переработка пелоидов, производство лекарственных препаратов на базе Тамбуканской грязи.*

*Степанова Элеонора Федоровна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: экстракция природного сырья и разработка малоотходовых технологий, технологические исследования переработки пелоидов. E-mail: efstepanova@yandex.ru*

*Евсеева Снежана Борисовна – кандидат фармацевтических наук. Место работы: ООО «СИГМА-БИОСИНТЕЗ», г. Георгиевск. Область научных интересов: технологические, фитохимические и экологические исследования лекарственного растительного сырья.*

## **ПРАВИЛА ПОДАЧИ РУКОПИСЕЙ**

**(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)**

«Фармация и фармакология» – научно-практический рецензируемый журнал, посвященный широкому спектру современных проблем в рассматриваемой области.

В журнале имеются следующие разделы: 1) обзоры, лекции, 2) фармакогнозия, ботаника, 3) фармацевтическая технология и биотехнология, 4) фармацевтическая и токсикологическая химия, 5) фармакология и клиническая фармакология, 6) информационные технологии в фармации, 7) организация и экономика фармацевтического дела, 8) экономика и менеджмент медицины; 9) фармацевтическое образование, 10) краткие сообщения, 11) дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии, 12) рекламные материалы.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Фармация и фармакология» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает рецензирование рукописей.

Статьи представляются в редакцию только в электронном виде по адресу **pharmjournal@mail.ru** или **j.v.daironas@pmedpharm.ru** в формате \*.doc или \*.docx.

Текст должен быть напечатан черным шрифтом TimesNewRoman (кегль 14), с межстрочным интервалом 1,5 с полями: сверху, снизу – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 20 мм. Все страницы должны быть последовательно пронумерованы.

Для оригинальной статьи суммарный объем не должен превышать 15 страниц (формат бумаги А4), для краткого сообщения – 4 страницы. Объем и оформление других видов работ (обзор, лекции или иное) согласуются с редакцией заранее.

Рукопись оригинальных статей (и кратких сообщений) должна включать в себя следующие разделы: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты и их обсуждение; 7) выводы; 8) список литературы. Структура обзорных статей в пунктах 5–7 может быть иной.

Титульный лист оформляется на отдельной странице и включает УДК, название статьи, количество рисунков и таблиц, фамилию, имя, отчество, ученую степень и ученое звание, место работы, e-mail, область научных интересов каждого автора, а также их подписи. Если авторов несколько, то сведения и подписи указываются в порядке очередности, установленной ими самими с обязательным указанием автора для переписки. Титульный лист может быть отправлен в редакцию по электронной почте (фотография или в отсканированном виде).

Резюме точно отражает содержание статьи и включает актуальность, цель исследования, материалы и методы, результаты, выводы. Общий объем не должен превышать 200–250 слов. Обязательно приводится 3–7 ключевых слов.

В введении отражается актуальность работы, ставится цель исследования или выдвигается гипотеза. В разделе «Материалы и методы» подробно перечисляются методы исследования, в том числе статистические, аппаратура, реактивы, для растительного сырья место и время заготовки.

Результаты представляют в тексте, таблицах или рисунках в логической последовательности, начиная с основных или наиболее важных сведений. Не следует повторять в тексте данные, указанные в таблицах или на рисунках.

Каждая таблица должна иметь номер (арабскими цифрами) и название (без сокращений). В тексте приводится обязательное указание, например, табл. 1. Все графы в таблице должны иметь заголовок, все сокращения – расшифрованы в примечании к таблице.

Рисунки располагаются непосредственно в тексте после первого упоминания. Также они должны быть дополнительны приложены в электронном виде в форматах \*.tif, \*.psx, \*.bmp, \*.jpeg (\*.xls, \*.xlsx, \*.ppt, \*.pptx для графиков и диаграмм). Рисунок должен включать минимальное число обозначений, все пояснения выносятся в подпись под рисунком.

Для экспериментальных исследований рекомендуется начать обсуждение, кратко суммировав основные данные, затем проанализировать возможные механизмы или толкование этих данных, сравнить и сопоставить результаты других соответствующих исследований, указать ограничения исследования и проанализировать возможное применение полученных результатов в предстоящих исследованиях и практике.

Список литературы составляется в алфавитном порядке, на отдельной странице в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка». Когда число авторов превышает 3, используются формулировки «et al.» и «и соавт.». Ссылки в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [1]). Фамилии иностранных авторов в тексте даются в оригинальной транскрипции.

В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ. Все аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий общезвестных метрических единиц.

Направление в редакцию работ, уже переданных в другие издания или напечатанных в них, не допускается. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются. Рукописи, оформленные с нарушением правил, редакцией не рассматриваются. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Научное издание

**Фармация и фармакология**

Научно-практический журнал

**№ 1 (1) 2013**

Свидетельство регистрации СМИ: ПИ № ФС 77-53041 от 04.03.2013 г.

Редактор *Н. Н. Золина*  
Компьютерная верстка *Н. З. Белоусовой*

Директор Издательства ВолгГМУ *Л. К. Кожевников*

Санитарно-эпидемиологическое заключение  
№ 34.12.01.543. П 000006.01.07 от 11.01.2007 г.

Подписано в печать 09.10.2013 г. Формат 60x84/8.  
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman. Усл. печ. л. 7,44. Уч.-изд. л. 7,00.  
Тираж 1000 (1-150). Заказ №  
Цена свободная.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.

357532, г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11.

E-mail: [pharmjournal@mail.ru](mailto:pharmjournal@mail.ru); [j.v.daironas@pmmedpharm.ru](mailto:j.v.daironas@pmmedpharm.ru)

Издательство ВолгГМУ. 400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.