

с е т е в о й   н а у ч н ы й   ж у р н а л   ISSN 2313-8955

# НАУЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

R E S E A R C H   R E S U L T

Том 2 | № 4  
Volume 2

МЕДИЦИНА  
И ФАРМАЦИЯ

MEDICINE  
AND PHARMACY

Сайт журнала:

*research-result.ru*

сетевой научный рецензируемый журнал  
online scholarly peer-reviewed journal





Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл. № ФС77-55674 от 28 октября 2013 г.

The journal has been registered at the Federal service for supervision of communications information technology and mass media (Roskomnadzor)  
Mass media registration certificate El. № FS 77-55674 of October 28, 2013



Том 2, №4. 2016

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2014 г.

ISSN 2313-8955



Volume 2, № 4. 2016

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL

First published online: 2014

ISSN 2313-8955

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: **Ефремова О.А.**, доктор медицинских наук, профессор  
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: **Новиков О.О.**, доктор фармацевтических наук, профессор  
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: **Камышникова Л.А.**, кандидат медицинских наук, доцент  
РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ: **Ляшенко И.В.**, кандидат филологических наук, доцент

#### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

**Чурносев М.И.**, доктор медицинских наук, профессор  
**Гонтарев С.Н.**, доктор медицинских наук, профессор  
**Осипова О.А.**, доктор медицинских наук, профессор  
**Ярош А.Л.**, доктор медицинских наук, профессор  
**Романова Т.А.**, доктор медицинских наук, профессор  
**Пахомов С.П.**, доктор медицинских наук, профессор

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Куликовский В.Ф.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия  
**Жернакова Н.И.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия  
**Спичак И.В.**, доктор фармацевтических наук, профессор, Россия  
**Халикова М.А.**, кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник, Чехия  
**Лесовой В.Н.**, доктор медицинских наук, профессор, Украина  
**Павлов Ч.С.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия  
**Павлова Т.В.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия  
**Журавлева Л.В.**, доктор медицинских наук, профессор, Украина  
**Настаушева Т.Л.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия  
**Гольцев А.Н.**, доктор медицинских наук, профессор, Украина  
**Гостищев В.К.**, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, Россия

#### EDITORIAL TEAM:

EDITOR-IN-CHIEF: **Olga A. Efremova**, Doctor of Medicine sciences, Professor  
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF: **Oleg O. Novikov**, Doctor of pharmacy sciences, Professor  
EXECUTIVE SECRETARY: **Ludmila A. Kamyshnikova**, Ph.D. in Medicine sciences, Associate Professor  
ENGLISH TEXT EDITOR: **Igor V. Lyashenko**, Ph.D. in Philology, Associate Professor

#### EDITORIAL BOARD:

**Mikhail I. Churnosov**, Doctor of medicine sciences, Professor  
**Sergei N. Gontarev**, Doctor of medicine sciences, Professor  
**Olga A. Osipova**, Doctor of medicine sciences, Professor  
**Andrey L. Yarosh**, Doctor of medicine sciences, Professor  
**Tatyana A. Romanova**, Doctor of medicine sciences, Professor  
**Sergey P. Pakhomov**, Doctor of medicine sciences, Professor,

#### CONSULTING EDITORS:

**Vladimir F. Kulikovskiy**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia  
**Nina I. Zhernakova**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia  
**Irina V. Spichak**, Doctor of pharmacy sciences, Professor, Russia  
**Maria A. Khalikova**, Ph.D. in pharmacy sciences, Postdoc Researcher, Czech Republic  
**Vladimir N. Lesovoy**, Doctor of medicine sciences, Professor, Ukraine  
**Chavdar S. Pavlov**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia  
**Tatyana V. Pavlova**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia  
**Larysa V. Zhuravlyova**, Doctor of medicine sciences, Professor, Ukraine  
**Tat'yana L. Nastausheva**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia  
**Anatoliy N. Gol'cev**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia  
**Viktor K. Gostishchev**, Academician of R.A.M.S. Doctor of medicine sciences, Professor, Russia

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Белгородский государственный национальный исследовательский  
университет»  
Издатель: НИУ «БелГУ». Адрес издателя: 308015 г. Белгород, ул. Победы,  
85. Журнал выходит 4 раза в год

Founder: Federal state autonomous educational establishment of higher education  
«Belgorod State National Research University»  
Publisher: Belgorod State National Research University  
Address of publisher: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia  
Publication frequency: 4 / year

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

## REVIEW

|                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Куликовский В.Ф., Шкодкин С.В., Батищев С.А., Невский А.А., Фиронов С.А., Золотухин Д.А., Челпан В.Ф.</b> Современные представления о эпидемиологии и патогенезе уролитиаза  | <b>4</b>  | <b>Kulikovskiy V.F., Shkodkin S.V., Batishchev S.A., Nevskiy A.A., Fironov S.A., Zolotukhin D.A., Chelpan V.F.</b> Modern research and thinking about the epidemiology and pathogenesis of urolithiasis | <b>4</b>  |
| <b>Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Шелякина Е.В., Шкилёва И.Ю., Ходош Э.М., Ефименко Е.В.</b> Роль хронической обструктивной болезни лёгких в развитии полиморбидной патологии | <b>13</b> | <b>Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Shelyakina E.V., Shkileva I.Y., Khodosh E.M., Efimenko E.V.</b> The role of chronic obstructive pulmonary disease in the development of polymorbidity pathology    | <b>13</b> |

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## CLINICAL MEDICINE

|                                                                                                                                                      |           |                                                                                                                                                                                                                    |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Магомедов М.М., Магомедбеков Р.Э.</b> Матриксная металлопротеиназа-9 как биомаркер прогнозирования мужской фертильности                           | <b>19</b> | <b>Magomedov M.M., Magomedbekov R.E.</b> Matrix metalloproteinase-9 as a biomarker predicting male fertility                                                                                                       | <b>19</b> |
| <b>Ефремова О.А., Головин А.И., Ходыкина Ю.Е.</b> Особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом | <b>24</b> | <b>Efremova Olga Alekseevna, Golovin Andrey Ivanovich, Khodykina Julia Evgenyevna</b> Peculiarities of calcium and phosphorus metabolism of the patients undergoing medical treatment with programmed hemodialysis | <b>24</b> |

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

## BIOMEDICAL SCIENCES

|                                                                                                                            |           |                                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Фоминых Т.А., Дьяченко А.П., Виноградов А.А.</b> Морфология венозных притоков крупных синусов твердой мозговой оболочки | <b>30</b> | <b>Fominykh T.A., D'yachenko A.P., Vinogradov A.A.</b> Morphology of the venous tributaries of large dural sinuses | <b>30</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

## PHARMACEUTICAL SCIENCES

|                                                                                                                                                                                                         |           |                                                                                                                                                                                                              |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Жилякова Е.Т., Цветкова З.Е., Кузьмичева О.А., Васильев Г.В.</b> Обоснование и разработка состава гранулированной лекарственной формы для профилактики атеросклероза и неалкогольного стеатогепатоза | <b>37</b> | <b>Zhilyakova E.T., Tsvetkova Z.E., Kuzmicheva O.A.I., Vasilyev G.V.</b> Justification and development of the granulated dosage form for the prevention of atherosclerosis and non-alcoholic steatohepatosis | <b>37</b> |
| <b>Писарев Д.И., Новиков О.О., Бочарникова М.А., Васильева Ю.Г., Мalyutina А.Ю.</b> Разработка методики определения содержания сквалена в некоторых растительных жирных маслах                          | <b>43</b> | <b>Pisarev D.I., Novikov O.O., Bocharnikova M., Vasilyeva Yu.G., Malyutina A.Y.</b> Development of techniques for quantification of squalene in certain vegetable fatty oils                                 | <b>43</b> |
| <b>Бондарев А.В., Жилякова Е.Т., Новиков О.О., Мalyutina А.Ю.</b> Разработка технологии получения и стандартизация монтмориллонитовой глины для применения <i>per os</i>                                | <b>54</b> | <b>Bondarev A.V., Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Malyutina A.S.</b> The development of technology for production and standardization of montmorillonite clay for <i>per os</i> use                           | <b>54</b> |
| <b>Мalyutina А.Ю., Шестопалова Н.Н., Новиков О.О., Писарев Д.И., Казакова В.С., Цветкова З.Е.</b> Фитохимическое изучение <i>TRIFOLIUM ALPESTRE</i> L.                                                  | <b>66</b> | <b>Malyutina A.Yu., Shestopalova N.N., Novikov O.O., Pisarev D.I., Kazakova V.S., Tsvetkova Z.E.</b> Pphytochemical study of <i>TRIFOLIUM ALPESTRE</i> L.                                                    | <b>66</b> |

|                                                                                                                                                                                                     |            |                                                                                                                                                                                                              |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Казакова В.С., Новиков О.О., Фадеева Д.А., Шестопалова Н.Н., Мalyutina А.Ю., Иванова Л.Л., Иванова В.Э.</b> Определение количественного состава полисахаридных соединений растений рода медуница | <b>73</b>  | <b>Kazakova V.S., Novikov O.O., Fadeeva D.A., Shestopalova N.N., Malyutina A.Yu., Ivanova L.L., Ivanova V.E.</b> Determining the number of polysaccharide compounds in plants of the <i>GENUS PULMONARIA</i> | <b>73</b>  |
| <b>Жилякова Е.Т., Баскакова А.В., Новиков О.О., Новикова М.Ю.</b> Анализ рынка фармацевтических препаратов для лечения вирусных конъюнктивитов                                                      | <b>78</b>  | <b>Zhilyakova E.T., Baskakova A.V., Novikov O.O., Novikova M.Yu.</b> Research of pharmaceutical products market for the treatment of viral conjunctivites                                                    | <b>78</b>  |
| <b>Новиков О.О., Писарев Д.И., Жилякова Е.Т., Мalyutina А.Ю., Новикова М.Ю., Васильев Г.В.</b> К вопросу расширения возможностей аналитического оборудования                                        | <b>84</b>  | <b>Novikov O.O., Pisarev D.I., Zhilyakova E.T., Malyutina A.Yu., Novikova M.Yu., Vasilyev G.V.</b> The problem of empowering the analytical equipment                                                        | <b>84</b>  |
| <b>Белоусова О.В., Белоусов Е.А., Иващенко А.О.</b> Биологически активные добавки как перспективное направление развития фармацевтического рынка                                                    | <b>89</b>  | <b>Belousova O.V., Belousov Ye.A., Ivaschenkova A.O.</b> Biologically active supplements as a perspective direction of development of the pharmaceutical market                                              | <b>89</b>  |
| <b>Жилякова Е.Т., Агарина А.В., Новикова М.Ю., Иванова Л.Л.</b> Применение различных загустителей-пролонгаторов марок коллидона в фармацевтической технологии                                       | <b>95</b>  | <b>Zhilyakova E.T., Agarina A.V., Novikova M.Yu., Ivanova L.L.</b> Application of different thickener-prolongators of the kollidon grades in the pharmaceutical technology                                   | <b>95</b>  |
| <b>Бондарев А.В., Жилякова Е.Т., Новиков О.О., Мalyutina А.Ю.</b> Разработка состава и технологии гранул с адсорбционным действием                                                                  | <b>101</b> | <b>Bondarev A.V., Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Malyutina A.S.</b> Development of the composition and technology of granules with the adsorption action                                                     | <b>101</b> |
| <b>Жилякова Е.Т., Баскакова А.В., Васильев Г.В.</b> Изучение биофармацевтических свойств нановолокон для лечения вирусных конъюнктивитов                                                            | <b>108</b> | <b>Zhilyakova E.T., Baskakova A.V., Vasiliev G.V.</b> The study of biopharmaceutical properties of nanofibers for the treatment of viral conjunctivites                                                      | <b>108</b> |



**ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ  
REVIEW**

УДК 616.632, 616.633

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-4-12

**Куликовский В.Ф.<sup>1,2</sup>**  
**Шкодкин С.В.<sup>1,2</sup>**  
**Батищев С.А.<sup>1</sup>**  
**Невский А.А.<sup>2</sup>**  
**Фиронов С.А.<sup>3</sup>**  
**Золотухин Д.А.<sup>4</sup>**  
**Челпан В.Ф.<sup>5</sup>****СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЭПИДЕМИОЛОГИИ  
И ПАТОГЕНЕЗЕ УРОЛИТИАЗА**<sup>1)</sup> ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,  
ул. Некрасова, д. 8/9, г. Белгород, 308007, Россия<sup>2)</sup> ФГАОУВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»  
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия<sup>3)</sup> ФГКУ «1602 военный клинический госпиталь» МО РФ  
ул. Дачная, д. 10, г. Ростов-на-Дону, 344000, Россия<sup>4)</sup> МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи, г. Ростова-на-Дону»  
ул. Бодрая, д. 88/35, Ростов-на-Дону, 344068, Россия<sup>5)</sup> Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца  
бул. Тараса Шевченка, д. 13/7, Киев, 02000, Украина, E-mail: Nevskiy\_101@mail.ru**Аннотация**

Мочекаменная болезнь занимает второе место в структуре урологической заболеваемости, уступая позицию только инфекционно-воспалительной патологии органов мочевой системы. По состоянию на 2010 год распространённость мочекаменной болезни (МКБ) в США составляет примерно 14%, в России – 5,7%, в Испании – 5,6%, в Бразилии – 5%, в Тайвани – 7,4%, в Турции – 14,8%, а в странах аравийского полуострова (Саудовская Аравия и Объединенные Арабские Эмираты) распространённость уролитиаза достигает >20%. При этом, заболеваемость этой патологией с каждым годом стремительно увеличивается, не смотря на достижения медицины. Этому могут способствовать такие факторы риска, как: урбанизация населения, гиподинамия, частые стрессовые ситуации, погрешности в питании, ухудшение состояния окружающей среды. Таким образом, мочекаменная болезнь является одной из наиболее важных и экономически значимых проблем не только в урологии, но и смежных отраслях медицины, поскольку требует мультидисциплинарного подхода к диагностике, лечению и профилактике. А четкое понимание факторов риска уролитиаза и вероятного механизма литогенеза позволит исследователям и практикующим врачам более осмысленно подходить к лечению и профилактике данной патологии.

**Ключевые слова:** уролитиаз; эпидемиология; структура камня; патогенез.

**Kulikovskiy V.F.<sup>1,2</sup>**  
**Shkodkin S.V.<sup>1,2</sup>**  
**Batishchev S.A.<sup>1</sup>**  
**Nevskiy A.A.<sup>2</sup>**  
**Fironov S.A.<sup>3</sup>**  
**Zolotukhin D.A.<sup>4</sup>**  
**Chelpan V.F.<sup>5</sup>****MODERN RESEARCH AND THINKING ABOUT THE EPIDEMIOLOGY  
AND PATHOGENESIS OF UROLITHIASIS**<sup>1)</sup> Saint Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, 8/9 Nekrasov St., Belgorod, 308007, Russia<sup>2)</sup> Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia<sup>3)</sup> 1602 Military Clinical Hospital, 10 Dacha Street, Rostov-on-Don, 344000, Russia

<sup>4)</sup> City Emergency Hospital in Rostov-on-Don, 88/35 Bodraya St., Rostov-on-Don, 344068, Russia

<sup>5)</sup> National Medical University named after A.A. Bogomolets, 13/7 Taras Shevchenko Blvd., Kiev, 02000, Ukraine  
E-mail: Nevskiy\_101@mail.ru

### Abstract

Urolithiasis ranks second in the urologic incidence, being preceded only by infectious and inflammatory diseases of the urinary system. In 2010, the prevalence of urolithiasis in the US was approximately 14%, in Russia - 5.7%, in Spain - 5.6%, in Brazil - 5%, in Taiwan - 7.4%, in Turkey - 14.8%, and in the countries of the Arabian Peninsula (Saudi Arabia and the United Arab Emirates) the prevalence of urolithiasis reached more than 20%. At the same time the incidence of this disease is growing rapidly every year, in spite of the progress in medical science. This may be explained by the risk factors such as urbanization, lack of exercise, frequent stressful situations, errors in dietary habits, and environmental degradation.

Thus, urolithiasis is one of the most important and economically significant problems not only in urology but also in related fields of medicine, because it requires a multidisciplinary approach to diagnosis, treatment and prevention. A clear understanding of the risk factors of urolithiasis and possible lithogenesis mechanism will allow researchers and clinicians to have a more sensible approach to the treatment and prevention of this disease.

**Keywords:** urolithiasis; epidemiology; stone composition; pathogenesis.

**Введение.** Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из наиболее широко распространенных урологических заболеваний, занимая второе место в мире после воспалительных неспецифических заболеваний почек и мочевых путей. Распространенность МКБ в популяции составляет не менее 3 % трудоспособного населения в возрасте от 20 до 40 лет, а к возрасту 70 лет определяется приблизительно у каждого 8 жителя нашей планеты [34]. Камни мочевыделительной системы занимают ведущие позиции среди показаний для госпитализации в стационары хирургического профиля. Больные мочекаменной болезнью составляют примерно 30-40% среди пациентов урологических стационаров. Если профилактические мероприятия не проводятся, то рецидив камнеобразования в течение 3 лет отмечается практически у трети пациентов.

Все перечисленные выше факторы приводят к огромным материальным затратам на лечение уролитиаза, и обуславливает необходимость четкого учета больных МКБ с целью изучения процесса камнеобразования и создания возможных эффективных средств профилактики и лечения уролитиаза.

**Материалы и методы.** Мы провели литературный обзор научных трудов за последние 20 лет, используя ресурсы поисковых систем PubMed и eLIBRARY, по вышеуказанным ключевым словам. Для данного метаанализа мы использовали статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базу по

наиболее современным вопросам, касающимся эпидемиологии, этиологии и патогенезе уролитиаза.

**Цель работы:** обобщить имеющиеся литературные данные о распространённости, причинах и патогенезе уролитиаза.

**Основная часть.** Мочекаменная болезнь (МКБ) – комплекс энзимопатий, приводящий к нарушениям обмена литогенных веществ, изменению физико-химических и биологических свойств мочи с последующим кристалло- и камнеобразованием. Под термином «Уролитиаз» подразумевают все виды камнеобразования, включая первичное – микролиты сосочков почки (бляшки Рэндела) и кальциноз Карра, и вторичное – вследствие перенесенного воспаления, уростаза, имплантации различных предметов и материалов, и коралловидный нефролитиаз. В зависимости от локализации конкрементов в научной литературе часто употребляют термины «нефролитиаз», «уретеролитиаз» и «цистолитиаз».

Согласно данным European Association of Urology (EAU) [28], результатов работ отечественных ученых (А.В. Хасигов) [19] и наших собственных наблюдений все конкременты мочевыделительной системы принято классифицировать согласно их химического состава, основополагающего минерала, природы возникновения и плотности в единицах Хаунсфилда (HU). Мы попытались систематизировать в одной таблице различные по химическому составу типы конкрементов.



Таблица

**Сводная характеристика конкрементов мочевыделительной системы**

Table

**Summary characteristics of urinary tract stones**

| Химический состав:                             | Основной минерал:                  | Природа возникновения: | КТ-плотность: |
|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------|---------------|
| Моногидрат оксалата кальция                    | вивеллит                           | не инфекционная        | >1000 HU      |
| Дигидрат оксалата кальция                      | ведделлит                          | не инфекционная        | >1000 HU      |
| Двухводный кислый фосфат кальция               | брушит                             | не инфекционная        | >1000 HU      |
| Фосфат (карбонат) кальция основной             | гидроксил-<br>(карбонат)<br>апатит | инфекционная           | 600-1000 HU   |
| Трёхкальциевый Фосфат                          | витлокрит                          | инфекционная           | 600-1000 HU   |
| Фосфат магния-амония<br>(кислый фосфат магния) | струвит (ньюберит)                 | инфекционная           | 600-1000 HU   |
| Урат аммония                                   | биурат аммония                     | инфекционная           | <600 HU       |
| Дигидрат мочевой кислоты                       | урицит                             | не инфекционная        | <600 HU       |
| Цистин                                         | Цистина сульфат                    | генетическая           | 600-1000 HU   |
| Ксантин                                        | -                                  | генетическая           | <600 HU       |
| 2,8-дигидроксиадин                             | -                                  | генетическая           | <600 HU       |

Необходимо отметить, что в России 13,1% случаев выявлены инфекционные (струвит, апатит, витлокрит), в 64,6% - кальций оксалатные (вивеллит - 51,5%, ведделлит – 13,1%) и в 21,7% - состоящие из мочевой кислоты конкременты. Метаанализ химической структуры конкрементов мочевыделительной системы у жителей Австралии за последние 30 лет показал, что достоверно уменьшилась в популяции только доля струвитных камней (14% в 1970-х годах, 12% в 1980-х и 7% в 2011 году), при этом доля конкрементов других формаций осталась практически неизменной. Оксалат кальция является доминирующим типом конкрементов (68% в 1970-х и 1980-х годах, 64% в 2011 году), следующую ступень занимают конкременты мочевой кислоты (16% в 1970-е годы, 17% в 1980-е годы, 16% в 2011 году) [18]. Исследования, проведенные в Японии, показали, что самой частой формацией мочевых камней являются оксалат кальция / фосфата кальция, их доля в общей популяции увеличилась от 83,7% в 1965 году до 92% в 2005 г. В то время как частота струвитных конкрементов уменьшилась, у мужчин с 7,5% в 1965 г. до 1,4% в 2005 году, у женщин с 23,3% в 1965 г. до 5,1% в 2005 году. При этом доля мочекислых конкрементов оставалась практически неизменной 4,6% в 1965 г. и 5,5% в 2005 г. [32, 37, 31]. Подобная ситуация и в Испании: оксалата кальция / фосфата кальция – преобладающий тип конкрементов (71,9% в 1979 г., 76,5% в 1987 году, и 81,2% в 1998 году) и тенденция к снижению

струвитных конкрементов (12,5% в 1979 г., 9,8% в 1987 году и 6,7% в 1998 году) [9]. В Германии доля кальцийсодержащих конкрементов за период с 1977 по 2006 год увеличилась с 82% до 86% у мужчин и с 79% до 84% у женщин, соответственно [9]. Определяющаяся, в последнее время, тенденция к увеличению доли урицитов и уменьшению струвитов, в общей популяции, может быть объяснена урбанизацией, улучшением качества жизни, потреблением большого количества белковой пищи (>2 гр/кг массы тела), малоподвижным образом жизни, с одной стороны, и улучшением антибактериальной терапии инфекций урогенитального тракта, с другой [22].

Этиология и патогенез уролитиаза связаны со сложными физико-химическими процессами как врожденного, так и приобретенного характера, происходящими не только в мочевой системе, но и в организме в целом. Условно все факторы риска камнеобразования можно разделить на эндогенные и экзогенные.

К экзогенным фактором принято причислять:

- Пищевой рацион (потребление большого количества легкоусваиваемых углеводов и липидов);
- Водная нагрузка (прием менее 1 л/с);
- Двигательный режим (гиподинамия);
- Климатическая зона проживания (жаркий климат),
- Прием химических веществ (диуретики, препараты Са, алкоголь).

К эндогенным факторам относят:

- Анатомические нарушения мочевых путей, приводящие к уростазу;
- Генетическая предрасположенность (первичный гиперпаратиреоз, состояние инсулинорезистентности, подагра)
- Изолированные идиопатические или алиментарные дисметаболические состояния (регистрируемые лабораторно в виде гиперкальциемии/урии, гиперфосфатемии/урии, гиперурикоземии/урии, гипомагниемии/урии, гипероксалурии, гиперцистинурии, гипокитратурии)
- Приобретенные метаболические нарушения (метаболический синдром, возрастной андрогенный дефицит, атеросклероз, гипертензивная болезнь)

Также интересно исследование М.М. Газымова (1985) в котором изучено распределение частот генов ABO у 1133 больных уролитиазом. Автор отмечает, что заболевание достоверно чаще встречается у лиц с O (I) группой крови и реже у лиц с B (III) и AB (IV) группами. Процент резус-отрицательных лиц среди больных уролитиазом достоверно выше, чем у здоровых. Тем не менее, в большинстве отдельных клинических случаев не удается точно установить причинный фактор нефролитиаза [4, 6].

Что касается механизма литогенеза, то этот вопрос, до сих пор остается открытым. Многие годы, ученые всего мира пытаются раскрыть механизм камнеобразования, понять каждый этап этого многогранного процесса. Однако, невзирая на развитие технологий в медицине и науке в целом, в патогенезе уролитиаза имеется ещё много «темных пятен». Необходимо отметить, что все-таки понимание отдельных элементов патогенеза МКБ достаточно изучены и имеют внушительную доказательную базу, что придает сил молодым ученым в поиске истинных механизмов камнеобразования, и создания средств эффективной профилактики.

Учитывая то, что конкременты имеют различный химический состав, логично предполагать о разности и механизмов литогенеза, это особо актуально для конкрементов с генетической природой

возникновения. Однако, существует ряд общих закономерностей применимых для формирования камней любой формации. Так например, в процессе литогенеза выделяют определенные стадии: нуклеация (зарождение ядра кристалла) кристаллизация (рост кристалла) агрегация (соединение с другими кристаллами адгезия (прикрепление к уротелию или любой внутривисочечной структуре клиническая манифестация (дальнейший рост до клинически значимого камня) [25, 14].

Кристаллы, как правило, образуются либо в почечных канальцах, либо межклеточной жидкости, которая перенасыщена этими веществами, что, в свою очередь, может быть следствием повышенной канальцевой экскреции, снижением объема мочи, изменением в рН мочи, или сочетанием этих факторов. Весь этот процесс контролируется балансом промоуторов и ингибиторов литогенеза. К промоутерам литогенеза относят: повышенная экскреция веществ, концентрирование мочи. К ингибиторам относят: цитрат (снижает агрегацию и адгезию Оксалат-Са за счет связывания ионов Са  $2^{+}$ ); пирофосфат (снижает агрегацию Фосфат- и Оксалат-Са, но не влияет на адгезию; Фитат (мио-инозитгексафосфорная кислота) [20].

Вопрос кислотности мочи, как фактора риска развития и прогрессии литогенеза неоднозначен, так как этот показатель играет диаметрально противоположную роль в генезе конкрементов той или иной природы. К примеру, известно, что урат амония, и большинство фосфатов имеют хорошую растворимость в кислой среде, поэтому кристаллизуются и выпадают в осадок при рН мочи более 7,5. Что касается конкрементов мочевой кислоты и конкрементов белкового происхождения, например, цистеиновые камни, как наиболее часто встречаемый представитель из этой формации камней, то их растворимость достигает максимума при рН мочи более 8,0. Оксалаты, как правило, плохо растворимы независимо от кислотности мочи. Эта взаимосвязь относительной кислотности мочи и растворимости конкрементов в зависимости от их состава наглядно представлена на рисунке [16, 17].

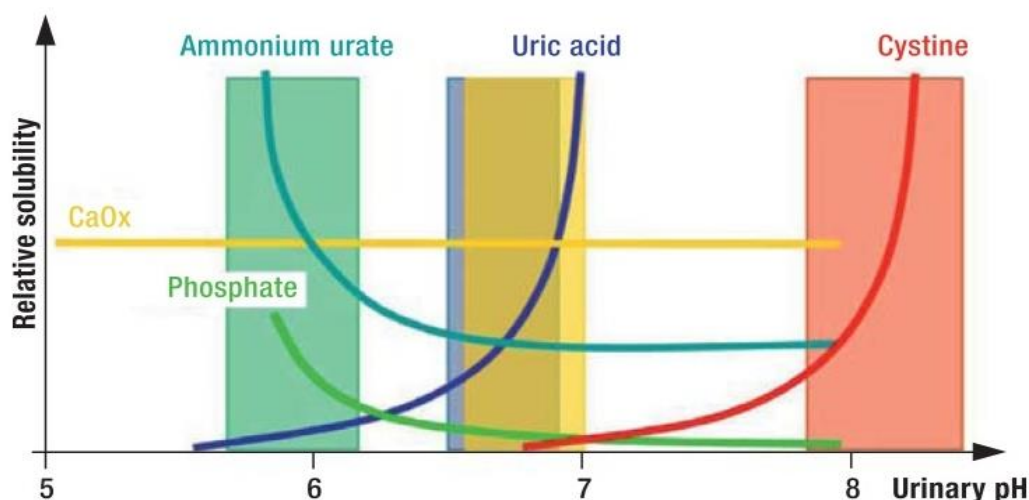


Рис. Распределение растворимости солей в зависимости от pH мочи  
Fig. Distribution salt solubility according to the pH of urine

Таким образом, неоднородность растворимости веществ в различных по кислотности средах, создает сложности в метафилактике мочекаменной болезни в популяции и требует индивидуального подхода к каждому пациенту.

Существует мнение, что даже при перенасыщении мочи солями конкременты могут не образовываться, и для камнеобразования необходим связующий компонент, которым служит органическая субстанция [31]. Такой органической матрицей конкрементов могут быть коллоидные тельца диаметром 10-15 микрон, встречающиеся в просветах канальцев и лимфатических капиллярах стромы. В составе коллоидных телец обнаружены гликозаминогликаны и гликопротеины, мукопротеины и плазменные белки различного молекулярного веса. Чаше всего удается обнаружить уромукоид, гликопротеины (белок Тамма-Хорсфалла) и иммуноглобулины IgG и IgA [2]. Однако, в последние годы в эксперименте *in vitro* установлена роль белка Тамма-Хорсфалла в развитии оксалатного литиаза, как ингибитора кристаллизации, агрегации и адгезии фосфата-Са. Таким образом белковые структуры, вероятно, в различных условиях могут проявлять себя как промоутеры, так и как ингибиторы литогенеза [11].

Некоторые ученые при исследовании химического состава камней установили, что их формирование может начаться и на неорганической основе, приводя в пример субэпителиальные отложения минеральных веществ в виде бляшек Рэндела и кальциноза Карра. Эти исследования находят подтверждение в работах авторов, которые более 25 лет ведут

дискуссии с научным миром о роли нанобактерий в развитии уролитиаза.

Термин нанобактерии впервые ввёл геолог Техасского университета – Роберт Фолк, который в 1990 году обнаружил их при электронной микроскопии пород одного из термальных источников. Свой термин Фолк аргументировал чрезвычайно малыми размерами выявленных организмов, которые колеблются от 20 до 200 нм. Однако наибольший вклад в изучение природы нанобактерий привнес финский ученый Олави Каяндера. В 1998 году была опубликована его работа в журнале докладов Американской академии наук (PNAS), в которой было заявлено об обнаружении в сыворотке крови человека частиц наноразмеров (от 20 до 500 нанометров в диаметре), имеющих форму микробных клеток. Это сообщение вызвало очень большой интерес не только среди работников здравоохранения, но и во всем научном мире. В последующем шквале публикаций нанобактерии были выявлены практически повсеместно – как в живых, так и в неживых объектах. Каяндер считает, что нанобактерии – внутриклеточные минерализованные микроорганизмы, которые определяются во всех системах человеческого тела, примерно в 70-80 % человеческой популяции. Данные микроорганизмы посредством феномена «биоминерализации» провоцируют развитие так называемых «болезней обызвествления». К данной категории болезней относятся многие «болезни цивилизаций», такие как: атеросклероз, коронаросклероз, церебросклероз и уролитиаз [12].

Таким образом, становится очевидным тот факт, даже на современном этапе развития



медицины причины и механизмы возникновения уролитиаза продолжают оставаться недостаточно изученными. Многочисленные теории объясняют лишь отдельные звенья в большой цепи факторов, приводящих к уролитиазу, а изучение процесса камнеобразования до сих пор представляет большие трудности. Это объясняется тем, что не установлено, действуют ли многие из факторов в отдельности или совместно в различных комбинациях. Предполагается, что некоторые из них являются постоянными, а другие могут стать толчком к камнеобразованию и перестать существовать. Не установлено также, подчиняется ли образование различных видов камней одним и тем же закономерностям [23, 3].

Распространенность мочекаменной болезни сильно варьирует в зависимости от региона проживания и климатических условий, например, в США составляет примерно 14%, в Канаде – 12 %, в Испании – 5,6%, в Италии – 4,1% [27, 26, 17], в Великобритании – 11,2%, в Бразилии – 5%, в Индии и Китае – 4%, в Тайвани – 7,4% [10], в Японии – 11%, в Турции – 14,8%, в Саудовская Аравии, Кувейте и ОАЭ – 20% и более [29, 21].

Невзирая на значительный разброс заболеваемости в разных странах, есть одна общая для всех континентов черта – постоянный прирост заболеваемости МКБ в популяции. Как правило, этот прирост пропорционален уровню жизни в стране, а именно скорости улучшения качества жизни населения. Таким образом, наивысший прирост заболеваемости уролитиазом приходится на развитые страны с высоким качеством жизни и стремительным ростом экономики. Ранее для Японии не была свойственна высокая распространённость МКБ. Однако, учитывая один из самых высоких в мире темпов развития экономики данной страны, можем наблюдать следующие последствия.

За период с 1965 по 2005 заболеваемость МКБ удвоилась, и составила с 81 на 100 000 населения до 165 на 100 000 населения, соответственно. Заболеваемость МКБ в Японии одна из самых высоких в азиатском регионе и составляет 15,3% у мужчин и 6,8% у женщин [36]. При этом в масштабном исследовании М.Н. Gault показано, что вероятность рецидива камней мочевыделительной системы в течение 20 лет составляет 75-80% [15]. В США заболеваемость МКБ также стремительно увеличивается с 5% в 1994 году до 14 в 2010 году. Интересно также, что гендерный коэффициент мужчин и женщин в 1994 году в среднем составлял 1.5, а в 2010 году он равняется 1.8. При том что он значительно разнится в зависимости от возрастной

группы, так в возрасте 20-29 лет мужчин и женщин 1:1, а в возрасте 60-69 уже 2,1:1 [30]. В Великобритании пик заболеваемости приходится на возрастную группу 40-59 лет, гендерное соотношение мужчин и женщин 2,4:1. В Италии пик заболеваемости совпадает с таковым в Великобритании, однако, соотношение 1,2:1. В Германии пик заболеваемости приходится на 50-65 лет, и соотношение мужчин и женщин 1,4:1. В Южной Корее наивысший уровень заболеваемости встречается в 60-69 лет, соотношение 1,8:1 [33, 24].

Географическую неравномерность распространения уролитиаза различные авторы объясняют по-разному. С.Я. Аршба и Н.П. Изашвили (1977), а также Цинцадзе (1981) связывает географическую неравномерность уролитиаза с неравномерностью содержания молибдена в зеленой массе растений, используемых для приема в пищу. А.М. Погосян (1982) объясняет повышенное камнеобразование недостатком в окружающей среде кремния, который, обладая свойствами защитных коллоидов, удерживает кристаллоиды в растворенном состоянии. Что касается этнического распределения, то М. Modlin (1980) установил более редкую заболеваемость уролитиазом негроидной расы ЮАР по сравнению с европейцами. Наблюдения W.C. Thomas (1975) показали, что карбонатные конкременты образуются у представителей негроидной расы реже, чем у европеоидной. Связано это, по их мнению, с более благоприятным соотношением кальция/магний мочи, а также употреблением в пищу муки грубого помола у негроидной расы.

Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации за период с 1990 по 2014 года количество больных с впервые зарегистрированными заболеваниями мочеполовой системы увеличилось в 2,5 раза, и составило 2897 (19,6 на 100 тыс) в 1990 г., и 7164 (50,2 на 100 тыс) тыс. человек в 2014 г. При этом количество больных мочекаменной болезнью увеличилось в 3,47 раза, и составило 623 (52,9 на 100 тыс) и 2165 (183,7 на 100 тыс) тыс. человек в 1990 и 2014 годах, соответственно. В среднем по России среди урологических больных доля МКБ составляет 35% [1]. Заболеваемость МКБ в Белгородской области за 2014-2009гг. составила 152,4 (±24,7) на 100 тыс. населения, занимая при этом 39-ое (±17,5) место среди 88 субъектов РФ и 8-ое (±2,0) место среди 17 областей Центрального федерального округа [5]. Распространённость уролитиаза гендерно детерминирована, и в

детском возрасте соотношение мужского и женского пола 1:1, во взрослом возрасте, по мнению разных авторов от 1,2:1 до 3:1. При этом коралловидный нефролитиаз составляет 1:2,3 [35]. Интересным остается тот факт, что колебание гендерного соотношения заболеваемости МКБ по России на протяжении четверть века, оказалось совсем незначительным и составило 2,1:1 ( $\pm 0,2$ ).

**Заключение.** В настоящее время сложность патогенетических механизмов развития МКБ, проблемы определения условий, при которых возможен литогенез и частый рецидив конкрементов, выбор метода лечения, возможности прогнозирования течения мочекаменной болезни, оценка качества жизни пациента после оперативного лечения по-прежнему являются актуальными вопросами современной урологии. Это также подтверждает постоянный рост заболеваемости МКБ (в 3,5 раза за 24 года) в Российской Федерации и в общемировой популяции, в целом.

Эта неопределенность должна побуждать докторов всех специальностей прибегнуть к комплексному оцениванию метаболического статуса пациента, с рутинным определением химического состава камня у каждого конкретного пациента. Только комплексный подход к диагностике мочекаменной болезни поможет в разгадке сложных механизмов литогенеза и позволит ученым и практикующим врачам использовать эти данные с целью создания эффективных средств метафилактики уролитиаза.

## Список литературы

1. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Ольшанская Е.В. Парентеральная литолитическая терапия уратного уролитиаза // Урология (приложение). 2008. №4. 5с.
2. Аль-Шукри С.Х., Голощапов Е.Т., Эмануэль Ю.В., Горбачев М. И. Новые патогенетические подходы в понимании механизмов литогенеза при билатеральном рецидивирующем нефролитиаза // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. Т. 1. № 4. С. 66-75.
3. Аляев Ю.Г., Кузьмичева Г.М., Колесникова М.О. Клиническое значение физико-химического исследования состава мочевых камней и мочи // Урология. 2009. №1. С. 8-11.
4. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.С. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения. – М.; Тверь: «Триада», 2006. 236 с.
5. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации за 2009-2014 год. – М.:ГЭОТАР-МЕД, 2001-2014. 48 с.
6. Комяков Б.К., Акимов А.Н., Новиков А.И. Коралловидный нефролитиаз // Terra Medica. 2013. № 2. С. 53.
7. Павлов В. Н., Алексеев А.В., Гитиятуллина Р.С., Ишемгулов Р.Р., Мустафин А.Т. Состояние водно-электролитного и азотистого обмена у пациентов с мочекаменной болезнью после дистанционной нефролитотрипсии // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Том 6. №2. С. 116-119.
8. Хасигов А.В. Эффективность перкутанной нефролитотомии в связи с особенностями патогенеза, профилактики коралловидного нефролитиаза в эндемических зонах Юга России: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2014.- 36 с
9. Arias Fúnez F., García Cuerpo E., Lovaco Castellanos F., Escudero Barrilero A., Avila Padilla S. Epidemiology of urinary lithiasis in our Unit. Clinical course in time and predictive factors. Arch Esp Urol. 2000. 53. Pp. 343-7.
10. Bae S.R., Seong J.M., Kim L.Y. The epidemiology of renoureteral stone disease in Koreans: a nationwide population-based study. Urolithiasis. 2014. 42. Pp. 109-14.
11. Basiri A., Shakhssalim N., Khoshdel A.R., Ghahestani S.M., Basiri H. The demographic profile of urolithiasis in Iran: a nationwide epidemiologic study. Int Urol Nephrol. 2010. 42. Pp. 119-26.
12. Basiri A., Shakhssalim N., Khoshdel A.R. Familial relations and recurrence pattern in nephrolithiasis: new words about old subjects. Urol J 2010. 7(2). Pp. 81-87.
13. Calcium oxalate monohydrate aggregation induced by aggregation of desialylated Tamm-Horsfall protein./Viswanathan P., Rimer J.D., Kolbach A.M., Ward MD, Kleinman J.G., Wesson J.A./Urol Res. 2011. 39(4). Pp. 269-82.
14. Fisang C., Anding R., Müller S.C., Latz S., Laube N. Urolithiasis--an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. Dtsch Arztebl Int. 2015. 112. Pp. 83-91.
15. Gault M.H., Chafe L. Relationship of frequency, age, sex, stone weight and composition in 15 624 stones: comparison of results for 1980 to 1983 and 1995 to 1998. J Urol. 2000. 164. Pp. 302-7.
16. Guidelines on Urolithiasis: Eur Urol / C. Türk, T. Knoll, Petrik A., Sarica K., Skolarikos A., Straub M., Seitz C. 2014. Pp. 71p.
17. Hesse A., Brändle E., Wilbert D., Köhrmann K.-U., Alken P. Study on the prevalence and incidence of Urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. Eur Urol. 2003. 44. Pp. 70913.
18. Lee M.C., Bariol S.V. Changes in upper urinary tract stone composition in Australia over the past 30 years. BJU Int. 2013. 112 (Suppl 2). Pp. 65-68.
19. Miñón Cifuentes, Pourmand G. Mineral composition of 103 stones from Iran. Br J Urol. 1983. 55. Pp. 465-473.
20. Phytate acts as an inhibitor in formation of renal calculi. Grases, Isern, Sanchis P., Perello J., Torres J.J., Costa-Bauza A. Front Biosci. 2007. 12. Pp. 2580-7.

21. Pourmand G, Pourmand B. Epidemiology of Stone Disease in Iran. In: Urolithiasis. London: Springer-Verlag; 2012. Pp. 85-7.

22. Prezioso D., Illiano E., Piccinocchi G., et al. Urolithiasis in Italy: an epidemiological study. Arch Ital Urol Androl. 2014. 86. Pp. 99-102.

23. Riley, M.J., Kim H.J., Averch T.D., Kim H. Applying theoretical chemistry to the study of calcium oxalate nephrolithiasis. J of Endourology (Supl.). 2012. Vol. 26. Pp. A. 2-3.

24. Robertson W.G.. Stone formation in the Middle Eastern Gulf States: A review. Arab J Urol. 2012.10. Pp. 265-72.

25. Romero V., Akpinar H., Assimos D.G. Kidney calculi: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. Rev Urol. 2010 .12. Pp. e86-96.

26. Sánchez-Martin F.M., Millán Rodríguez F., Esquina Fernández S. Incidencia y prevalencia de la urolithiasis en Espana: revision de los datos originales disponibles hasta la actualidad. Actas Urol Esp. 2007. 31. Pp. 511-20.

27. Scales C.D. Jr, Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S. Prevalence of kidney calculi in the United States. Urologic Diseases in America Project. Eur Urol. 2012. 62. Pp. 160-5.

28. Sorensen M.D., Chi T., Shara N.M., Wang H., Hsi R.S., Orchard T. Activity, energy intake, obesity, and the risk of incident kidney stones in postmenopausal women: a report from the Women's Health Initiative. J Am Soc Nephrol. 2014. 25. Pp. 362-369.

29. Sreenevasan G. Urinary stones in Malaysia- its incidence and management. Med J Malaysia. 1990. 45. Pp. 92-112.

30. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney calculi in the United States: 1976–1994. Kidney Int. 2003. 63. Pp. 1817-23.

31. Sun B., Shi J., Dong H. Epidemiological investigation of urolithiasis in Congjiang county in Guizhou. Guizhou Yi Yao. 1989.13. Pp. 231-2.

32. Taylor E., Stampfer M., Curhan G. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. JAMA 2005. 293. Pp. 455–62.

33. Turney B.W., Reynard J.M., Noble J.G., Keoghane S.R. Trends in urological stone disease BJU Int. 2012. 109. Pp. 1082-7.

34. Walsh G. et al. Campbell's operative urology.- 7 th Ed., 1998.V.5. Pp. 562-600.

35. World Population Prospects: The 2012 Revision. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. 2013

36. Yasui T., Iguchi M., Suzuki S., Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. Urology.2008.71. Pp. 209-13.

37. Zeng Q., He Y. Age-specific prevalence of kidney calculi in Chinese urban inhabitants. Urolithiasis. 2013. 41. Pp. 91-93.

## Reference

1. Avdoshin V.P., Andryukhin M.I., Ol'shanskaya E.V. Parenteral therapy litholytic urate urolithiasis. Urology (annex). 2008. №4. 5p.

2. Al-Shukri S.H., Goloshchapov E.T., Emanuel V. Gorbachev M.I. New pathogenetic approaches to understanding the litho genesis mechanisms in bilateral recurrent nefrolitia se. Bulletin of Medical Internet conferences. 2011. Vol. 1. № 4. Pp. 66-75.

3. Alyaev Y.G., Kuzmicheva G.M., Kolesnikov M.O. Clinical significance of physical and chemical analysis of the composition of urinary stones and urinary. Urology. 2009. №1. Pp. 8-11.

4. Alyaev Y.G., Rudenko V., Gazim M.S. Kidney stones. Current problems in the diagnosis and choice of treatment - M. - Tver «Triad», 2006. 236p.

5. State report on the health condition of the population of the Russian Federation for the 2009-2014 year. - M.: GEOTAR-MED, 2001-2014. 48 p.

6. Komyakov B.K., Akimov A.N., Novikov A.I. Staghorn nephrolithiasis. Terra Medica. 2013. № 2. P. 53.

7. Pavlov V.N., Alekseev A.V., Gitiyatullina R.S., Ishemgulov R.R., Mustafin A.T. Condition of water and electrolyte and nitrogen metabolism in patients with urolithiasis after distant nephrolithotripsy. Medical Bulletin Bashkortostan. 2011. Vol. 6, №2. Pp. 116-119.

8. Hasigov A.V. The effectiveness of percutaneous nephrolithotomy in connection with the peculiarities of the pathogenesis, prevention of staghorn nephrolithiasis in endemic areas of South Russia. Author. Dis. ... Dr. med. Sciences. Rostov-on-Don, 2014. 36p.

9. Arias Fúnez F., García Cuerpo E., Lovaco Castellanos F., Escudero Barrilero A., Avila Padilla S. Epidemiology of urinary lithiasis in our Unit. Clinical course in time and predictive factors. Arch Esp Urol. 2000. 53. Pp. 343-7.

10. Bae S.R., Seong J.M., Kim L.Y. The epidemiology of renouretal stone disease in Koreans: a nationwide population-based study. Urolithiasis. 2014. 42. Pp. 109-14.

11. Basiri A., Shakhssalim N., Khoshdel A.R., Ghahestani S.M., Basiri H. The demographic profile of urolithiasis inIran: a nationwide epidemiologic study. Int Urol Nephrol. 2010. 42. Pp. 119-26.

12. Basiri A., Shakhssalim N., Khoshdel A.R. Familial relations and recurrence pattern in nephrolithiasis: new words about old subjects. Urol J 2010. 7(2). Pp. 81-87.

13. Calcium oxalate monohydrate aggregation induced by aggregation of desialylated Tamm-Horsfall protein./Viswanathan P., Rimer J.D., Kolbach A.M., Ward MD, Kleinman J.G., Wesson J.A./Urol Res. 2011. 39(4). Pp. 269-82.

14. Fisang C., Anding R., Müller S.C., Latz S., Laube N. Urolithiasis-an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. Dtsch Arztebl Int. 2015. 112. Pp. 83-91.



15. Gault M.H., Chafe L. Relationship of frequency, age, sex, stone weight and composition in 15 624 stones: comparison of results for 1980 to 1983 and 1995 to 1998. *J Urol.* 2000. 164. Pp. 302-7.
16. Guidelines on Urolithiasis: *Eur Urol / C. Türk, T. Knoll, Petrik A., Sarica K., Skolarikos A., Straub M., Seitz C.* 2014. Pp. 71p.
17. Hesse A., Brändle E., Wilbert D., Köhrmann K-U., Alken P. Study on the prevalence and incidence of Urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol.* 2003. 44. Pp. 70913.
18. Lee M.C., Bariol S.V. Changes in upper urinary tract stone composition in Australia over the past 30 years. *BJU Int.* 2013. 112 (Suppl 2). Pp. 65-68.
19. Miñón Cifuentes, Pourmand G. Mineral composition of 103 stones from Iran. *Br J Urol.* 1983. 55. Pp. 465-473
20. Phytate acts as an inhibitor in formation of renal calculi. Grases, Isern, Sanchis P., Perello J., Torres J.J., Costa-Bauza A. *Front Biosci.* 2007. 12. Pp. 2580-7.
21. Pourmand G, Pourmand B. Epidemiology of Stone Disease in Iran. In: *Urolithiasis.* London: Springer-Verlag; 2012. Pp. 85-7.
22. Prezioso D., Illiano E., Piccinocchi G., et al. Urolithiasis in Italy: an epidemiological study. *Arch Ital Urol Androl.* 2014. 86. Pp. 99-102.
23. Riley, M.J., Kim H.J., Averch T.D., Kim H. Applying theoretical chemistry to the study of calcium oxalate nephrolithiasis. *J of Endourology (Supl.).* 2012. Vol. 26. Pp. A. 2-3.
24. Robertson W.G.. Stone formation in the Middle Eastern Gulf States: A review. *Arab J Urol.* 2012.10. Pp. 265-72.
25. Romero V., Akpinar H., Assimos D.G. Kidney calculi: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol.* 2010. 12. Pp. e86-96.
26. Sánchez-Martin F.M., Millán Rodríguez F., Esquena Fernández S. Incidencia y prevalencia de la urolithiasis en Espana: revision de los datos originales disponibles hasta la actualidad. *Actas Urol Esp.* 2007. 31. Pp. 511-20.
27. Scales C.D. Jr, Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S. Prevalence of kidney calculi in the United States. *Urologic Diseases in America Project. Eur Urol.* 2012. 62. Pp. 160-5.
28. Sorensen M.D., Chi T., Shara N.M., Wang H., Hsi R.S., Orchard T. Activity, energy intake, obesity, and the risk of incident kidney stones in postmenopausal women: a report from the Women's Health Initiative. *J Am Soc Nephrol.* 2014. 25. Pp. 362-369.
29. Sreenivasan G. Urinary stones in Malaysia- its incidence and management. *Med J Malaysia.* 1990. 45. Pp. 92-112.
30. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney calculi in the United States: 1976–1994. *Kidney Int.* 2003. 63. Pp. 1817-23.
31. Sun B., Shi J., Dong H. Epidemiological investigation of urolithiasis in Congjiang county in Guizhou. *Guizhou Yi Yao.* 1989.13. Pp. 231-2.
32. Taylor E., Stampfer M., Curhan G. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005. 293. Pp. 455-62.
33. Turney B.W., Reynard J.M., Noble J.G., Keoghane S.R. Trends in urological stone disease *BJU Int.* 2012. 109. Pp. 1082-7.
34. Walsh G. et al. Campbell's operative urology. – 7 th Ed., 1998.V.5. Pp. 562-600.
35. World Population Prospects: The 2012 Revision. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. 2013
36. Yasui T., Iguchi M., Suzuki S., Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology.* 2008.71. Pp. 209-13.
37. Zeng Q., He Y. Age-specific prevalence of kidney calculi in Chinese urban inhabitants. *Urolithiasis.* 2013. 41. Pp. 91-93.

**Куликовский Владимир Федорович**, директор Медицинского института НИУ «БелГУ», заведующий кафедрой госпитальной хирургии НИУ «БелГУ», заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор.

**Шкодкин Сергей Валентинович**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии НИУ «БелГУ»

**Батищев Сергей Александрович**, к.м.н., заведующий урологическим отделением БОКБ Св. Иоасафа

**Невский Александр Александрович**, ординатор-уролог кафедры госпитальной хирургии НИУ «БелГУ»

**Фиронов Сергей Александрович**, врач-уролог Ростовского военного клинического госпиталя МО РФ

**Золотухин Дмитрий Анатольевич**, врач-уролог БСМП г. Ростова

**Челпан Валерия Федоровна**, врач-интерн Киевского государственного медицинского университета им. Богомольца

**Kulikovsky Vladimir Fedorovich**, Director of the Medical Institute, Head of Department of Hospital Surgery, Honored Doctor of the Russian Federation, MD., Professor.

**Shkodkin Sergey Valentinovich**, MD., Professor, Department of Hospital Surgery

**Batishchev Sergey Alexandrovich**, PhD in Medicine, Head of Urology Department at St. Joasaph BRKH.

**Nevskiy Alexander Alexandrovich**, Resident Urologist, Department of Hospital Surgery

**Fironov Sergey Alexandrovich**, Urologist, Rostov Military Clinical Hospital

**Zolotukhin Dmitry Anatolievich**, Urologist, Rostov-on-Don Emergency City Hospital

**Chelpan Valeriya Fedorovna**, Intern, Bogomolets Kiev State Medical University

УДК 616-06

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-13-18

Ефремова О.А.<sup>1</sup>  
Камышникова Л.А.<sup>1</sup>  
Шелякина Е.В.<sup>1</sup>  
Шкилёва И.Ю.<sup>1</sup>  
Ходош Э.М.<sup>2</sup>  
Ефименко Е.В.<sup>1</sup>

## РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ В РАЗВИТИИ ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия  
<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последиplomного образования, к.м.н., Харьковская городская клиническая больница № 13, Украина, Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: efremova@bsu.edu.ru

### Аннотация

В данной статье представлено описание хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), которое является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Для ХОБЛ характерны частично необратимое ограничение воздушного потока в дыхательных путях и неуклонно прогрессирующий характер. Выявлены наиболее часто встречаемые осложнения данного заболевания, которые учащаются преимущественно у пациентов старше 40 лет. Нарастание множественности заболеваний с возрастом отражают, прежде всего, инволюционные процессы. Сделан акцент на то, что поражение легочной системы ведет к изменениям не только сердечно-сосудистой системы, но и повреждению других органов.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь лёгких; сердечно-сосудистая система; лёгочное сердце; ИБС; артериальная гипертензия; фибрилляция предсердий; поражение печени.

Efremova O.A.<sup>1</sup>  
Kamyshnikova L.A.<sup>1</sup>  
Shelyakina E.V.<sup>1</sup>  
Shkileva I.Yu.<sup>1</sup>  
Hodosh E.M.<sup>2</sup>  
Efimenko E.V.<sup>1</sup>

## THE ROLE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE DEVELOPMENT OF POLYMORBIDITY PATHOLOGY

<sup>1</sup>Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308025, Russia  
<sup>2</sup>Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, PhD in Medicine, Kharkiv City Clinical Hospital № 13, Ukraine, Kharkiv, 58 Korchagintsev St. E-mail: efremova@bsu.edu.ru

### Abstract

The article provides a description of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. COPD is characterized by partially irreversible airflow limitation in the airways and steadily progressive nature. The authors revealed the most common complication of the disease, which is mostly frequent in patients over 40 years. The growing multiplicity of diseases with age reflect primarily involution processes. There is emphasis on the fact that the defeat of the pulmonary system leads to changes not only in the cardiovascular system but also results in the damage of other.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; cardiovascular system; pulmonary heart disease; coronary artery disease; arterial hypertension; atrial fibrillation; liver damage.

### Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [2].

ХОБЛ входит в число заболеваний, которые лидируют по числу дней нетрудоспособности, инвалидности и занимают четвертое место среди причин смерти. При этом в развитых странах

мира прогнозируется увеличение смертности от ХОБЛ в недалеком будущем. ХОБЛ наносит значительный экономический ущерб, связанный с временной и стойкой утратой трудоспособности самой активной части населения [5, 11].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ страдают 9 мужчин из 1000 и примерно 7 женщин из 1000. В России около 11 млн страдающих этим заболеванием. Хотя есть основания предполагать, что их гораздо больше.

Хроническая обструктивная болезнь легких – это самостоятельное заболевание, для которого характерно частично необратимое ограничение воздушного потока в дыхательных путях, имеет неуклонно прогрессирующий характер и спровоцировано аномальной воспалительной реакцией ткани лёгких на раздражение различными патогенными частицами и газами [2].

Характерной особенностью ХОБЛ является то, что оно наблюдается с клиническими проявлениями преимущественно у пациентов в возрасте старше 40 лет. В этом возрасте у людей учащаются и заболевания с поражением других систем, особенно сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочеполовой. Нарастание множественности заболеваний с возрастом отражает, прежде всего, инволюционные процессы (мультиморбидность), а детерминированная возможность их сочетания (коморбидность) остается трудной для изучения [7]. Известно, что при наличии множественности заболеваний у пациента возможны существенные изменения клинических проявлений, течения и исходов каждого из ассоциированных заболеваний [5, 6].

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что летальность у больных ХОБЛ обусловлена преимущественно заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Наличие ХОБЛ у больного повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2–3 раза. Среди причин сочетания ХОБЛ и ССЗ можно отметить генетическую предрасположенность и общие факторы риска: неблагоприятную экологическую обстановку, высокий процент курящих, как среди мужского, так и женского населения, профессиональные вредности, алкоголизм, пожилой возраст, мужской пол, а также прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность (бета 2 – агонисты и др.) [9].

Согласно современным представлениям среди механизмов, объединяющих ХОБЛ, артериальную гипертензию (АГ) и

ишемическую болезнь сердца (ИБС) важное место занимают гипоксемия, системное воспаление, системный окислительный стресс, нарушение метаболизма, возрастание активности прокоагулянтных факторов и другие [9].

По мере прогрессирования ХОБЛ накопление большого числа гладкомышечных клеток, протеогликанов и коллагена способствуют дальнейшему утолщению сосудистой стенки. Мелкие артерии и артериолы приобретают усиленный эластический каркас, гипертрофируется мышечный слой, появляются так называемые артерии замыкающего типа, свидетельствующие о наличии ЛГ [12]. Наличие лёгочной гипертензии (ЛГ) утяжеляет прогноз и является одним из основных факторов, определяющих выживаемость больных ХОБЛ. Диагноз ЛГ ставят при увеличении среднего давления в системе легочной артерии свыше 25 мм. рт.ст. в покое и 30 мм. рт. ст. при физической нагрузке [10].

Формирование легочного сердца является прямым следствием легочного сосудистого ремоделирования и одной из главных причин инвалидизации и смертности у больных ХОБЛ [14]. В патогенезе хронического лёгочного сердца (ХЛС) у больных ХОБЛ наряду с вентиляционными нарушениями, гипоксической вазоконстрикцией и легочной гипертензией, оказывающей прямое влияние на правые отделы сердца, важное значение играют внекардиальные звенья: гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, выраженные нарушения функционального состояния эндотелия, вегетативной регуляции сердца, процессы апоптоза, окислительный стресс, синдром воспаления, которые являются не только звеньями одной цепи, но и взаимоусугубляют развитие и прогрессирование ХЛС [14].

Особая ранимость печени при недостаточности правого сердца объясняется тем, что печень является ближайшим к сердцу резервуаром, способным депонировать большое количество крови и тем самым значительно облегчать работу правого желудочка сердца. Повышение давления в правом предсердии непосредственно распространяется на нижнюю полую вену, подпеченочные вены, синусоиды и систему воротной вены, приводя к относительному снижению артериального кровоснабжения печени пропорционально уменьшению минутного объема сердца, гипоксии и ишемическим некрозам гепатоцитов [16].

Застойные явления клинически выражаются в увеличении печени, нижний край ее достигает



пупка, твердый, ровный и чувствителен при пальпации. Чувствительность увеличенной печени – ранний признак застоя, что предшествует отекам. Иногда она движется, пульсирует, так что можно наблюдать печеночный пульс. Пульсация встречается в период желудочковой систолы, имеет значение печеночно-ягулярный рефлюкс. Эти явления динамического характера наблюдаются чаще при недостаточности трехстворчатого клапана [16].

Больные могут жаловаться на спонтанные боли в правой половине живота, по интенсивности похожие на те, которые бывают на ранней стадии инфекционного гепатита. Очевидно, они связаны с натяжением нервных окончаний капсулы печени. Часто отмечается чувство тяжести, натяжения и полноты, наступающее во время еды и сохраняющееся долго после нее. Ухудшается аппетит, появляется тошнота и рвота, плохое самочувствие. Диспепсические явления связаны еще и с застойными явлениями в желудочно-кишечном тракте [16].

При застойной печени может развиваться асцит, в происхождении которого имеют значение: повышение давления в венах печени, снижение содержания альбуминов в сыворотке и задержка натрия. Больные, у которых развивается асцит, чаще имеют особенно высокое венозное давление, низкий сердечный выброс в сочетании с тяжелыми центрлобулярными повреждениями клеток [16].

Функциональные пробы печени обычно изменяются. Несколько повышается содержание билирубина и понижается уровень альбуминов в сыворотке крови. Наиболее выраженные изменения наблюдаются при применении функциональных проб, отражающих собственно функции печени (бромсульфалеиновый тест, радиоизотопное исследование). Правда, клинические симптомы застойной печени маскируются другими признаками расстройства кровообращения [14].

При легочном сердце часто имеется поражение и левого желудочка: так, почти у половины больных ХОБЛ, умерших от легочного сердца, на аутопсии находят гипертрофию левого желудочка [13].

Кроме того, больные ХОБЛ часто страдают ИБС, потому что в большинстве своем они заядлые курильщики, а курение – один из главных факторов риска атеросклероза. В исследовании А.М. Шилова и соавт. при участии 70 больных распространенность ИБС у больных с ХОБЛ составила 47,5% [14, 17].

Вызванное дисфункцией левого желудочка повышение давления в левом предсердии усугубляет у таких больных легочную

гипертензию. Таким образом, сочетание ХОБЛ и ИБС является прогностически неблагоприятным вследствие взаимного патогенетического отягощения течения заболеваний и раннего развития хронического легочного сердца [2].

По данным других авторов у 45 больных ХОБЛ: мужчин – 42, женщин – 3 человека, средний возраст –  $63,1 \pm 1,5$  лет и 60 больных ХОБЛ в сочетании с ИБС: мужчин – 54 человека, женщин – 6, средний возраст  $61,1 \pm 4,7$  лет, в результате проведенного эхокардиографического исследования наблюдались процессы ремоделирования левого и правого желудочков. У больных ХОБЛ отмечались признаки гипертрофии правого желудочка и увеличение его размеров. В группе больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС наблюдалось более выраженное увеличение размеров и толщины стенок левого и правого желудочков, снижение насосной функции левого желудочка [9].

Помимо лёгочного сердца, наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием у лиц ХОБЛ является также артериальная гипертензия (АГ). Она значимо ухудшает прогноз у больных с ХОБЛ [3]. Распространенность АГ у пациентов с ХОБЛ варьирует от 6,8 до 76,3%, составляя в среднем 35% [4].

В результате исследования Акрамовой Э.Г. вошли 63 пациента ХОБЛ, причём вторую группу составили 24 больных (10 женщин и 14 мужчин) ХОБЛ в сочетании с АГ I–III степени. При проведении суточного мониторирования ЭКГ основной сердечный ритм изменялся у больных с сочетанными кардиореспираторными заболеваниями. У больных ХОБЛ на протяжении всего периода мониторирования регистрировали только синусовую тахикардию (в 16,6% случаев). При сочетании ХОБЛ и АГ помимо синусовой тахикардии (54,1%) выявили политопную предсердную тахикардию (4,1%) и пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) (4,1%). Следовательно, при сочетании ХОБЛ и АГ чаще выявляются нарушения основного ритма сердца и формируются более сложные его формы [1].

Сочетание ХОБЛ с ФП представляет серьезную проблему для врачей из-за наличия удушья и потери трудоспособности. В рекомендациях ACC/ANA/ESC по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий отмечено, что при обострении ХОБЛ часто наблюдаются нарушения ритма сердца и тромбоэмболии легочной артерии [18].

В работе С. Schneider et al. сравнивали прогноз 35772 больных ХОБЛ и такого же количества пациентов без ХОБЛ. Частота сердечно-сосудистых заболеваний была выше в

первой группе. Более того, относительный риск развития нарушений ритма сердца, тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда и инсульта также был выше у больных ХОБЛ, чем в контрольной группе [7].

Среди лекарственных средств, доказавших свое благоприятное влияние на прогноз пациентов на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума, центральное место занимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -адреноблокаторы. Это вполне объяснимо, поскольку ключевым звеном патогенеза кардиологических заболеваний является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем [2].

Блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов, пройдя многочисленные рандомизированные испытания, стали краеугольным камнем лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Их применение абсолютно необходимо у всех больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при отсутствии противопоказаний [8]. По данным разных исследований, ХОБЛ встречается у больных с ХСН в 8–52% случаев в зависимости от особенностей обследованной популяции. Такая комбинация заболеваний существенно затрудняет дифференциальный диагноз одышки и делает дилемму выбора между диаметрально противоположными группами лекарств ( $\beta$ -блокаторы и  $\beta$ -агонисты) особенно актуальной [2, 9].

Одним из основных побочных действий  $\beta$ -блокаторов является их способность вызывать бронхиальную обструкцию. Именно поэтому они абсолютно противопоказаны при бронхиальной астме и тяжелой бронхиальной обструкции при ХОБЛ. Этот эффект реализуется за счет блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов. При этом основные действия  $\beta$ -блокаторов, обуславливающие их положительное влияние при сердечно-сосудистой патологии, реализуются через блокаду  $\beta_1$ -адренорецепторов. Фактором, обуславливающим безопасность применения  $\beta$ -адреноблокатора при наличии обструктивного заболевания легких, является его селективность, степень сродства к  $\beta_1$ -адренорецепторам. В настоящее время наиболее селективным из применяемых в практике  $\beta_1$ -адреноблокаторов является бисопролол [9].

В ретроспективном когортном исследовании Р.М. Short et al. были проанализированы истории болезни 5977 пациентов с ХОБЛ и ССЗ, часть из которых по каким-либо показаниям получали  $\beta$ -блокаторы. Средний срок наблюдения за больными составил приблизительно 4 года.

Оказалось, что общая смертность в группе больных, получавших на фоне базисной терапии ингаляционными бронходилататорами  $\beta$ -адреноблокаторы, была на 22% ниже, чем у больных, их не получавших. Более того, был отмечен положительный эффект длительной терапии  $\beta$ -блокаторами в плане частоты развития обострений ХОБЛ. В 88% случаев применявшиеся  $\beta$ -блокаторы были кардиоселективными (к сожалению, в работе не анализируется то, какие именно препараты и в каких дозах использовались). Возможно, хроническая блокада  $\beta$ -адренорецепторов может повысить эффективность  $\beta$ -агонистов, которая в противном случае со временем обычно снижается в связи с сенсибилизацией рецепторов [2].

## Заключение

Хроническая обструктивная болезнь легких повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, является наиболее частой причиной развития легочного сердца, что в свою очередь приводит к застойным явлениям в печени. Как показывают многочисленные исследования, у значительного числа пациентов наблюдалось сочетание патологии сердечно-сосудистой системы, поражения печени и ХОБЛ, что значительно утяжеляет клиническое течение легочного процесса.

Улучшить прогноз больных ХОБЛ могли бы правильная профилактика и лечение сердечно-сосудистой патологии. Поэтому выбор правильной медикаментозной терапии кардиологических заболеваний, не только эффективной, но и безопасной с точки зрения обструктивных нарушений, является важнейшей задачей для практического врача.

## Список литературы

1. Акрамова Э.Г. Характеристика нарушений ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью лёгких // Клиническая медицина. 2013. 2. С. 105-107.
2. Гурова А.Ю., Чаплыгин А.В., Свет Т.Е. Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Леч. Врач. 2012. 2. С. 2.
3. Ефименко Е.В., Ефремова О.А., Ходош Э.М. Диагностические признаки для вероятностной оценки риска обострений хронической обструктивной болезни легких // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016. Т. 33. № 5 (226). С. 15-20.
4. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Рус. мед. журн. 2003. 11. С. 535-538.

5. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. 5. С. 410.

6. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А., Прощаев К.И., Литовченко Е.С. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013. Т. 21. № 4 (147). С. 12-17.

7. Синопальников А.И. Новое в фармакотерапии хронической обструктивной болезни лёгких – предотвращение обострений заболевания (фокус на рофлумиласт) // Клиническая медицина. 2014. 2. С. 57-64.

8. Сложности в тактике ведения больных с хронической сердечной недостаточностью в первичном звене здравоохранения. Камышникова Л.А., Ефремова О.А., Свиридова М.С., Осипова О.А., Коррейя Л.Л. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013. Т. 21. № 4 (147). С. 73-76.

9. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Место β-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких // Архив журнала. 2012. 12. С. 7-16.

10. Татарский А.Р. Бабак С.Л., Кирюхин А.В. Хроническая обструктивная болезнь // Пульмонология. 2004. 4. С. 36-39.

11. Ходош Э.М., Ефремова О.А. Classification of COPD in the aspect of gold (2007, 2011-2014): from the stage to group membership // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2015. Т. 31. № 16 (213). С. 5-11.

12. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П., Мамаев А.Н., Карбышев И.А., Костюченко Г.И. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением // Пульмонология. 2014. 6 С. 25-32.

13. Шепеленко А.Ф., Миронов М.Б., Сидоров Ю.О. Комплексное лечение обострений хронической обструктивной болезни легких // Леч. Врач. 2006. 8. С. 14-16.

14. Шилов А.М., Тарасенко О.Ф., Осия А.О. Особенности лечения ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Леч. Врач. 2009. 7. С. 44-48.

15. Bueno R., Sotomayor M., Perez-Guerrero C. et al. L-carnitine and propionyl-L-carnitine improve endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: different participation of NO and COX-products. Life Sci. 2005. 77. Pp. 2082-2097.

16. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B. et al. Complex chronic comorbidities of COPD .Eur Respir J. 2008.31. Pp. 204-212.

17. Sotomayor M., Mingorance C., Rodriguez-Rodriguez R. et al. L-carnitine and its propionate: improvement of endothelial function in SHR through superoxide dismutase-dependent mechanisms. Free Radic. Res. 2007.41. Pp. 884-891.

18. Stallberg B., Selroos O., Vogelmeier C. et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. 2009.10. Pp. 11.

## References

1. Akramova E.G. Characteristics of Cardiac Arrhythmias in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical Medicine. 2013 2. Pp 105-107.

2. Gurova A.Yu., Chaplygin A.V., Svet T.E. Features of Rational Pharmacotherapy of Beta-blockers in Combination with Ischemic Heart Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Lech. Doctor. 2012. 2. Pp. 2.

3. Efimenko E.V., Efremova O.A., Khodosh E.M. Diagnostic Symptoms for a Probabilistic Risk Assessment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy. 2016. Vol. 33. 5 (226). Pp. 15-20.

4. Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Shilova E.V. Clinical and Functional Features of Arterial Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Russian Medical Journal. 2003. 11. Pp 535-538.

5. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. Modern Understanding of Gastroesophageal Reflux Disease: from Genval to Montreal // Experimental and Clinical Gastroenterology. 2007. 5. Pp 410.

6. Polymorbidity Problem with a Combination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Certain Cardiovascular Diseases. Correia L.L., Lebedev T.Yu., Efremova O.A., Proshaev K.I., Litovchenko E.S. Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy. 2013. Vol. 21. №4 (147). Pp. 12-17.

7. Sinopalnikov A.I. The New in the Pharmacotherapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Prevention of Exacerbations of the Disease (in the roflumilast focus). Clinical Medicine. 2014. 2. Pp. 57-64.

8. Difficulties in the Management of Patients with Chronic Heart Failure in Primary Care. Kamyshnikova L.A., Efremova O.A., Sviridova M.S., Osipova O.A., Correia L.L. Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy. 2013. Vol. 21. (147). Pp. 73-76.

9. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Place of Beta-blockers in the Treatment of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Journal Archive. 2012. 12. Pp. 7-16.

10. Tatarskiy A.R., Babak S.L., Kiryuhin A.V. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pulmonology. 2004. 4. Pp. 36-39.

11. Khodosh E.M., Efremova O.A. Classification of COPD in the Aspect of Gold (2007, 2011-2014): from the stage to group membership. Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy. 2015. T. 31. 16 (213). Pp. 5-11.



12. Chuchalin A.G., Tseymah I.Ja., Momot A.P., Mamayev A.N., Karbyishev I.A., Kostyuchenko G.I. Changes in Systemic Inflammatory and Hemostatic Responses in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated with Chronic Heart Failure and Obesity. *Pulmonology*. 2014.6. Pp. 25-32.

13. Shepelenko A.F., Mironov M.B., Sidorov Yu.O. Comprehensive Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lech. Doctor*. 2006. 8. Pp. 14-16.

14. Shilov A.M., Tarasenko O.F., Osiya A.O. Features of Treatment of Coronary Heart Disease combined with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lech. Doctor*. 2009 7. Pp. 44-48.

15. Bueno R., Sotomayor M., Perez-Guerrero C. et al. L-carnitine and propionyl-L-carnitine improve endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: different participation of NO and COX-products. *Life Sci*. 2005. 77. Pp. 2082-2097.

16. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B. et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008.31. Pp. 204-212.

17. Sotomayor M., Mingorance C., Rodriguez-Rodriguez R. et al. L-carnitine and its propionate: improvement of endothelial function in SHR through superoxide dismutase-dependent mechanisms. *Free Radic. Res*. 2007.41.Pp. 884-891.

18. Stallberg B., Selroos O., Vogelmeier C. et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. 2009.10. Pp. 11.

**Ефремова Ольга Алексеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии

**Камышникова Людмила Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии

**Шелякина Елена Васильевна**, студентка 4 курса Медицинского института

**Шкилёва Ирина Юрьевна**, студентка 4 курса Медицинского института

**Ходош Эдуард Михайлович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии

**Ефименко Евгений Викторович**, аспирант Медицинского института

**Efremova Olga Alekseevna**, MD, Professor, Head of Department of Faculty Therapy

**Kamyshnikova Lyudmila Aleksandrovna**, PhD in Medicine, Associate Professor

**Hodosh Eduard Mikhaylovich**, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Tuberculosis and Pulmonology

**Shelyakina Elena Vasilevna**, Four-year Student, Medical Institute

**Shkileva Irina Yuryevna**, Four-year Student, Medical Institute

**Efimenko Evgeny Viktorovich**, Postgraduate Student Medical Institute

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА CLINICAL MEDICINE

UDC 616.699-07

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-19-23

Magomedov M.M.  
Magomedbekov R.E.

MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AS A BIOMARKER PREDICTING  
MALE FERTILITY

Dagestan State Medical Academy, 1 Lenin Ave., Makhachkala, 367014, Russia. E-mail: muxuma@mail.ru

### Abstract

Early recognition of fertility after hernia repair surgery performed according to different methods is still a challenging task. The paper discusses the study of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) content in ejaculate after the hernia repair surgery. The clinical research study is based upon the results of inguinal hernia repair in 68 male patients at the age from 18 to 40. The elevated concentration of MMP-9 content in ejaculate is conclusively ascertained even at early cases of disease processes after the hernia repair surgery. High content of MMP-9 in the ejaculate of patients operated for the hernia repair shows that this enzyme takes part in the after surgery disease process. Along with that it is possible to say that not only the chemical composition but the implant surface morphology as well is an important characteristic that influences the body response to the synthetic material. The results of the study give reasons to consider the elevated content of MMP-9 in ejaculate the evidence of a long-continued inflammatory process. In the surgery performed with Desarda techniques with no synthetic implants introduced, the above said value is reduced many times. The detection of metalloproteinase (MMP-9) in ejaculate can be considered as a criterion for choice of hernia repair surgery for fertile men.

**Keywords:** inguinal hernia; matrix metalloproteinase; fertility.

Магомедов М.М.  
Магомедбеков Р.Э.

МАТРИКСНАЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗА-9 КАК БИОМАРКЕР  
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

ГБОУ ВПО «Дагестанская Государственная медицинская академия». пл. Ленина 1, г. Махачкала, 367012. Республика Дагестан. E-mail: muxuma@mail.ru

### Аннотация

Ранняя диагностика фертильности после герниопластики различными способами остается трудной задачей. Данная работа посвящена исследованию матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) в эякуляте после герниопластики. Клиническое исследование базировалось на материале результатов хирургического лечения паховой грыжи у 68 пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 40 лет. Установлено достоверно повышенная концентрация ММР-9 в эякуляте после герниопластики уже на начальной стадии патологического процесса. Высокие показатели ММР-9 в эякуляте у пациентов оперированных по поводу паховой грыжи демонстрирует участие этого фермента в патологическом процессе после операции. Вместе с тем можно говорить, что не только химический состав, но и морфология поверхности имплантата является важной характеристикой, определяемой реакцию организма на синтетический материал. Результаты исследования дает основание, что увеличение содержания ММР-9 в эякуляте можно говорить о наличии продолжительного воспалительного процесса. При оперативном лечении по методике Desarda без синтетических эндопротезов эти показатели в разы меньше. Определение металлопротеиназы (ММР-9) в эякуляте может служить критерием выбора герниопластики у репродуктивных мужчин.

**Ключевые слова:** паховая грыжа; матриксная металлопротеиназа; фертильность.

## INTRODUCTION

WHO estimates that in developed countries, the fertility level of the population is up to 20% [1, 3]. In the Russian Federation, more than 15% of couples of reproductive age are infertile and this problem is undoubtedly of state importance [4]. According to the report of the Ministry of Health of the Republic of Dagestan in 2014, the incidence of infertility exceeds the average of 1.2 - 1.5 times. Such diseases as cryptorchidism, varicocele, inguinal hernia violate the reproductive function of men and 40 - 45% of infertility is due to male sterility (4). In the literature, there is no precise statistics on the percentage of infertility in men suffering from an inguinal hernia. In our country, a great number of operations on inguinal hernias are made. The introduction of synthetic materials in surgical practice in hernia repair has reduced the frequency of relapses up to 0.5 - 5% [5, 10]. In this regard, now the surgeons are facing a challenge of improving long-term results, including male infertility due to hernia carrier and hernia repair [1, 2, 8]. The studies revealed a negative effect as of hernia carrier on spermatogenesis and subsequent hernia repair [13, 29]. Various techniques for inguinal canal traditional plastics involve plastic inguinal canal local tissues with trauma, the movement of the elements of the spermatic cord. Internal or external inguinal ring is narrowed, the degree of narrowing is determined by the tip of the little finger of the surgeon and is therefore primitive. The spermatic cord is surrounded by a dense, stubborn scar tissue, which can also lead to disruption of the blood – and lymph drainage from testicles [2, 5]. In the postoperative period, when the plastic local tissues are likely to develop ischemic orchitis, is 2.5 - 3.2% [2]. Violation of blood-testis barrier caused by ischemia can also stimulate the production of sperm antibodies, followed by the development of autoimmune orchitis with testicular dysfunction contralateral testis. It should be recognized that the problem of surgical treatment of inguinal hernias in men of reproductive age is far from being resolved. If we consider that postoperative infertility usually begins unnoticed, it is characterized by a prolonged period, small and hidden symptoms, the diagnosis in the early stages is a difficult task. Therefore, the problem of early diagnosis of postoperative fertility is important. Over the past decade, due to the development of molecular biology, biotechnology and genetic engineering has made a significant progress in the study of gene expression control mechanisms involved in physiological and pathological processes of the human body [4, 7]. Taking into account the lack of study of hormonal

background after various options of prosthetic hernioplasty, it is of particular interest to study the activity of metalloproteinases [11, 12].

## MAIN PART:

**Objective.** The study of the prognostic significance of the expression of MMP-9 in the ejaculate after prosthetic hernia repair.

**Materials and methods of the research.** This clinical research study is based upon the results of inguinal hernia repair in 68 male patients at the age from 18 to 40, hospitalized and operated by means of clinical bases of Continuing Medical Education and Professional Development of Dagestan State Medical University, National Interregional Multifield Hospital and Derbent Hospital during the period from 2010 to 2015. All the patients were engaged in the study with observance of the basic principles of Biomedical Ethics during the medical experiment performance. The Research Protocol was approved by the local Ethics Committee of the State-funded Educational Institution of Higher Vocational Education «Dagestan State Medical University».

All patients having inguinal hernia were separated into 3 groups:

1-st – 23 patients operated according to Lichtenstein.

2-nd – 23 patients operated according to Transabdominal Preperitoneal Hernia Repair method.

3-rd – 22 patients operated according to Desarda.

The control group included 5 patients undergoing their ejaculate diagnostics for infertility.

The criteria for the patients to be included into the selected subset are as follows:

– inguinal hernia detected using the Nyhus classification;

– elective surgeries for inguinal hernia;

– age of patients between 18 and 40.

112 patients who were hospitalized for the indicated period of time fulfilled the above said criteria.

The exclusionary criteria are as follows:

– relative or absolute contra indications to any type of Hernia Repair Surgery, foreseen for the present research (6 patients);

– history of surgeries for varicocele or hydrocele (2 patients);

– history of dysregulated spermatogenesis before the hernia progression (1 patient);

– detected cryptorchism (3 patients);

– refusal to participate or lack of informed consent statement for participate on at any stage of the study (44 patients).



Thus the selected subset of 68 patients corresponding to the inclusion criteria and not in conformity with exclusion criteria was formed.

Thus the 50 patient with unilateral hernia were identified and among them: 26 (38.2%) patients with sinister al hernia, 24 (35,3%) patients with dextral hernia and 10 (14,7%) patients with bilateral hernia of the total number of patients diagnosed with hernia. According to Nyhus classification of hernia types, 16 patients were diagnosed with the 1-st type, 22 patients – with the 2-nd type, 19 patients – with the 3-rd B type, and 11 patients – with the 4-th type.

All patients signed the informed consent statement for research study and the related therapy. All patients underwent a general clinical examination. 1 ml ejaculate samples were homogenized in Potter homogenizer in  $\pm 4,1^{\circ}\text{C}$  Tris Buffer (pH 8,0), 0,02 M EDTA. After 2 minutes of the centrifuge process, using the D-24T centrifuge (Federal Republic of Germany) at 5000 rpm, the solvable forms of analyzed metalloproteinases-9 (MMP-9) were detected in supernatant fluid by enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA) by applying conventional test-systems by R@DS (USA). The optical density measurement was conducted using the digital immune enzyme metric analyzer AT-858 (Chine) at 450 nm wave length. The calibration line construction and calculate on of concentrations of MMP-9 analyzed values were performed in accordance with linear regression conditions in logarithmic coordinates. The postsurgical examination and ejaculate sampling took place 20 days past the surgery.

The Research Protocol was approved by the local Ethics Committee of Dagestan State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health. The study was conducted in accordance with the National Standard of Russia. Before including into the study program, all the patients and donors had given their voluntary informed consent. The statistical processing of data was performed in «Statistica 7,0» software using the single-factor analysis of variance (Fisher's variance ratio). The differences were considered significant at  $p < 0,05$ .

**Results and their discussion.** The results obtained as a part of the study point out to the fact that the most traumatic method of inguinal hernia repair is the inguinal canal posterior wall plastic surgery according to Lichtenstein, while it was not the case for surgeries according to Transabdominal Preperitoneal Hernia Repair and Desarda methods. The most severe hemodynamic dysregulations during the post-surgery period were detected in patients after the hernia repair according to Lichtenstein. Although there was also some blood circulation deficiency, but

the results were much better in the Transabdominal Preperitoneal Hernia Repair and Desarda methods than in the Lichtenstein method of hernia repair surgery. In the latter case, the average blood circulation speed decreased by 21% and maximum blood circulation speed decreased by 17.3% in 6 months after the hernia repair surgery. The augmentation of average values of resistance index decreased by 11% with hemodynamic changes in patients after the hernia repair surgery according to the Lichtenstein method evidencing the blood circulation difficulties over the spermatic cord blood vessels. The dynamic changes of the analyzed values in patients after the hernia repair surgery according to Desarda indicate that the testicular functions and hemodynamics are less affected by surgery traumas than they are in the first case. For Transabdominal Preperitoneal Hernia Repair surgeries the better blood flow recovery is incidental to the method of over inguinal access during the surgery. All surgery manipulations within the anteperitoneal space are less traumatic for the structural elements, because they are basically performed near the spermatic cord at its tension, but MMP-9 values are still high in 10 patients during the post-surgery period. During the surgery with the Lichtenstein method the operating surgeon must work in a close proximity with the spermatic cord and the most harmful effect causes the extensive touching of a wire mesh implant. This aggravates the inflammatory response of the spermatic cord structural elements leading to scarring of the structure of these elements. Thus it is possible to observe the loss of blood circulation intensity and persistent chronical inflammation associated with a high level of MMP-9 in the ejaculate fluid. In 20-25% of cases the hernia repair surgeries with implant installation are accompanied with microcirculatory disorders of the scrotum and testes tissues with partial testicular atrophy, 1.2-1.5 times drop of blood circulation, and very often with a decrease of basic values of spermogram and content of testosterone in the blood serum. About 40% of patients suffer from a cremasteric reflex. The spermogram values represented below (table 1) clearly demonstrate the change of the analyzed values for the comparative analysis. As it is seen from (table.1), the basic spermogram values in the group of patients operated according to Transabdominal Preperitoneal Hernia Repair and Desarda methods are virtually the same that their initial values and are much higher than the values of patients groups, operated according to the conventional method, where the decrease ( $p < 0.05$ ) of sperm cells amount and sperm motility is detected. As for the MMP-9 values, the difference is even more pronounced (table. 2)

Table 1

**Spermogram of patients affected with inguinal hernia depending on hernia repair surgery methods**

| Spermogram values of patients operated according to Lichtenstein, n=8. |                      |                      |                       |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Spermogram values interpretation                                       | Before surgery       | After surgery        | 3 months past surgery |
| Normozoospermia                                                        | 7                    | 6                    | 6                     |
| Asthenozoospermia, 1 <sup>st</sup> stage                               | 0<br>(16;21;>40)*    | 1<br>(28;30;>40)*    | 1<br>(20;27;>40)*     |
| Teratozoospermia 1 <sup>st</sup> stage                                 | 0<br>(28;>40;>40)*   | 0<br>(20;>40;>40)*   | 1<br>(28;>41;30)*     |
| Spermogram values of patients operated according to TAPP, n=8.         |                      |                      |                       |
| Spermogram values interpretation                                       | Before surgery       | After surgery        | 3 months past surgery |
| Normozoospermia                                                        | 6                    | 6                    | 5                     |
| Oligoasthenozoospermia 2 <sup>nd</sup> stage                           | 1<br>(4.6; 30;>41)*  | 1<br>(3.8; 31;>41)*  | 0<br>(3.8; 25;>41)*   |
| Spermogram values of patients operated according to Desarda, n=9.      |                      |                      |                       |
| Spermogram values interpretation                                       | Before surgery       | After surgery        | 3 months past surgery |
| Normozoospermia                                                        | 8                    | 7                    | 6                     |
| Oligoasthenozoospermia 2 <sup>nd</sup> stage                           | 1<br>(4.8 ; 30;>41)* | 1<br>(3.8 ; 32;>40)* | 0<br>(3.9; 27;>42)*   |

Note: \*- a mount of sperm cells (millionpcs.); active motile cells (%), within the morphological normal value (%)

It is noted that the MMP-9 content in the ejaculate of patients operated for inguinal hernia repair is higher if compared with the control group (Table.2). The average MMP-9 level in the control group is 58.5 ng/ml and the MMP-9 level in patients operated for inguinal hernia repair ranges from 128.8 to 160.5 ng/ml. Thus the content of MMP-9 in the ejaculate fluid of patients operated for inguinal hernia repair is 2.8 times ( $p<0,05$ ) higher than this value of the control group. It is of particular significance for this research that the patients operated for inguinal hernia repair according to Transabdominal Preperitoneal Hernia Repair and Lichtenstein methods have a much higher level of MMP-9 in their ejaculate even at the beginning of an inflammatory process.

Table 2

**MMP-9 content in ejaculate of examined patients (M±m)**

| Operated patients | s = 25 | MP-9 content M±m ng/ml |
|-------------------|--------|------------------------|
| 1st group         | s = 8  | 150,1 ± 12,8           |
| 2nd group         | s = 8  | 160,1 ± 10,5           |
| 3rd group         | s = 9  | 128,8 ± 8,9            |
| Control           | s = 5  | 58,5                   |

It is determined that the MMP-9 level of patients operated according to Lichtenstein and Transabdominal Preperitoneal Hernia Repair methods with installation of the synthetic implant is reasonably higher than the MMP-9 level in the ejaculate of patients operated according to Desarda method with no implant installed (table 2). High MMP-9 concentrations in the ejaculate of patients after surgeries for inguinal hernia repair may be the evidence of the participation of this enzyme in post-surgical pathological processes. Moreover it would be reasonable to say that not only the chemical composition but also the morphology of implant surface is an important characteristic determining the body response to the foreign material. The results of our research give reasons to consider the elevated content of MMP-9 in the ejaculate as the evidence of a long-continued inflammatory process during the post-surgical period. The results of the study may be the evidence of the active involvement of MMP-9 in the developing chronic inflammatory processes marked with higher motility with the examined patients 6 months after the surgery with synthetic implants installed. Thus we can suppose the participation of MMP-9 in unpronounced processes with a breach of the blood-testis barrier induced by the long-lasting testicle ischemia. The advantage of this rather simple and noninvasive diagnostics method is that it provides a possibility to detect the beginning of testicle ischemia and the initial stages of smoldering inflammatory processes when no spermatogenic changes can be detected or these changes are still unremarkable. It is reasonable to take into consideration the fact that the late male infertility is a disease with a difficulty of establishing diagnosis at early stage after the hernia repair surgery including implant installation. Thus it is important to perform early diagnostics of testicular abnormalities to begin the therapy and prevent the irreversible abnormal testicular changes. For many patients with timely drug treatment it is possible to slow down the disease progression and prevent the infertility establishment.

**CONCLUSION**

1. There was revealed a high content of metalloproteinases (MMP-9) in the ejaculate in

patients after hernioplasty. The mean concentration of MMP-9 in the ejaculate control group was 58.5 ng/ml in patients after hernioplasty from 128.8 to 160.1 ng/ml.

2. MMP-9 level was significantly higher in patients' ejaculate synthetic endoprosthesis and lower pull hernioplasty in Desard procedure. This makes it possible to use the indicator of the level of MMP-9 as a marker for the screening method of diagnostics of the initial symptoms of infertility.

3. MMP-9 concentration in ejaculate when bridged hernia repair can be a criterion of progression of testicular ischemia.

#### Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чолый М.Е. Нарушение половой и репродуктивной функции у мужчин. М.: Медицина, 2006. 188 с.
2. Васильев В.И. К вопросу о ятрогенной обтурационной аспермии. Тезисы 1-го конгресса Профессиональной ассоциации андрологов России // Андрология и генитальная хирургия: Приложение. М., 2001. С. 72.
3. Винник Ю.С., Волова Ю.С., Винник Т.Г., Шишацкая Е.И. Влияние различных эндопротезов на состояние кровотока у пациентов оперированных по поводу паховых грыж // Креативная хирургия и онкология. 2014. № 4. С. 15-18.
4. Гамидов С.И., Тхагапсоева Р.А. Мужское бесплодие: современное состояние проблемы // Фарматека. 2009. № 9. С. 7-12.
5. Протасов А.В., Михалева Л.М., Смирнова Э.Д., Геворгян А.О. Сравнительные аспекты влияния современных сетчатых имплантов на состояние репродуктивных органов после моделирования герниопластики // Эндоскопическая хирургия. 2013. №1. С. 50-55.
6. Brew K., Dinakarandian D., Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. Biochim. Biophys. Acta. 2000. V. 1477. N 1-2. Pp. 267-283.
7. Kohn F.M., Haid G. Anthological diagnostics. Urology. 2007. V. 46, N 11. Pp. 1557-1572.
8. Matzyk M.M., Lamb D.J. The biology of infertility: research advances a clinical challenges. Nat. Med. 2008. V. 45, N 11. Pp. 355-370.
9. Teppa-Garran A.D., Palacios-Torres A. Current evaluation of male infertility. Invest. Clin. 2004. V. 45, N 4. Pp. 355-370.
10. Fini M.E., Cook J.R., Mohan R., Brinkerhoft C.E. Regulation of matrix metallo-proteinase gene expression. Matrix metallo-proteinases. San Diego: Academic Press. 1998. Pp. 299-356.
11. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases. J. Biol. Chem. 1999. V. 274, N. 31. Pp. 21491-21494.
12. Shapiro S.D., Senior R.M. Matrix metalloproteinases: matrix degradation and more.

American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 1999. V. 20. Pp. 1100- 10102.

#### References

1. Alyaev Y.G., Grigoryan V.A. Choly M.E. Sexual and Reproductive Dysfunction in Men. M.: Medicine, 2006. 188 p.
2. Vasilyev V.I. On the Issue of Iatrogenic Obstructive Aspermia. Materials of the 1st Congress of the Professional Association of Urologists of Russia. Andrology and Genital Surgery: Appendix. M., 2001. P. 72.
3. Vinnik Y.S., Volova Y.S., Vinnik T.G., Shishatskaya E.I. Effect of Different Implants on the Blood Flow Condition in Patients operated on for Inguinal Hernias. Creative Surgery and Oncology. 2014. № 4. Pp. 15-18.
4. Hamidov S., Thagapsoeva R.A. Male Infertility: the Current State of the Problem. Farmateka. 2009. № 9. Pp. 7-12.
5. Protasov A.V., Mikhaleva L.M., Smirnov E.D., Gevorganyan S.A. Comparative Aspects of the Impact of Modern Mesh Implants on the State of Reproductive Organs after Hernia Repair Simulation. Endoscopic Surgery. 2013. №1. Pp. 50-55.
6. Brew K., Dinakarandian D., Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. Biochim. Biophys. Acta. 2000. V. 1477. N 1-2. Pp. 267-283.
7. Kohn F.M., Haid G. Anthological diagnostics. Urology. 2007. V. 46, N 11. Pp. 1557-1572.
8. Matzyk M.M., Lamb D.J. The biology of infertility: research advances a clinical challenges. Nat. Med. 2008. V. 45, N 11. Pp. 355-370.
9. Teppa-Garran A.D., Palacios-Torres A. Current evaluation of male infertility. Invest. Clin. 2004. V. 45, N 4. Pp. 355-370.
10. Fini M.E., Cook J.R., Mohan R., Brinkerhoft C.E. Regulation of matrix metallo-proteinase gene expression. Matrix metallo-proteinases. San Diego: Academic Press. 1998. Pp. 299-356.
11. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases. J. Biol. Chem. 1999. V. 274, N. 31. Pp. 21491-21494.
12. Shapiro S.D., Senior R.M. Matrix metalloproteinases: matrix degradation and more. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 1999. V. 20. Pp. 1100- 10102.

**Магомедов Мухума Магомедович**, д.м.н. профессор, кафедры хирургии ФПК и ППС

**Магомедбеков Рамазан Эмирбекович**, аспирант кафедры хирургии ФПК и ППС

**Magomedov Mukhuma Magomedovich**, MD, Professor, Department of Surgery

**Magomedbekov Emirbekovich Ramadan**, Graduate Student, Department of Surgery



УДК 616-74, 616.61-008.64

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-24-29

Ефремова О.А.  
Головин А.И.  
Ходыкина Ю.Е.

**ОСОБЕННОСТИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА  
У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ  
ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия  
E-mail: efremova@bsu.edu.ru

**Аннотация**

В последние годы во всем мире регистрируется устойчивый рост числа больных, получающих лечение программным гемодиализом. Данная тенденция связана со стабильным увеличением числа случаев хронической почечной недостаточности, в том числе ее терминальной стадии, а также большей доступностью гемодиализа. Установлено, что изменения ключевых параметров фосфорно-кальциевого обмена повышают риск развития костной и сердечно-сосудистой патологии, вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных. В статье представлены результаты статистической оценки фосфорно-кальциевого обмена у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом.

**Ключевые слова:** фосфорно-кальциевый обмен; гемодиализ; хроническая почечная недостаточность.

Efremova O.A.  
Golovin A.I.  
Khodykina Ju.E.

**PECULIARITIES OF CALCIUM AND PHOSPHORUS METABOLISM  
OF THE PATIENTS UNDERGOING MEDICAL TREATMENT WITH  
PROGRAMMED HEMODIALYSIS**

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia, E-mail: efremova@bsu.edu.ru

**Abstract**

In recent years, a steadily increasing number of patients undergoing treatment with programmed hemodialysis has been registered worldwide. The tendency is connected with a constant growth in the number of cases of chronic kidney failure, including its terminal stage, alongside with a greater availability of the hemodialysis. It has been found out that the changes in the key parameters of calcium and phosphorus metabolism increase the risk of developing bone and heart-vascular pathology as well as secondary hyperparathyroidism for the dialysis patients. The article presents the results of the statistical evaluation of the calcium and phosphorus metabolism in the patients subjugated to the programmed hemodialysis.

**Key words:** calcium and phosphorus metabolism; hemodialysis; chronic kidney failure

**Введение.** В последние годы во всем мире регистрируется устойчивый рост числа больных, получающих лечение программным гемодиализом. Это связано с увеличением продолжительности жизни пациентов, большей доступностью гемодиализа и с пересмотром многих критериев, регламентирующих отбор больных для проведения программного гемодиализа [12]. Одной из наиболее частых и трудных проблем, возникающих при лечении диализных больных, является коррекция фосфорно-кальциевого обмена [3].

**Основная часть.** При хронической почечной недостаточности нарушаются все звенья

фосфорно-кальциевого обмена. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> уменьшается фильтрация фосфора и повышается его сывороточная концентрация, что вызывает повышение секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). Паратиреоидный гормон подавляет реабсорбцию фосфора, таким образом нормализуя его уровень в сыворотке крови, но при падении СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> этот механизм поддержания нормальной сывороточной концентрации фосфора становится недостаточно эффективным и развивается стойкая гиперфосфатемия, что стимулирует усиленную секрецию ПТГ. При

гиперфосфатемии снижаются продукция и содержание в сыворотке крови кальцитриола. Дефицит кальцитриола вызывает нарушение всасывания кальция в тонком кишечнике и развитие гипокальциемии. При гипокальциемии, персистирующей в течение месяцев, развивается гиперплазия паращитовидных желез (ПЩЖ), обуславливающая избыточную продукцию и секрецию ПТГ, что наряду с гиперфосфатемией является проявлением вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Гипокальциемия, дефицит витамина D и гиперфосфатемия – самые важные факторы, ответственные за гиперплазию паращитовидных желез [8]. Важным этапом диагностического подтверждения вторичного гиперпаратиреоза является установление точной локализации патологически измененных (одной или нескольких) околощитовидных желез – так называемая топическая диагностика [11].

Вторичный гиперпаратиреоз, развивающийся у пациентов с хронической почечной недостаточностью, способствует развитию фиброзно-кистозной остеодистрофии, характеризующейся высокой скоростью костного ремоделирования, снижением минерализации костей, формированием костных кист, остеосклерозом и остеомалацией. Основными клиническими симптомами остеодистрофии являются боли в костях и мышечная слабость. Важным клиническим следствием остеодистрофии становится высокая частота патологических переломов. Установлено, что гиперпаратиреоз играет важную роль не только в развитии изменений скелета, но и в патогенезе кальцификации сосудов и клапанов сердца, гипертрофии левого желудочка, дисфункции иммунной системы, анемии [3, 17]. Эмпирически доказано, что для поддержания процесса ремоделирования кости на нормальном уровне у пациентов с ХПН содержание ПТГ у них должно быть в 2-3 раза выше, чем у здоровых, и должно составлять 120-200 пг/мл [11].

В мониторинг параметров фосфорно-кальциевого обмена у диализных больных входит определение в сыворотке крови кальция и фосфора, щелочной фосфатазы, ПТГ. У больных, получающих лечение препаратами, влияющими на фосфорно-кальциевый обмен, исследования необходимо проводить чаще [3]. Установлено, что изменения некоторых ключевых параметров фосфорно-кальциевого обмена являются факторами риска смертности у диализных больных [4, 13].

Коррекция гиперфосфатемии низкофосфорной диетой и применением фосфатбиндеров все чаще признаются в качестве важного терапевтического подхода к предотвращению опасных для жизни осложнений у диализных больных. Согласно Клиническим практическим рекомендациям K/DOQI, потребление фосфора следует ограничивать до 800-1000 мг/сут (с коррекцией на пищевую потребность в белке) [8, 14, 19]. Если, несмотря на ограничение потребления фосфатов с пищей, не удастся контролировать уровень фосфора и ПТГ в пределах целевых значений, необходимо назначать фосфат-биндеры [7, 8, 21].

Наиболее часто используют кальция карбонат и кальция ацетат [8, 14, 19]. Однако, длительный прием фосфат-связывающих препаратов на основе солей кальция может вызывать гиперкальциемию, которая на фоне приема кальция карбоната бывает в 3,5 раза чаще, чем при использовании кальция ацетата [6, 7, 8, 19].

Фосфат-биндеры на основе кальция эффективно снижают концентрацию фосфора в сыворотке и могут использоваться в качестве начальной фосфат-связывающей терапии. При этом суммарная доза элементарного кальция, используемого для связывания фосфора, поступающего с пищей, не должна превышать 1,5 г/сут [8, 14, 19]. Фосфат-биндеры на основе кальция не должны применяться у диализных больных с гиперкальциемией (корректированный общий кальций сыворотки выше 2,54 ммоль/л) и в тех случаях, когда уровень ПТГ плазмы ниже 150 пг/мл (16,5 пмоль/л) при 2 последовательных измерениях [8, 19]. У таких больных следует отдавать предпочтение фосфатбиндерам, не содержащим кальций [5, 8, 14, 19].

У некоторых больных, длительно получающих лечение гемодиализом, в ряде случаев не удается достичь оптимальной коррекции фосфорно-кальциевого обмена, что может приводить к прогрессированию вторичного гиперпаратиреоза, его переходу в третичный гиперпаратиреоз. В подобных случаях рассматривается вопрос о паратиреоидэктомии. Показания к паратиреоидэктомии могут возникнуть при уровне паратгормона более 800 пг/мл, выраженной остеодистрофии, остеомалации, гиперкальциемии и гиперфосфатемии, резистентной к лечению. Методом выбора является субтотальная паратиреоидэктомия или тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией ткани паращитовидной железы [3, 19].

Согласно клиническим рекомендациям NKF–KDOQITM (Инициатива по улучшению качества лечения заболеваний почек Национального почечного фонда США), главной целью терапии является достижение целевых уровней основных показателей фосфорно-кальциевого обмена: уровня ПТГ – 150–300 пг/мл, скорректированного общего кальция (Ca) – 2,1–2,37 ммоль/л, фосфора (P) – 1,13–1,78 ммоль/л и кальций-фосфорного произведения ( $Ca \times P$ ) – < 4,44 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> [9, 19].

Адекватный контроль за четырьмя основными биохимическими показателями костного и минерального обмена остается одной из наиболее сложных задач, решить которую удастся только у менее, чем у 6 % больных, получающих диализ [9, 20].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что среди больных, достигших целевых значений по уровням ПТГ, Ca и P риск смерти оказывается значительно ниже [9, 15, 16, 18].

**Цель работы:** изучить показатели фосфорно-кальциевого обмена у больных, получающих лечение программным гемодиализом в зависимости от пола, длительности диализной терапии, сопутствующих заболеваний.

#### Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе отделения гравитационной хирургии БОКБ Святителя Иоасафа. Для изучения фосфорно-кальциевого обмена исследовались следующие показатели в плазме крови: уровень общего кальция (Ca), сывороточного фосфора (P), паратиреоидного гормона (ПТГ), а также рассчитывалось кальций-фосфорное произведение ( $Ca \times P$ ).

Статистическая обработка данных проведена с помощью стандартных пакетов прикладных программ Excel (Microsoft, 2007), STATISTICA 7 после проверки на нормальность их распределения.

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Проведен ретроспективный анализ 46 историй болезни пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом. 19 мужчин – 41,3%, средний возраст 49,2±9,42 лет, 27 женщин – 58,7%, средний возраст 51,15±5,5 лет. По продолжительности лечения программным гемодиализом было следующее распределение: до 1 года на диализе – 36,96% (n=17) больных, от 1 года до 5 лет – 43,48% (n=20) больных, более 5 лет – 19,56% (n=9) больных. Всем пациентам проводили бикарбонатный гемодиализ 3 раза в

неделю с продолжительностью сеанса не менее 4 часов. Концентрация кальция в диализирующем растворе составляла 1,75 ммоль/л. В структуре заболеваний, приведших к хронической почечной недостаточности преобладал хронический гломерулонефрит в 47,83% (n=22) случаев, на втором месте диабетический нефросклероз в 15,22% (n=7) случаев, хронический пиелонефрит встречался в 10,87% (n=5) случаев, поликистоз почек в 8,7% (n=4) случаев, поражение почек вследствие артериальной гипертензии в 6,52% (n=3) случаев, другие поражения почек 10,86% (n=5) случаев. Следует отметить, что по данным Российского регистра заместительной почечной терапии, диабетический нефросклероз был только на третьем месте, в структуре причин хронической почечной недостаточности в популяции больных, получающих лечение программным гемодиализом на 31.12.2011 [1]. Данная тенденция дополнительно подтверждает пандемию сахарного диабета [10]. Так по данным Смирновой М.С. основные причины развития терминальной ХПН в РФ и в Белгородской области согласуются по нозологиям. Ведущей причиной являются хронические гломерулонефриты, второе место разделяют поликистоз почек и пиелонефриты, в нашей области отмечается и диабетическая нефропатия. В частности, заболевания почек, возникающие на фоне сахарного диабета, являются наиболее распространенной причиной терминальной ХПН в США и в Канаде и составляют более трети частоты новых случаев тХПН. По остальным нозологиям картина примерно одинаковая [10].

Среди сопутствующих заболеваний, диагностированных у больных, находящихся на гемодиализе преобладали артериальная гипертензия 39,13% (n=18) случаев и вторичный гиперпаратиреоз 21,74% (n=10) случаев, другие сопутствующие заболевания встречались менее 10 % случаев. Полученные результаты соответствуют данным Российского регистра заместительной почечной терапии на 31.12.2013 [2].

Анализ данных биохимического исследования крови показал, что уровень фосфора в крови у мужчин составил – 1,69±0,11 ммоль/л и у женщин – 1,71±0,16 ммоль/л. При целевых значениях фосфора для диализных больных 1,13–1,78 ммоль/л [19]. По сравнению с целевыми значениями у 34,78% (n=16) наблюдаемых больных уровень фосфора был достоверно повышен. Уровень кальция в крови у мужчин составил – 2,39±0,14 ммоль/л и у



женщин –  $2,41 \pm 0,18$  ммоль/л. При целевых значениях кальция для диализных больных  $2,1-2,37$  ммоль/л [19]. По сравнению с целевыми значениями у 47,83% ( $n=22$ ) наблюдаемых больных уровень фосфора был достоверно повышен. Для коррекции фосфорно-кальциевого обмена у таких больных, следует отдавать предпочтение фосфатбиндерам, не содержащим кальций [5, 8, 14, 19]. Кальций-фосфорное произведение ( $Ca \times P$ ) у мужчин было –  $4,16 \pm 0,10$  ммоль/л и у женщин –  $4,22 \pm 0,16$  ммоль/л, при целевых значениях для диализных больных ниже  $4,44$  ммоль/л [17]. Уровень паратиреоидного гормона у мужчин составил  $317,9 \pm 78,7$  ммоль/л, у женщин  $322 \pm 84,3$  ммоль/л, при целевых значениях для диализных больных  $150-300$  ммоль/л [19]. Следует отметить, что уровень паратиреоидного гормона был достоверно повышен у 39,13% ( $n=18$ ) больных, по сравнению с целевыми значениями, при этом вторичный гиперпаратиреоз был диагностирован только у 21,74% ( $n=10$ ) больных. Данная тенденция показывает, что у 17,39% ( $n=8$ ) больных высокий риск развития вторичного гиперпаратиреоза.

Для коррекции фосфорно-кальциевого обмена всем больным назначалась гипофосфатемическая диета. 76,1% ( $n=35$ ) от общего числа больных назначались фосфат-связывающие препараты. Из них 52,18% ( $n=24$ ) больных принимали кальций-содержащие препараты, а 23,92% ( $n=11$ ) препараты не содержащие кальций. Для коррекции уровня паратиреоидного гормона больным назначались кальцимитетики, доза препарата и кратность приема определялись индивидуально.

## Заключение

В результате исследования было выявлено, что основными причинами развития хронической почечной недостаточности стали хронический гломерулонефрит в 47,83% случаев и диабетический нефросклероз в 15,22% случаев. Среди сопутствующих заболеваний, преобладали артериальная гипертензия 39,13% случаев и вторичный гиперпаратиреоз 21,74% случаев.

Анализ данных биохимического исследования крови показал, что коррекция фосфорно-кальциевого обмена независимо от продолжительности лечения программным гемодиализом достаточно эффективна. Оказалось, что кальций-фосфорное произведение и уровень фосфора в крови были в пределах целевых значений, отмечалось умеренное повышение уровня кальция. А вот уровень паратиреоидного гормона у мужчин и женщин превышал целевые

значения ( $317,9 \pm 78,7$  ммоль/л и  $322 \pm 84,3$  ммоль/л соответственно), что является риском развития вторичного гиперпаратиреоза в данной группе больных.

У больных на программном гемодиализе необходимо регулярно контролировать основные параметры фосфорно-кальциевого обмена (уровень кальция, фосфора, а также кальций-фосфорное произведение) с целью профилактики костной и сердечно-сосудистой патологии, а также контролировать уровень паратиреоидного гормона, с целью профилактики вторичного гиперпаратиреоза.

## Список литературы

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая). Нефрология и диализ. 2014. Т. 16. № 2. С. 198-199.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. (Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества. Часть вторая) Нефрология и диализ, 2016. Т. 18. №2. С. 123-125.
3. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Королева Е.А. Альфакальцидол в коррекции фосфорно-кальциевого обмена у больных с хронической болезнью почек // «Русский медицинский журнал». 2008. №7. С. 463.
4. Гавриленков П.В. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом: Дис. ... к-та мед. наук. Санкт-Петербург, 2002. 15 с.
5. Ермоленко В.М. Хроническая почечная недостаточность. Нефрология: национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 579-629.
6. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация (обзор литературы). Нефрол. диал. 2009. 4(11). С. 276-292.
7. Коломиец М.В., Бильченко А.В. Метаболизм ксантинов при прогрессировании хронической сердечной недостаточности: особенности нарушений у больных с сопутствующей хронической болезнью почек // Научный результат. Серия «Медицина Фармация». 2016. Т. 2. № 1(7). С. 17-23.
8. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III–V стадий// Клиническая нефрология. 2011. №1. С. 58-68.
9. Новые возможности в лечении вторичного гиперпаратиреоза у больных на программном

гемодиализе при комбинированной терапии цинакальцетом и малыми дозами активного метаболита витамина D / Шутов Е.В., Лашутин С.В., Люосев В.С., Рябинская Г.В., Горелова Е.А., Леванковская Е.И. // Клиническая нефрология. 2011. №5. С. 41-46.

10. Свиридова М.С., Ефремова О.А., Камышникова Л.А. Распространенность хронической болезни почек I-III стадий в Белгородской области. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013. Т. 21. № 4. (147). С. 182-186.

11. Современные аспекты диагностики и лечения гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек / Ефремова О.А., Маликова А.А., Камышникова Л.А., Болховитина О.А. // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2015. №22 (219). С. 12-17.

12. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ. СПб.: Фолиант, 2001. С. 312.

13. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. Am J Kidney Dis 1998. 31. Pp. 607-617

14. Craver L., Marco M.P., Martinez I. et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1–5-achievement of K/DOQI target ranges. Nephrol. Dial. Transplant. 2007. 22. Pp. 1171-1176.

15. Danese M., Belozeroff V., Smirnakis K. et al. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. 3. Pp. 1423-1429.

16. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. Nephrol. Dial. Transplant. 2010. 10. Pp. 1-8.

17. Horl W. H. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19, Suppl. 5. Pp. 2-8.

18. Kalantar-Zadeh K., Kuwae N., Regidor D. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 2006. 70. Pp. 771-780.

19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines: bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am. J. Kidney Dis. 2003. 42 (Suppl 4). Pp. 1-201.

20. Tan AU Jr., Levine B.S., Mazess R.B. et al. Effective suppression of parathyroid hormone by 1 alpha-hydroxy-vitamin D2 in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 1997. 51. Pp. 317-323.

21. Wang L., Jerosch-Herold M., Jacobs J. et al. Coronary Artery Calcification and Myocardial Perfusion in Asymptomatic Adults: The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J. Am. Coll. Cardiol. 2006. 48. Pp. 1018-1026.

## References

1. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Replacement therapy in patients with chronic renal failure and methods of peritoneal dialysis kidney transplantation in the Russian Federation in 1998-2011 years. (Report to the Russian Register of renal replacement therapy. Part Two). Nephrology and Dialysis. Vol. 16. № 2. 2014. Pp. 198-199.

2. Bikbov B.T., Tomilina N.A. The composition of patients and quality of care indicators in the substitution treatment of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2013 years. (Report according to renal replacement therapy register Russian Dialysis Society. Part Two) Nephrology and Dialysis, 2016. Vol. 18. №2. Pp. 123-125.

3. Bondar I.A., Klimontov V.V., Koroleva E.A. Alfakaltsidol in correction of a phosphorus-calcium exchange at patients with a chronic illness of kidneys//The Russian Medical Journal. 2008. N. 7. 463p

4. Gavrilencov P.V. Features of calcium and phosphorus metabolism in patients with chronic renal failure treated with chronic hemodialysis. Abstract of the PhD thesis in Medicine. St. Petersburg, 2002. P.3

5. Ermolenko V.M., Chronic renal failure. Nephrology: national leadership. Edited by. ON. Mukhina. M.: GEOTAR Media. 2009. Pp. 579-629

6. Zemchenkov A.Y., Gerasimchuk R.P. Activators of vitamin D receptors and vascular calcification (a review). Nephrology. Dialysis. 2009. 4 (11). Pp.276-292

7. Kolomiets M.V., Bilchenko A.V. Xanthine metabolism in the progression of chronic heart failure: features of disorders in patients with concomitant chronic kidney disease. Research results. Series «Medicine and Pharmacy». Vol. 2. № 1(7). Pp. 17-23.

8. Milovanova L.Y., Milovanov Y.S., Kozlovskaya L.V. Imbalances of calcium-phosphorus metabolism in chronic kidney disease stages III-V. Clinical Nephrology. 2011. №1. Pp. 58-68

9. New opportunities in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis therapy in combination with small doses of cinacalcet and the active metabolite of vitamin D / Shutov E.V., Lashutin S.V., Lyuosev V.S., Ryabinskaya G.V., Gorelova E. A., Levankovskaya E.I. Clinical Nephrology. 2011. № 5. Pp. 41-46.

10. Sviridova M.S., Efremova O.A., Kamyshnikova L.A. The prevalence of chronic kidney disease stage I-III in the Belgorod region. Scientific statements Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2013. Vol. 21. № 4. (147). Pp. 182-186.

11. Modern aspects of diagnostics and hyperparathyroidism treatment in patients with the chronic illness of kidneys / Efremova O.A., Malikova A.A., Kamyshnikova L.A., Bolkhovitina O.A. Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2015. № 22. (219). Pp. 12-17.

12. Chuprasov V.B. Long term hemodialysis. SPb.: Foliant, 2001. 312 p.

13. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x

phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. Am J Kidney Dis 1998. 31. Pp. 607-617

14. Craver L., Marco M.P., Martinez I. et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1–5-achievement of K/DOQI target ranges. Nephrol. Dial. Transplant. 2007. 22. Pp. 1171-1176.

15. Danese M., Belozeroff V., Smirnakis K. et al. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. 3. Pp. 1423-1429.

16. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. Nephrol. Dial. Transplant. 2010. 10. Pp. 1-8.

17. Horl W. H. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19, Suppl. 5. P. 2-8.

18. Kalantar-Zadeh K., Kuwae N., Regidor D. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 2006. 70. Pp. 771-780.

19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines: bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am. J. Kidney Dis. 2003. 42 (Suppl 4). Pp. 1-201.

20. Tan AU Jr., Levine B.S., Mazess R.B. et al. Effective suppression of parathyroid hormone by 1 alpha-hydroxy-vitamin D2 in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 1997. 51. Pp. 317-323.

21. Wang L., Jerosch-Herold M., Jacobs J. et al. Coronary Artery Calcification and Myocardial Perfusion in Asymptomatic Adults: The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J. Am. Coll. Cardiol. 2006. 48. Pp. 1018-1026.

**Ефремова Ольга Алексеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии

**Головин Андрей Иванович**, студент 6 курса Медицинского института

**Ходыкина Юлия Евгеньевна**, студентка 6 курса Медицинского института

**Efremova Olga Alekseevna**, MD, Professor, Head of Department of Faculty Therapy

**Golovin Andrey Ivanovich**, Six-year Student, Institute of Medicine

**Khodykina Julia Evgenyevna**, Six-year Student, Institute of Medicine

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ BIOMEDICAL SCIENCES

УДК 611.145.11

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-30-36

Фоминых Т.А.<sup>1</sup>  
Дьяченко А.П.<sup>1</sup>  
Виноградов А.А.<sup>2</sup>

### МОРФОЛОГИЯ ВЕНОЗНЫХ ПРИТОКОВ КРУПНЫХ СИНУСОВ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ

<sup>1</sup>Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского; ул. Александра Невского (Розы Люксембург), 27а, г. Симферополь, 295006, АР Крым, Россия

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; ул. Высоковольная, 9, г. Рязань, 390026, Россия. E-mail: tanusha\_f@front.ru

#### Аннотация

Настоящая работа посвящена изучению актуального вопроса морфологии венозной системы головы, а именно особенностям взаимоотношений крупных синусов твердой мозговой оболочки и их притоков – вен головного мозга и мозжечка. Исследование проведено на нативных препаратах головного мозга с оболочками и коррозионных препаратах венозных образований головы человека. Использованы традиционные морфологические методы исследования, в том числе инъекционная и коррозионная методики. Изучены морфологические особенности венозной системы головы человека, в частности, взаимоотношения синусов твердой мозговой оболочки с их притоками. Описаны взаимоотношения поверхностных и глубоких вен головного мозга с крупными синусами твердой мозговой оболочки, рассмотрены варианты впадения приносящих вен в синусы, диапазон изменчивости их количества и размеров. Выделены наиболее типичные места впадения мозговых и мозжечковых вен в синусы твердой оболочки. Проведен анализ функциональной роли синусов в зависимости от количества венозных притоков.

**Ключевые слова:** морфология; вены головного мозга; синусы твердой оболочки.

Fominykh T.A.<sup>1</sup>  
D'yachenko A.P.<sup>1</sup>  
Vinogradov A.A.<sup>2</sup>

### MORPHOLOGY OF THE VENOUS TRIBUTARIES OF LARGE DURAL SINUSES

<sup>1</sup> Crimea State Medical University, 27a Alexander Nevskiy St., Simferopol, 295006, Crimea, Russia

<sup>2</sup> Ryazan State Medical University, 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390026, Russia. E-mail: tanusha\_f@front.ru

#### Abstract

The present research is devoted to the study of a topical issue of morphology of the venoussystem of the head, namely to the features of interrelations of large sinuses of the dura mater and their tributaries – veins of the cerebrum and the cerebellum. The research is performed on the native preparations of the brain with envelopes and corrosive preparations of venous formations of the human head. The traditional morphological methods of the research including injection and corrosive methods, were used. The morphological features of the venoussystem of the human head were studied, in particular, the relations of the dural sinuses with their tributaries. The interrelations of superficial and deep veins of the brain with the large sinuses of the dura mater are described, the variants of the inflow of afferent veins, the range of changeability of their amount and sizes are considered. The most typical places of the inflow of cerebral and cerebellar veins are selected in the large dural sinuses. The analysis of the functional role of sinuses is conducted depending on the amount of venous tributaries.

**Key words:** morphology; cerebral veins; dura mater sinuses.

**Введение.** В настоящее время сосудистая патология головного мозга занимает одно из ведущих мест в перечне наиболее актуальных

нозологий клинической медицины. Изучение мозгового кровообращения и его расстройств тесно связано с исследованием закономерностей



внутричерепного венозного кровообращения, и, прежде всего, морфологии венозной системы головного мозга и его оболочек [1, 9, 11].

Венозная система головы, ее внечерепная сеть, диплоические вены, синусы и вены твердой мозговой оболочки (ТМО) и головного мозга функционируют как единая система [3, 7, 13]. Большой теоретический и практический интерес представляет роль венозной системы в возникновении острых нарушений мозгового кровообращения, особенно в случаях затруднения оттока крови от головного мозга [1, 12]. В случае возникновения венозного застоя в полости черепа индивидуальные особенности строения венозной системы могут способствовать облегчению венозного оттока или усложнять его [7, 9]. Не уменьшается также интерес исследователей к физиологии и патологии поверхностных мозговых вен, а также их взаимоотношений с синусами ТМО [4, 14, 15].

Изучение анатомической изменчивости сосудистой системы дает дополнительные материалы относительно патогенетических механизмов тромбообразования в синусах и позволяет индивидуализировать лечебный процесс [5, 6, 16]. Поэтому исследование морфологических и функциональных особенностей синусов твердой оболочки и их венозных притоков представляет значительный интерес для теоретической и практической медицины [8, 10].

## Основная часть:

**Цель работы** – изучение диапазона анатомической изменчивости и взаимоотношений крупных синусов твердой мозговой оболочки и впадающих в них вен.

**Материал и методы исследования.** Материалом для исследования послужили 63 препарата головного мозга с оболочками, взятых от трупов взрослых людей, умерших от причин, не связанных с патологией сосудистой системы головы, а также 12 коррозионных препаратов внутричерепных венозных образований (синусов и вен). В исследовании использовались традиционные морфологические методики, в основном – инъекционная и коррозионная [2]. Все исследования были выполнены с соблюдением биоэтических норм, регламентированных Конвенцией совета Европы о правах человека и биомедицины.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В результате проведенного нами исследования установлено, что притоки синусов твердой мозговой оболочки, – вены мозга и мозжечка, дуральные и диплоические вены, – отличаются широким диапазоном изменчивости.

Притокам верхнего сагиттального синуса (ВСС) (а именно венам верхнебоковой и медиальной поверхностей полушарий головного мозга, а также венам конвекситальной ТМО) присуща ярко выраженная асимметрия. В данный синус впадают поверхностные вены полушарий большого мозга (рис. 1).

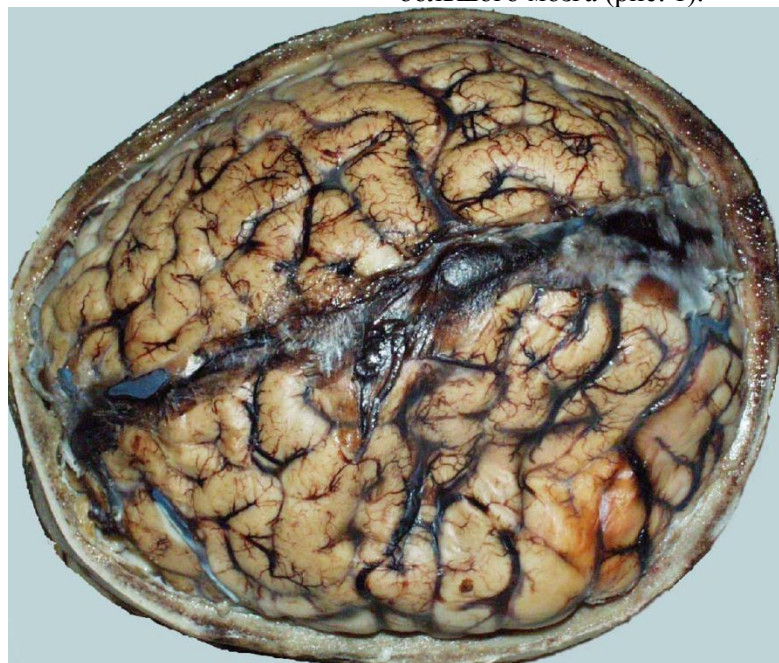


Рис. 1. Общий вид поверхностных вен головного мозга, впадающих в верхний сагиттальный синус. Тотальная инъекция венозной системы головы тушью-желатиной. Мужчина, 62 года, брахицефал.

Fig. 1. The general view of superficial cerebral veins flowing into the superior sagittal sinus. Total injection of the venous system of the head with Indian ink with gelatin. A 62-year-old man, brachycephalic.

Точного совпадения количества вен, впадающих в верхний сагиттальный синус, слева и справа не обнаружено. Такое совпадение скорее

можно считать исключением. При этом количество притоков весьма изменчиво (рис. 2).

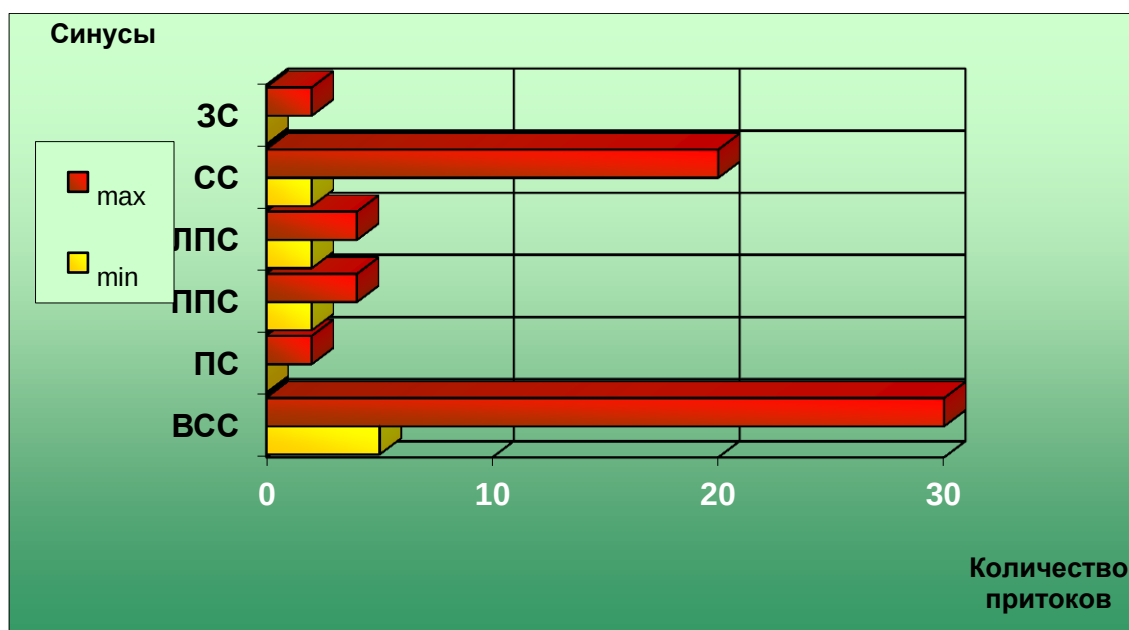


Рис. 2. Количество притоков синусов твердой оболочки головного мозга (ЗС – прямой синус; СС – Синусный сток; ЛПС – левый поперечный синус; ППС – правый поперечный синус; ПС – прямой синус; ВСС – верхний сагиттальный синус)

Fig. 2. The amount of tributaries of the dural sinuses (ЗС – occipital sinus; СС – confluence of sinuses; ЛПС – left transverse sinus; ППС – right transverse sinus; ПС – straight sinus; ВСС – superior sagittal sinus)

В 20% случаев ВСС сообщается с нижним сагиттальным синусом анастомозами, которые, как правило, расположены преимущественно в средней или задней трети большого серпа мозга между листками твердой оболочки, образующими также боковые стенки ВСС.

Притоки верхнего сагиттального синуса обеспечивают дренаж венозной крови от конвекситальной и медиальной поверхностей полушарий головного мозга. Количество поверхностных вен мозга, впадающих в данный синус, колеблется от 5-7 до 12 с одной

стороны (рис. 2).

При этом часто (в 78% сл.) мозговые вены образуют своеобразные стоки, когда несколько сосудов впадают вместе в определенный участок синуса. Перед впадением в синус вены на протяжении 0,5-4,5 см проходят в толще ТМО (так наз. интрадуральный отдел вен). В ряде случаев между фиксированной паутинной оболочкой и интрадуральными отделами мозговой вены на некотором протяжении расположен свободный отдел указанной вены (рис. 3, 4).

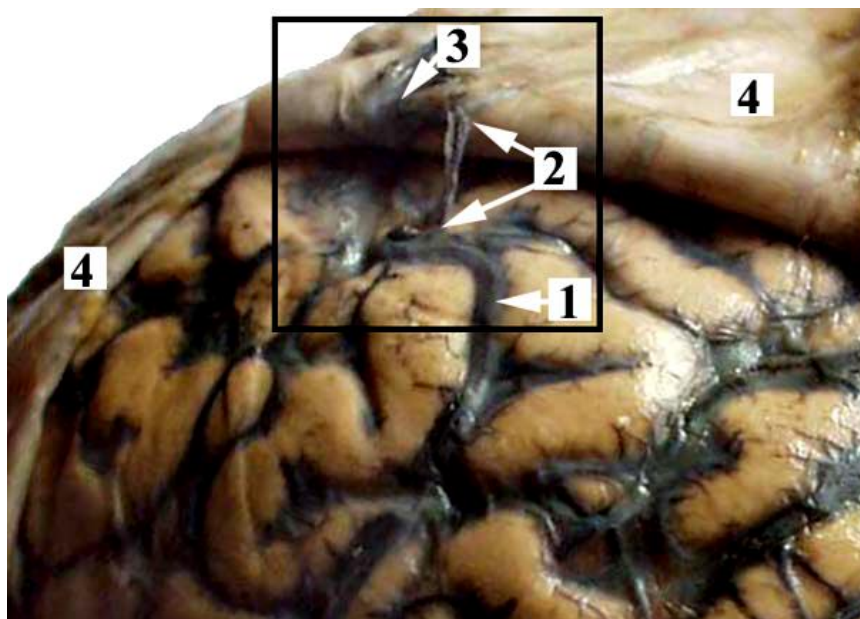


Рис. 3. Характер впадения поверхностных вен большого мозга в верхний сагиттальный синус: 1 – поверхностная вена головного мозга; 2 – свободный отдел мозговой вены; 3 – интрадуральный отдел мозговой вены; 4 – конвексальная ТМО. Головной мозг женщины 67 лет, брахицефала.

Fig. 3. Disposition of the inflow of superficial cerebral veins into the superior sagittal sinus: 1 – superficial vein of the brain; 2 – free part of the cerebral vein; 3 – intradural part of the cerebral vein; 4 – convexal dura mater. The brain of a 67-year-old brachycephalic woman.

Большинство вен впадают в синус под острым углом, при этом основные стволы вен-притоков ориентированы почти под прямым углом относительно продольной линии синуса (рис. 5). Устья мозговых вен и венозных стоков в

просвете синуса распределены неравномерно. В лобном отделе расположено 40% отверстий, в центральном отделе – 40,2%, в теменном – 17,5%, в затылочном – 2,3%.

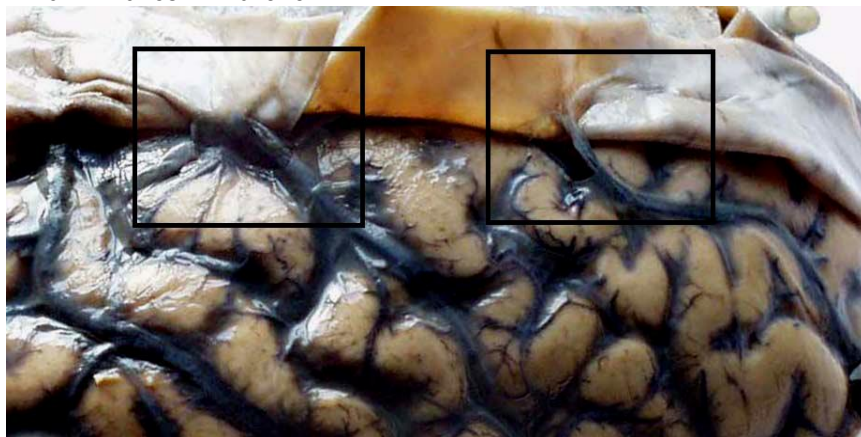


Рис. 4. Интрадуральный вариант впадения поверхностных вен большого мозга (обведены) в верхний сагиттальный синус. Головной мозг мужчины 69 лет, брахицефала.

Fig. 4. Intradural variant of the inflow of the superficial cerebral veins (outlined) into the superior sagittal sinus. The brain of a 69-year-old brachycephalic man.

Устья магистральных мозговых вен и венозных стоков располагаются преимущественно в центральном отделе синуса, соответственно в области vertex. В области боковых лакун верхнего сагиттального синуса имеет место слияние оболочечных вен с

поверхностными мозговыми.

В целом обильное количество связей верхнего сагиттального синуса с другими венозными образованиями способствует развитию коллатерального кровообращения в данной области.





Рис. 5. Венозные притоки ВСС, впадающие в синус под острым углом. Коррозионный препарат, инъекция пластмассой «Редонт-3». Жен, 48 лет, мезоцефал

Fig. 5. Venous tributaries of the superior sagittal sinus, which inflow into it under an acute angle. The corrosal cast, injection by plastic mass «Redont-3». A mesocephalic 48-year-old woman

Нижний сагиттальный синус в случаях достаточного развития отводит кровь от базальных отделов лобных долей части медиальной поверхности полушарий большого мозга и мозолистого тела; указанные вены впадают в начальный отдел синуса. Притоками данного синуса являются также вены серпа большого мозга. Большое количество соединительных вен, которые проходят между листками серпа большого мозга,

сообщают верхний и нижний сагиттальный синусы между собой.

Основным функционально важным притоком прямой синуса является вена Галена, которая собирает кровь от глубоких структур головного мозга. Количество притоков большой вены мозга иногда достигает 12-15, причем главный ствол вены представлен коротким (около 0,5 см) и широким сосудом (рис. 6).

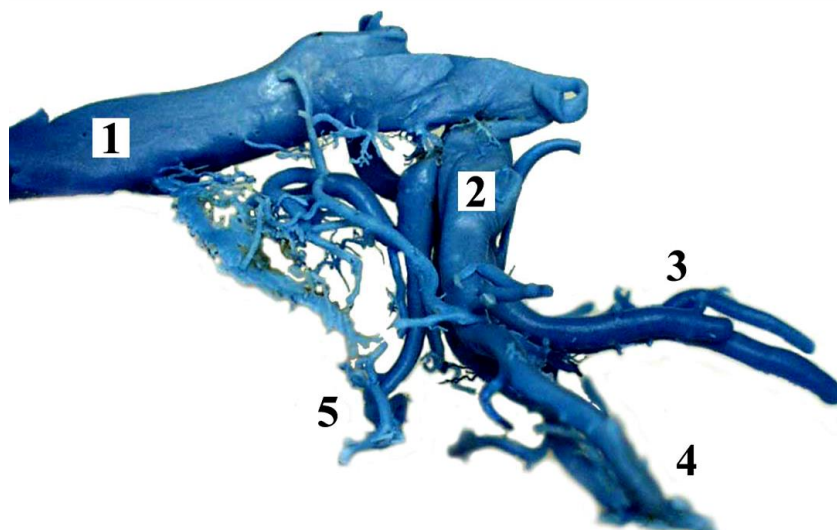


Рис. 6. Прямой синус и его притоки: 1 – прямой синус; 2 – большая вена головного мозга (вена Галена); 3 – передние притоки вены Галена (внутренние вены мозга); 4 – заднебоковые притоки вены Галена; 5 – базальные притоки. Коррозионный препарат, инъекция пластмассой «Редонт». Муж., 56 лет, брахицефал

Fig. 6. The straight sinus and its tributaries: 1 – straight sinus; 2 – vein of Galen; 3 – anterior tributaries of the vein of Galen; 4 – posterolateral tributaries of the vein of Galen; 5 – basal tributaries. The corrosal cast, injection by plastic mass «Redont-3». A 48-year-old brachycephalic man



Таким образом, прямой синус отводит кровь преимущественно от центральных и базальных отделов головного мозга и нижнего сагиттального синуса (в случаях его наличия). Кроме того, притоками ПС являются вены мозжечка и тенториальные синусы. Вены мозжечка могут впадать в прямой синус непосредственно или посредством вен и синусов мозжечкового намета. Чаще всего мозжечковые вены впадают в ПС через нижнюю его стенку в области синусного стока на границе с ним (рис. 6). Диаметр этих вен обычно около 1-1,5 мм. Отмечено, что в случаях отсутствия мозжечковых вен на препаратах достаточно хорошо развит затылочный синус с просветом, превышающим 3 мм в сечении. Вены мозга, впадающие в синус, наблюдаются реже мозжечковых. Тенториальные синусы чаще всего впадают в терминальный отдел прямого синуса (на его границе с синусным стоком) или в его заднюю треть, и достигают 7 мм в ширину.

Притоками поперечных синусов являются вены затылочных долей большого мозга и мозжечка, а также вены затылочных отделов твердой оболочки намета. В медиальные отделы указанных синусов впадают тенториальные синусы, достигающие 6 мм в ширину. В место перехода поперечных синусов в сигмовидные впадают верхние каменистые синусы. В поперечные синусы впадают вены височной и затылочной долей мозга, верхний каменистый и иногда каменисто-чешуйчатый синусы, вены мозжечка, а также тенториальные синусы и вены.

Количество мозговых вен-притоков поперечных синусов составляет в среднем 2-4 с каждой стороны, причем чаще всего мозговые вены впадают на границе с сигмовидным синусом (на 1-1,5 см выше сосцевидного эмиссария). Сюда же впадают верхний каменистый и каменисто-чешуйчатый синусы. В итоге возникает своеобразный боковой венозный сток, за счет какого значительно возрастает диаметр нижерасположенного сигмовидного синуса. Тенториальные синусы впадают чаще на границе поперечных синусов с синусным стоком. Вены мозжечка, как правило, прежде чем достичь поперечных синусов, проходят некоторое расстояние в палатке мозжечка. В поперечные синусы может впадать (в случаях наличия) затылочный синус, одним стволом или разделяясь на каналы.

Притоками синусного стока являются вены мозга и мозжечка, вены прилежащих участков ТМО, вены мозжечкового намета, серпа большого мозга и затылочные эмиссарные вены.

В сигмовидные синусы впадают вены соответствующих отделов твердой оболочки. На границе сигмовидных синусов с поперечными

практически всегда впадает группа мозговых вен количеством до 8-9 и диаметром до 4 мм.

Таким образом, вены головного мозга дренируют кровь преимущественно в синусы твердой мозговой оболочки, причем кровь от определенных отделов головного мозга отводится в соответствующие синусы ТМО, но количество и диаметр притоков последних достаточно изменчиво.

## Закключение

Проведенное комплексное изучение морфологических особенностей крупных синусов твердой мозговой оболочки и их притоков с точки зрения учения об индивидуальной анатомической изменчивости подтверждает широкий диапазон изменчивости данных венозных образований. Тесная связь между всеми ярусами венозной системы головы, компонентами которой являются синусы ТМО, вены головного мозга и его оболочек, обуславливает многообразие клинических проявлений венозной дисциркуляции и процессов тромбообразования в данной системе. Установленный диапазон изменчивости взаимоотношений синусов твердой мозговой оболочки и их притоков необходимо учитывать во время выбора оперативных доступов к внутречерепным образованиям и выполнения хирургических манипуляций в данной области.

## Список литературы

1. Абрамова М.Ф., Степанова И.А., Шаюнова С.В. Визуализация сосудов головного мозга с помощью неинвазивной ультразвуковой сонографии // Детские болезни сердца и сосудов. № 1. 2014. С. 18-27.
2. Вовк Ю.Н., Фоминых Т.А., Дьяченко А.П. Практические рекомендации по изготовлению коррозионных препаратов сосудистого русла головного мозга // Морфология. 2002. Т. 122, № 6. С. 68-70.
3. Вотинцев В.А. Венозные синусы твердой мозговой оболочки. Функциональная и прикладная анатомия вен центральной нервной системы. Под ред. С.С. Михайлова, И.И.Кагана. Оренбург, 1975. С. 53-65.
4. Асимметрия артериовенозных взаимоотношений поверхностных сосудов мозжечка человека // Актуальні проблеми біології та медицини (додаток) / А.П. Дьяченко, Т.А. Фоминых, К.В. Бойко, Д.А.-Р. Чалбаш / Збірник наукових праць за матеріалами ІХ Міжрегіональної наукової конференції (26-27 травня 2011 року, м. Луганськ). Луганськ : ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка». С. 33-34.
5. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В. Острый венозный тромбоз: базовые принципы терапии // Медицина неотложных состояний. 2006. № 4 (5). С. 28-32.
6. Диагностика и тактика лечения больных с тромбозом церебральных вен и синусов / С.А. Лихачев, Н.М. Чечик, Л.И. Никитина, Е.А. Дорох // Медицинские новости. 2005. № 7. С. 12-17.

7. Моршинин Р.Г. Поверхностные вены головного мозга. Функциональная и прикладная анатомия вен центральной нервной системы / Под редакцией проф. С.С.Михайлова и проф. И.И.Кагана. Оренбург, 1975. С. 21-35.

8. Пизова Н. Венозное кровообращение головного мозга: диагностика и принципы терапии // Врач. № 4. 2015. С. 7-10.

9. Фоминых Т.А. Маркович О.В. Особенности раннего онтогенеза некоторых синусов твердой мозговой оболочки человека / Материалы объединенного XII конгресса международной ассоциации морфологов и VII съезда Всероссийского научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов // Морфология. 2014. Т. 145, № 3. С. 27.

10. Andeweg J. The anatomy of collateral venous flow from the brain and its value in aetiological interpretation of intracranial pathology. Neuroradiology. 1996. Vol. 38, № 7. Pp. 621-628.

11. Lang J., Schneider W. The superficial cerebral veins. Gegenbaurs Morphol. 1989. Vol. 135, № 2. Pp. 271-303.

12. The role of surgery for high-grade intracranial dural arteriovenous fistulas: importance of obliteration of venous outflow / J.K. Liu, A. Dogan, D.B. Ellegala, J. Carlson, G.M. Nesbit, S.L. Barnwell, J.B. Delashaw. J. Neurosurg. 2009.

13. McKinnon S.G. Anatomy of the cerebral veins, dural sinuses, sella, meninges, and CSF spaces. Neuroimaging Clin. N. Am. 1998. Vol. 8, № 1. Pp. 101-111.

14. Morphological study of sinus flow in the confluence of sinuses / H.K. Park, H.G. Bae, S.K. Choi, J.C. Chang, S.J. Cho, B.J. Byun, K.B. Sim. Clin. Anat. 2008. № 21(4). Pp. 294-300.

15. Anatomical study of the superior cerebral veins / C.R. Piffer, Y. Horn, J. Hureau, V. Meininger. Anat. Anz. 1985. Vol. 160, № 4. Pp. 271-283.

16. Intracranial venous hemodynamics is a factor related to a favorable outcome in cerebral venous thrombosis / E. Stolz, T. Gerriets, R.H. Bodeker, M. Hugens- Penzel, M. Kaps. Stroke. 2002. Vol. 33, № 6. Pp. 1645-1650.

## References

1. Abramova M.F., Stepanova I.A., Shayunova S.V. The visualization of the cerebral vessels by the noninvasive ultrasound sonography. Pediatric diseases of the heart and vessels. № 1. 2014. Pp. 18-27.

2. Vovk Yu.N., Fominykh T.A., Dyachenko A.P. Practical recommendations on the preparation of corrosion casts of the cerebral vascular bed. Morphologiya. 2002. Vol. 122, № 6. Pp. 68-70.

3. Votintsev V.A. The venous sinuses of the dura mater. Functional and practical anatomy of the central nervous system veins. Orenburg, 1975. Pp. 53-65.

4. Asymmetry of the arteriovenous interrelations of the superficial cerebellar vessel of the human / A.P. D'yachenko, T.A. Fominykh, K.V. Boyko, D.A.-R. Chalbash. The actual problems of biology and medicine. IX Interregional scientific conference, 2011. Lugansk, LNU named after Taras Shevchenko. Pp. 33-34.

5. Kirienko A.I., Matyushenko A.A., Andriyashkin V.V. Acute venous thrombosis: the basics principles of the therapy. The medicine of emergency. 2006. № 4 (5). Pp. 28-32.

6. Likhachyov S.A., Chechik N.M., Nikitina L.I., Dorokh E.A. Diagnostics and treatment tactic of patients with cerebral veins and sinuses thrombosis. The Medical News. 2005. № 7. Pp. 12-17.

7. Morshinin R.G. The superficial veins of the brain. Functional and practical anatomy of the central nervous system veins. Orenburg, 1975. Pp. 21-35.

8. Pizova N. The venous cerebral hemocirculation: the diagnostic and therapy principles. Vrach. № 4. 2015. Pp. 7-10.

9. Fominykh T.A., Markovich O.V. The features of early ontogenesis of some dural human sinuses / The Materials of the XII Congress of International Morphologic Association. Morphologia. 2014. T. 145, № 3. Pp. 27.

10. Andeweg J. The anatomy of collateral venous flow from the brain and its value in aetiological interpretation of intracranial pathology. Neuroradiology. 1996. Vol. 38, № 7. Pp. 621-628.

11. Lang J., Schneider W. The superficial cerebral veins. Gegenbaurs Morphol. 1989. Vol. 135, № 2. Pp. 271-303.

12. The role of surgery for high-grade intracranial dural arteriovenous fistulas: importance of obliteration of venous outflow / J.K. Liu, A. Dogan, D.B. Ellegala, J. Carlson, G.M. Nesbit, S.L. Barnwell, J.B. Delashaw. J. Neurosurg. 2009.

13. McKinnon S.G. Anatomy of the cerebral veins, dural sinuses, sella, meninges, and CSF spaces. Neuroimaging Clin. N. Am. 1998. Vol. 8, № 1. Pp. 101-111.

14. Morphological study of sinus flow in the confluence of sinuses / H.K. Park, H.G. Bae, S.K. Choi, J.C. Chang, S.J. Cho, B.J. Byun, K.B. Sim. Clin. Anat. 2008. № 21(4). Pp. 294-300.

15. Anatomical study of the superior cerebral veins / C.R. Piffer, Y. Horn, J. Hureau, V. Meininger. Anat. Anz. 1985. Vol. 160, № 4. Pp. 271-283.

16. Intracranial venous hemodynamics is a factor related to a favorable outcome in cerebral venous thrombosis / E. Stolz, T. Gerriets, R.H. Bodeker, M. Hugens- Penzel, M. Kaps. Stroke. 2002. Vol. 33, № 6. Pp. 1645-1650.

**Фоминых Татьяна Аркадьевна**, заведующая кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии, доктор медицинских наук, профессор.  
**Дьяченко Александр Петрович**, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, кандидат медицинских наук,

**Виноградов Александр Анатольевич**, профессор кафедры ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии, доктор медицинских наук, профессор.

**Fominykh Tatyana Arkadyevna**, Head of Department of Topographical Anatomy and Operative Surgery, Doctor of Medical Sciences, Professor.

**D'yachenko Alexander Petrovich**, Associate Professor, Department of Topographical Anatomy and Operative Surgery, Candidate of Medical Sciences.

**Vinogradov Alexander Anatolyevich**, Professor, Department of Angiology, Vascular and Operative Surgery and Topography Anatomy, Doctor of Medical Sciences, Professor.

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ PHARMACEUTICAL SCIENCES

УДК 615.453.3:615.07

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-37-42

Жилякова Е.Т.  
Цветкова З.Е.  
Кузьмичева О.А.  
Васильев Г.В.

**ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА СОСТАВА ГРАНУЛИРОВАННОЙ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ  
АТЕРОСКЛЕРОЗА И НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТОЗА**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия  
E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

### Аннотация

К патологиям, которые наиболее часто одновременно развиваются в пожилом и старческом возрасте, относятся атеросклероз и неалкогольный стеатогепатоз. Согласно данным научной литературы указанные патологии имеют схожий патогенез, но, несмотря на это, на современном фармацевтическом рынке России отмечается дефицит препаратов, направленных на их комплексное лечение. Принимая во внимание опасность полипрагмазии у пациентов пожилого и старческого возраста, разработка комбинированного препарата в форме гранул, направленного на профилактику неалкогольного стеатогепатоза и атеросклероза, является актуальной. В статье дается теоретическое обоснование использования метионина и извлечения из плодов *Silybum marianum* в качестве активных компонентов гериатрического лекарственного средства комплексного действия, направленного на коррекцию сочетанной патологии атеросклероза и неалкогольного стеатогепатоза у пациентов пожилого возраста. В статье приводятся результаты экспериментального обоснования выбора вспомогательного вещества, состав и концентрация увлажнителя для производства гранул. В результате исследования теоретически и экспериментально обоснован состав гранулированной формы для лечения и профилактики неалкогольного стеатогепатоза и атеросклероза.

**Ключевые слова:** гранулированная лекарственная форма; метионин гериатрия; неалкогольный стеатогепатоз; атеросклероз.

Zhilyakova E.T.  
Tsvetkova Z.E.  
Kuzmicheva O.A.  
Vasilyev G.V.

**JUSTIFICATION AND DEVELOPMENT OF THE GRANULATED DOSAGE  
FORM FOR THE PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS  
AND NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATOSIS**

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

### Abstract

Atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis are pathologies, which most often develop in both the elderly and senile age. According to the scientific literature, these pathologies have a similar pathogenesis, but, despite this, the pharmaceutical market of Russia is scarce of drugs aimed at their complex treatment. Taking into account the risk of polypharmacy in elderly patients, the development of the combined medicine in the form of pellets, aimed at prevention of non-alcoholic steatohepatitis and atherosclerosis, is relevant. The article gives the theoretical justification for the use of methionine, an extract from the fruit of *Silybum marianum* and vitamin B<sub>12</sub> as a component of comprehensive geriatric drug action. The choice of auxiliary substances, the composition and concentration of humectant are experimentally substantiated. In the result, the composition of the pellet form for the treatment and prevention of non-alcoholic steatohepatitis and atherosclerosis was theoretically and experimentally proved.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis; atherosclerosis; granules; methionine; geriatric.

**Введение.** Снижающиеся показатели рождаемости и возрастающая продолжительность жизни изменяют демографическую ситуацию в странах всего мира и формируют одну из глобальных проблем современности – старение населения. Согласно данным Росстата, в ноябре 2014 года количество пожилых жителей Российской Федерации составляло около 19% от общей численности населения [8]. Таким образом, процесс старения населения в России на сегодняшний момент прогрессирует и формирует проблемы во всех сферах повседневной человеческой жизни. В фармацевтической отрасли эта проблема связана с необходимостью оказания геронтологическим пациентам рациональной фармакотерапевтической помощи.

Особенность гериатрической терапии заключается в наличии у пациентов полиморбидных состояний, что, как правило, сопровождается полипрагмазией. По статистике, 55% пожилых пациентов принимают одновременно до 5 препаратов, 42 % – 6–9 препаратов, 10 и более лекарственных средств принимают 3% больных пожилого возраста [2]. Однако одновременный прием нескольких лекарств, может приводить к изменению их фармакологических свойств в организме пожилого пациента, и как следствие, к проявлению побочных эффектов. Поэтому основной стратегией в фармакотерапии гериатрических патологий является необходимость снижения перегрузки организма пожилых пациентов лекарственными препаратами.

Таким образом, рациональная фармакотерапия пожилых пациентов включает использование гериатрических препаратов, в состав которых входят аминокислоты, витаминно-минеральные комплексы и растительные экстракты. Это обуславливается относительно низкой токсичностью таких препаратов, и поэтому возможностью их длительного применения без существенных побочных эффектов.

Кроме того к заболеваниям, которые наиболее часто одновременно развиваются в пожилом и старческом возрасте, относятся атеросклероз и неалкогольный стеатогепатоз [11]. Данные патологии имеют схожий патогенез, однако, в ходе анализа современного фармацевтического рынка, был отмечен дефицит лекарственных препаратов, совмещающих воздействие на патологические изменения паренхимы печени и атеросклеротические изменения сосудов.

Фармакологическое действие препаратов для лечения и профилактики неалкогольного стеатогепатоза и атеросклероза направлено на

уменьшение уровня свободного холестерина с одновременным повышением синтеза лецитина. Таким механизмом действия обладает незаменимая аминокислота метионин [3]. Из лекарственного растительного сырья одним из самых широко распространенных гепатопротекторов являются флаволигнаны плодов *Silybum marianum* [6].

Перспективной лекарственной формой, применяемой в геронтологической терапии, являются гранул для приготовления раствора. Это обусловлено тем, что данная лекарственная форма удобна для применения пациентам, которые испытывают трудности в процессе глотания. К таким категориям пациентов относятся пожилые люди и дети. Технологическими преимуществами гранулированной лекарственной формы являются стабильность, точность дозирования и относительная простота изготовления: технологический процесс включает только стадию получения гранул и их фасовки [1, 7]. Биодоступность гранул выше, чем у других твердых лекарственных форм (таблеток и капсул), это обусловлено меньшим размером частиц, а соответственно более равномерным распределением гранул в желудочно-кишечном тракте, что приводит к увеличению скорости высвобождения и всасывания действующих веществ [9].

Исходя из вышеизложенного, перспективной и актуальной является разработка комбинированного гранулированного гериатрического препарата для комплексного лечения и профилактики сочетанных патологий неалкогольного стеатогепатоза и атеросклероза на основе метионина и флаволигнанового комплекса, входящего в состав густого экстракта *Silybum marianum*.

**Цель исследования.** Обоснование и разработка состава гранулированной лекарственной формы для профилактики атеросклероза и неалкогольного стеатогепатоза.

**Материалы и методы.** Материалы исследования: действующие вещества: метионин, экстракт плодов *Silybum marianum*; вспомогательные вещества: вода очищенная, крахмал картофельный, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), поливинилпирролидон с молекулярной массой 12600±2700 (ПВП (12600±2700)), полиэтиленгликоль-6000 (ПЭГ-6000), микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ).

Данный фрагмент исследования проводился с использованием следующих методов исследования: контент-анализ литературных данных, фармако-



технологические методы (ситовой анализ, определение сыпучести, насыпной плотности, распадаемости гранул и высвобождения метионина из гранул), физические (анализ растворимости гранул) и физико-химические методы (количественное определение метионина спектрофотометрическим методом по реакции комплексообразования с нингидрином).

## Результаты исследования и их обсуждение.

Попадая в организм, метионин метаболизирует и превращается в S-аденозилметионин (SAM), который является источником лабильных метильных групп. Реакции трансметилирования SAM используются для синтеза холина, увеличение содержания которого способствует нарастанию синтеза эндогенных фосфолипидов и уменьшению отложения в печени нейтрального жира, а также нормализации липидного обмена, что является основой фармакотерапии неалкогольного стеатогепатоза и предотвращает его прогрессирование [3]. Кроме того, при атеросклерозе метионин снижает концентрацию холестерина и повышает содержание фосфолипидов в крови, что предотвращает образование атеросклеротической бляшки [12].

Плоды расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.)) семейства сложноцветные, содержат комплекс флаволигнанов, включающий силибин, силикристин, силидианин и их стереоизомеры, обеспечивающий их гепатопротекторное действие. Механизм действия заключается в том, что силибин нейтрализует свободные радикалы, препятствуя разрушению клеточных структур, специфически стимулирует РНК-полимеразу А и активирует синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов в поврежденных гепатоцитах. Стабилизация мембраны гепатоцитов, предотвращает выход трансаминаз, что ускоряет регенерацию печени [10]. Кроме того, в жирном масле плодов содержится большое количество ненасыщенных жирных кислот (в т. ч. линолевой), которые обладают окислительно-восстановительными свойствами и способствуют окислению холестерина, что обуславливает возможность

применения семян расторопши пятнистой в профилактике атеросклероза. Ранее в работе была оптимизирована технология и получен густой экстракт плодов расторопши [5]. Полученный экстракт использовался в данном фрагменте исследования как активная фармацевтическая субстанция в комплексе с метионином для разработки гранулированной лекарственной формы, направленной на лечение и профилактику неалкогольного стеатогепатоза и атеросклероза у пожилых пациентов.

На первом этапе работы по разработке гранулированной лекарственной формы гепатопротективного действия были определены технологические характеристики метионина как порошковой субстанции. Установлено, что метионин относится к легким веществам, с изодиаметрическими кристаллами со средним размером частиц 0,489 x 0,652 мм (от 0,019 x 0,034 мм до 1,101x1,180 мм), рабочей фракцией размером 0,7 мм и обладает хорошей сыпучестью. Однако в воде субстанция практически не растворима, что является проблемой при разработке гранул на основе метионина для приготовления раствора. Одним из путей решения данной проблемы является подбор вспомогательного вещества, улучшающего растворимость метионина в воде, но при этом обеспечивающего оптимальные свойства гранул как твердой лекарственной формы [4].

Для определения оптимального вспомогательного вещества были изготовлены модельные смеси (МС) с различным составом по вспомогательным веществам. В качестве вспомогательных веществ в модельной смеси №1 использовался крахмал, №2 – смесь пролонгаторов – натрий-КМЦ, ГПМЦ, №3 – ПВП, №4 ПЭГ-6000 и №5 МКЦ.

Физические и фармако-технологические характеристики полученных модельных смесей определяли с помощью фармакопейных методик анализа фракционного состава, насыпной плотности, сыпучести, распадаемости, прочности на истирание, растворимости в воде и высвобождения. Результаты анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Физические и фармако-технологические характеристики модельных смесей гранул**

Table 1

**Physical and pharmacotechnological characteristics of model mixtures of granules**

| №<br>МС | Насыпная<br>плотность<br>(кг/м <sup>3</sup> ) | Сыпучесть (г/с)            | Рабочая<br>фракция  | Раствори-<br>мость в воде                     | Распада-<br>емость                         | Высво-<br>бождение | Прочность<br>на<br>истирание |
|---------|-----------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------|------------------------------|
| 1       | 376,25<br>Легкие                              | 5,05<br>Удовлетворительная | Средняя (1,0<br>мм) | Мало<br>растворимы<br>(м. р.)                 | 5 минут                                    | 68,30%             | 93,64%                       |
| 2       | 270,00<br>Легкие                              | 2,63<br>Допустимая         | Средняя (1,0<br>мм) | М. р.                                         | Не<br>распадаются<br>в течение 15<br>минут | 54,37%             | 95,05%                       |
| 3       | 555,93<br>Легкие                              | 7,80<br>Хорошая            | Средняя (1,0<br>мм) | Умеренно<br>растворимы<br>(у. р.)             | 5 минут                                    | 90,35%             | 81,64%                       |
| 4       | 420,83<br>Легкие                              | 5,95<br>Удовлетворительная | Средняя (1,0<br>мм) | У. р.                                         | 5 минут                                    | 67,24%             | 93,90%                       |
| 5       | 333,78<br>Легкие                              | 4,53<br>Удовлетворительная | Средняя (1,0<br>мм) | Практически<br>не<br>растворимы<br>(П. н. р.) | 5 минут                                    | 99,15%             | 86,16%                       |

Как видно из таблицы 1, все модельные смеси по показателю «насыпная плотность» являются легкими. МС №3 обладает хорошей сыпучестью, остальные МС допустимой и удовлетворительной. Наиболее прочными являются гранулы МС №2, однако при тест-анализе показателя «распадаемость» МС №2 в течение 15 минут переходит в гелеобразную массу, заключающую в себя нерастворенные гранулы. Это также препятствует высвобождению метионина из гранул, этим обусловлен самый низкий результат по показателю высвобождения метионина в раствор из МС №2. Все остальные МС распадаются в

течение 15 минут, что соответствует требованиям ОФС на лекарственную форму гранулы.

Анализ высвобождения метионина из гранулированных МС проводили по фармакопейной методике теста «Растворение» в приборе «Лопастная мешалка» в нейтральной среде. Установлено, что наиболее оптимальным показателем высвобождения метионина в раствор, обладают модельные смеси №3 и 5. Графическая зависимость степени высвобождения метионина из указанных модельных смесей по времени представлена на рисунке 1.

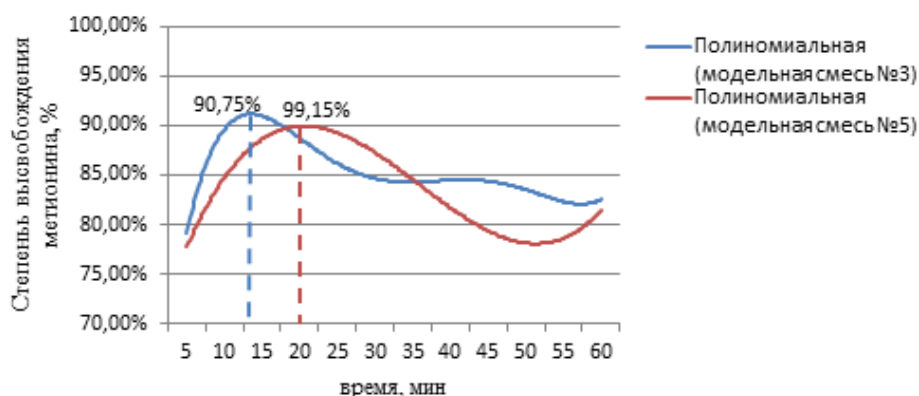


Рис. 1. Зависимость степени высвобождения метионина из модельных смесей №3 и №5 по времени

Fig. 1. The dependence of the degree of methionine release from model mixtures №3 and №5

Из графика на рисунке 1 видно, что в течение 10 минут из МС №3 высвобождается максимальное количество метионина (90,75%), а из модельной смеси №5 максимальное количество метионина переходит в раствор в течение 15 минут (99,15%), при этом на протяжении 60 минут анализа постоянная концентрация метионина в среде растворения составляла 80-85%.

Учитывая органолептические и технологические характеристики модельных смесей, наиболее оптимальными характеристиками обладает МС №3. На основании этого в качестве вспомогательного вещества для разработки технологии гранулированной лекарственной формы на основе метионина и густого экстракта плодов расторопши пятнистой был выбран ПВП 12600±2700.

Однако, из таблицы 1 видно, что данная МС обладает самой низкой прочностью на истирание, что в дальнейшем может отрицательно повлиять на фасовку, транспортировку и хранение конечной лекарственной формы. В качестве решения данной проблемы было предположено повышение прочности МС за счет увлажнения гранулируемой массы растворами полимера различных концентраций.

Поэтому на следующем этапе работы было сформировано еще 4 МС, аналогичные МС №3 по составу, но в качестве увлажнителей использовались растворы ПВП 3%, 5%, 7% и 10% концентраций.

В ходе анализа установлено, что все полученные МС обладают достаточно схожими оптимальными фармако-технологическими и физическими характеристиками. Следует отметить, что путем увлажнения гранулируемой массы раствором полимера, увеличилась прочность МС гранул, но сохранилась высокая степень высвобождения метионина.

Однако, с увеличением концентрации полимера, масса для гранулирования хуже протирается через перфорированную поверхность, что создает трудности в процессе формования гранул, поэтому в качестве увлажнителя предпочтение отдано раствору с наименьшей концентрацией полимера – раствору ПВП 3%.

## Заключение

В результате исследования разработан состав гранул на основе метионина и густого экстракта плодов расторопши пятнистой, обладающих гепатопротективной и гиполипидемической активностью. Экспериментально обосновано использование наполнителя ПВП 12600±2700 и его 3%-го раствора в качестве увлажнителя гранулируемой массы.

## Список литературы

1. Балакина М.В., Охотникова В.Ф. Гранулы как перспективная лекарственная форма // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. №5. С. 29-30.
2. Бурков С.Г., Артюнов А. Т., Егорова Н.В. Эффективность препарата Гепабене в лечении жировой болезни печени // Фарматека. Гастроэнтерология, гепатология. 2010. №15 (209). С. 87-92.
3. Ельников Р.С. Смахтин М.Ю., Быстрова Н.А. Протективные эффекты метионина и витаминов, участвующих в обмене сульфгидрильных и метильных групп, при токсическом поражении печени // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. №3. С. 20-23.
4. Жилякова Е.Т., Цветкова З.Е., Новикова М.Ю., Кузьмичева О.А., Иванова Л.Л. Определение технологических характеристик субстанции метионина для разработки гранулированной лекарственной формы на его основе // Молодой ученый. 2016. №19 (123). С. 152-155.
5. Жилякова Е.Т., Цветкова З.Е. Оптимизация методики извлечения комплекса флаволигнанов из лекарственного растительного сырья // Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства: сборник материалов 5-й международной научно-практической телеконференции (Белгород, 17 апреля 2015 г.). Белгород, 2015. С. 173-176.
6. Звенигородская Л.А., Черкашина Е.А. Применение гепатопротекторов в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Фарматека. К VI Национальному конгрессу терапевтов. 2011. №15 (228). С. 58-63.
7. Никитина Н.В., Хаджиева З.Д., Лежнева Л.П., Тигиева З.Б. Технологические исследования по использованию комплексов биологически активных веществ из некоторых растений в составе гранул // Фундаментальные исследования. 2010. №11. С. 145-151.
8. Федеральная служба государственной статистики. – URL: <http://www.gks.ru/demography/#> (дата обращения 20.08.2016)
9. Цокало І.С., Зайцев О.І. Розробка фітокомпозиції у формі гранул, що містить екстракт ехінацеї пурпурової та бурштинову кислот // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2011. Т. 24. №1. С. 114-117.
10. Щекатикина А.С., Власова Т. М., Курченко В. П. Получение биологически активных веществ из семян расторопши пятнистой (*Silibum marianum* (L.) // Труды БГУ. 2008. Т.3, ч.1. С. 218-229.
11. Ярыгина В.Н., Мелентьева А.С. Руководство по геронтологии и гериатрии: Т. 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия. – М. : ГЭОТАРМедиа, 2010. 720 с.
12. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility // Journal of Hepatology. 2012. Vol. 57, Issue 5. Pp. 1097-1109.

## References

1. Balakina M. V., Okhotnikova V. F. Granules as a Promising Dosage Form. The Issues of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2013. №5. Pp. 29-30.

2. Burkov S.G., Artyunov A.T., Egorova N.V. Efficacy of Gepabene Drug in the Treatment of Fatty Liver Disease. Farmateka. Gastroenterology, Hepatology. 2010. №15 (209): 87-92.

3. Elnikov R.S., Smakhtin M.Yu. Bystrova N.A. The Protective Effect of Methionine and Vitamins Involved in the Metabolism of Sulfhydryl and Methyl Groups, with Toxic Liver Injury. Kursk scientific-practical herald «Human and his health». 2011. №3. Pp. 20-23.

4. Zhilyakova E.T., Tsvetkova Z.E., Novikova M.Yu., Kuzmicheva O.A., Ivanova L.L. Determination of methionine substance technological characteristics for developing granular formulation on its foundations: Young Scientist. 2016. №19 (123). Pp. 152-155.

5. Zhilyakova E.T., Tsvetkova Z.E. Optimization of Extraction Technique of Flavolignans Complex of Medicinal Plants. Pharmaceutical Cluster as the Integration of Science, Education and Industry: proceedings of the 5th International Scientific and Practical teleconference, Belgorod, 2015: 173-176.

6. Zvenigorodskaya L.A., Cherkashina E. A. The Use of Hepatoprotectors in the Treatment of Hepatic Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Farmateka. To the VI National Congress of Physicians, 2011. №15 (228). Pp. 58-63.

7. Nikitina N.V., Hadjieva Z.D., Lezhneva L.P., Tigiev Z.B. A Technological Research into the Use of Complexes of Biologically Active Substances of Some Plants in the Composition of the Granules. Basic Research. 2010 №11. Pp. 145-151.

8. Federal State Statistics Service, URL: <http://www.gks.ru/demography/> #. (date of access: August 20, 2016).

9. Tsokalo I. E., Zaitsev A. I. The Development of Phytocomposition in the Form of Granules Containing the Extract of Echinacea Purpurea and Succinic Acid. Current Issues of Pharmaceutical and Medical Science and Practice. 2011. Vol. 24. №1. Pp. 114-117.

10. Schekatykhyna A.S. Vlasova T.M., Kurchenko V.P. Production of Biologically Active Substances from the Seeds of Milk Thistle (Silibum marianum (L.)). Proceedings BSU, 2008. Vol.3. p.1. Pp. 218-229.

11. Yarygina V. N. Guide on Gerontology and Geriatrics: Vol. 1. Fundamentals of Gerontology. General Geriatrics. Moscow, GEOTARMedia. 2010. 720 p.

12. Anstee QM., Day CP S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. Journal of Hepatology. 2012. Vol. 57. Issue 5. Pp. 1097-1109.

**Жилякова Елена Теодоровна** заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Цветкова Зоя Евгеньевна** ассистент кафедры фармацевтической технологии

**Кузьмичева Оксана Александровна** старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии

**Васильев Георгий Владимирович** старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии

**Zhilyakova Elena Teodorovna** Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology, Professor

**Tsvetkova Zoya Evgenievna** Assistant Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology

**Kuzmicheva Oksana Alexandrovna** Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology

**Vasilyev Georgy Vladimirovich** Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy



УДК 615.322: 615.071: 615.074

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-43-53

Писарев Д.И.  
Новиков О.О.  
Бочарникова М.А.  
Васильева Ю.Г.  
Малютин А.Ю.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ СКВАЛЕНА В НЕКОТОРЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЖИРНЫХ МАСЛАХ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия  
E-mail: pisarev@bsu.edu.ru

### Аннотация

Сквален – природное биологически активное соединение, обладающее уникальной фармакологической активностью. Настоящий изопреноид принимает активное участие в обмене веществ, в первую очередь как предшественник биосинтеза стероидов, являясь базовым структурным фрагментом липидного слоя эпидермиса. Для данного соединения характерна пролиферативная, иммунокорректирующая и антиоксидантная активность. Также сквален в настоящее время рассматривается как перспективная молекула в онкологии. До недавнего времени сквален извлекали из печени глубоководных рыб, поэтому он являлся весьма дорогостоящим продуктом. Однако из-за введения ограничений вылова глубоководных животных во всём мире, данный способ в настоящее время утратил свою актуальность. Поэтому, возникает необходимость в использовании других продуктов, содержащих данную молекулу. Возможными источниками сквалена могут служить жирные масла растительного происхождения. Поиск уникальных и наиболее полезных жирных масел, являющихся, в том числе источниками сквалена до сих пор остаётся актуальной проблемой. В результате настоящего исследования предложена методика обнаружения сквалена в растительных жирных маслах с помощью метода хромато-масс-спектрометрии. Определение проводилось в изотермическом режиме элюирования при температуре испарителя 270 °С, что гарантировало десорбцию образца растительного жирного масла из испарителя. Несомненным достоинством предложенной методики является то, что для определения сквалена не требуется его предварительная экстракция и очистка из жирного масла. Методом абсолютной градуировки удалось дать количественную оценку содержания сквалена в исследованных жирных маслах. Установлено, что наибольшее количество сквалена содержится в амарантовом и тыквенном маслах.

**Ключевые слова:** сквален; растительные жирные масла; хромато-масс спектрометрия; метод абсолютной градуировки.

Pisarev D.I.  
Novikov O.O.  
Bocharnikova M.A.  
Vasilyeva Yu.G.  
Malyutina A.Yu.

## DEVELOPMENT OF TECHNIQUES FOR QUANTIFICATION OF SQUALENE IN CERTAIN VEGETABLE FATTY OILS

Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia. E-mail: pisarev@bsu.edu.ru

### Abstract

Squalene is a natural biologically active compound. It has a unique pharmacological activity. This isoprenoid is actively involved in metabolism, primarily as a predecessor of biosynthesis of steroids, as a basic structural fragment of the epidermis. This compound is characterized by proliferative, immune-supportive and antioxidant activity. Squalene is also currently being considered as a promising molecule in oncology. Until recently, squalene was extracted from the liver of deep-sea fish, so it was a very expensive product. However, due to the introduction of deep-sea animals catch limits in the world, now this method has lost its relevance. Therefore, it becomes necessary to use other products containing this molecule. Fatty oils of vegetable origin

can be possible sources of squalene. The search for unique and most useful fatty oils, including potential sources of squalene, still remains a challenge. As a result of the study, the authors have developed a technique of detection of squalene in vegetable fatty oils by the method of gas chromatography-mass spectrometry. The determination was carried out in the isothermal mode elution evaporator at 270°C, that ensured the desorption of the sample of vegetable fatty oil from the evaporator. The apparent advantage of the proposed method is that the determination of squalene does not require its preliminary extraction and purification of fatty oils. The use of the absolute calibration method enabled to quantify the content of squalene in the studied fatty oils. It was found that the greatest amount of squalene was found in amaranth and pumpkin seed oil.

**Keywords:** squalene; vegetable fatty oils; chromatography-mass spectrometry; method of absolute calibration.

## Введение

Сквален – природное биологически активное соединение, интерес к которому в последнее время возрос в связи с уникальностью его фармакологической активности. Сквален по химическому строению является алифатическим изопреноидом, содержащим 30 углеродных атомов и шесть двойных связей, поэтому для него свойственна цис-, транс-изомерия. Характерно, что сквален природного происхождения является транс-изомером [4].

Из-за присутствия большого количества двойных связей молекула сквалена крайне нестабильна, поэтому медленно окисляется, переходя в сквалан [9].

Указанный изопреноид найден во многих живых организмах, принимая активное участие в обмене веществ, в первую очередь как предшественник биосинтеза стероидов. Образуется он в тех организмах, где присутствуют тритерпены, которые синтезируются из него в ходе биохимической реакции, заключающейся в эпоксидировании концевой кратной связи, с одновременным замыканием цикла скваленоксида [2].

Пристальное внимание к указанному соединению в последние годы вызвано широким спектром его биологической активности. Ещё в 1906 году японскими исследователями был зафиксирован факт, что акулы почти не страдают онкологическими заболеваниями. Оказалось, что эти рыбы, живущие в глубоких водах, имеют высокую концентрацию сквалена в печени, что обеспечивает их плавучесть в воде и вместе с тем противоопухолевую активность [1].

В 1931 году учёными Цюрихского университета было доказано, что у сквалена для приобретения стабильного состояния не хватает 12-и атомов водорода, поэтому данный углеводород заимствует их у любой доступной ему молекулы, в том числе из воды. В результате реакции с водой, выделяется молекулярный кислород, который идёт на обеспечение органов и тканей [4].

Сквален – важнейший участник биосинтеза холестерина в животных организмах, являясь базовым структурным фрагментом липидного слоя эпидермиса. Данный углеводород в процессе синтеза холестерина способен превращаться в его биохимический аналог – 7-дегидрохолестерин, который под действием солнечного света переходит в витамин Д, обуславливая тем самым радиопротекторные свойства [2]. Кроме того, для данной структуры характерна пролиферативная, иммунокорректирующая и антиоксидантная активность. Сквален в настоящее время рассматривается как перспективная молекула в онкологии [6].

До недавнего времени сквален получали из печени глубоководных рыб, поэтому он являлся весьма дорогостоящим продуктом. Однако из-за введения ограничений вылова глубоководных животных во всём мире, данный способ в настоящее время утратил свою актуальность [8]. Поэтому, возникает необходимость в использовании других продуктов, содержащих данную молекулу. Возможными источниками сквалена могут служить жирные масла растительного происхождения [3, 5, 7, 10].

Жирные масла являются одними из важнейших нутриентов. Известно, что потребление растительных масел имеет важнейшее значение для роста и развития организма, и как следствие поддержания здоровья.

Первостепенное пищевое значение имеют подсолнечное, оливковое, кукурузное масла, которые обладают своими достоинствами, но поиск уникальных и наиболее полезных жирных масел, являющихся, в том числе источниками сквалена до сих пор остаётся актуальной проблемой. Поэтому разработка эффективных методов их анализа является необходимым условием для изучения любого растительного масла.

## Основная часть

Для оценки жирных масел по содержанию сквалена и выявления наиболее потенциально значимых из них, необходимо предложить

аналитический подход, с помощью которого можно определить качественное и количественное содержание данного компонента в указанных объектах.

**Целью** данной работы явилось создание аналитического подхода для качественной и количественной оценки сквалена в ряде растительных жирных масел.

Для реализации цели был поставлен ряд нижеперечисленных задач:

1. Предложить методику определения подлинности сквалена в растительных жирных маслах;

2. Разработать схему количественного определения сквалена в выбранных объектах.

Для исследования сквалена в растительных маслах известен ряд методов идентификации и количественного определения. Одним из них является – высокоэффективная жидкостная хроматография, характеризующаяся как один из наиболее чувствительных [3, 9].

Помимо этого для определения сквалена в следовых количествах также используют метод газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектором [8].

Для того чтобы оптимизировать процесс анализа сквалена в природных объектах нами разработана методика его определения.

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

С целью определения сквалена в выбранных объектах нами использован метод хромато-масс-спектрометрии, то есть гибридный метод, сочетающий газожидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием. Данный метод был выбран по ряду нижеперечисленных причин. Поскольку сквален является липофильной структурой, следовательно, имеет термостабильность, что позволяет использовать термическую десорбцию в ходе его определения газохроматографическим методом. Поскольку сквален представляет собой жидкость с температурой кипения около 280 °С, то другие компоненты растительных масел, а именно триглицериды, стероиды, имеющие более высокие температуры кипения, не будут мешать его прямому определению в жирных маслах. В качестве детектора наиболее рационально использовать масс-спектрометрический, который является универсальным, а также наиболее информативным и чувствительным из всех известных. Кроме того, данный метод позволит определить состав сопутствующих компонентов, содержащихся в масле – глицеридов, жирных кислот, каротиноидов.

Измерение проводили на приборе хромато-масс-спектрометр, модель GCMS-QP2010 Ultra, фирмы «Shimadzu», Япония, регистрационный номер №46022-10.

Хромато-масс-спектрометр включает в себя газовый хроматограф, модель GC-2010 Plus, квадрупольный масс-спектрометр, форвакуумный насос, персональный компьютер, программное обеспечение и дополнительные аксессуары.

Режим ионизации масс-спектрометра – электронный удар. Деление ионов совершается квадрупольным масс-фильтром, детекция – вторичным электронным умножителем с обращённым динодом. Детектирование проводится в режимах селективного ионного детектирования (SIM), или по полному ионному току (SCAN) или в режиме одновременной регистрации SIM/ SCAN.

Разделение проводили на колонке:

Zebron ZB-5MS 30 m L × 0,25 mm ID × 0,25 μm df;

Жидкая фаза: 5%-polysilarylene-95polydimethylsiloxane;

Температурные пределы: от -60 °С до 325/350 °С;

Серийный номер № 238059.

Условия хроматографирования:

Газ-носитель – гелий с постоянным потоком - 2,0 мл/мин;

Анализ осуществлялся в изотермическом режиме.

Температура колонки – 250 °С;

Температура испарителя – 270 °С;

Температура ионного источника – 250 °С;

Температура интерфейса – 250 °С;

Режим ввода пробы - без деления потока;

Напряжение на детекторе – 0,84 кВ;

Поток эмиссии – 60 μА;

Объём вводимой пробы – 5 μл.

Детектирование выполняли в режиме полного ионного тока (SCAN) в диапазоне m/z 40 – 500 Da, скорость сканирования 1000 и результирующее время 0,5 сек.

Идентификацию веществ проводили путём сравнения масс-спектров, полученных в ходе эксперимента с масс-спектрами базы данных масс-спектров NIST 11.

Выбор представленного температурного режима обусловлен тем, что сквален имеет достаточно большую молекулярную массу, поэтому малолетучий, следовательно температура испарителя 270 °С обеспечивает испарение образца.

## Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе настоящего исследования была разработана методика хромато-масс-спектрометрического определения сквалена. Для этого был взят образец сквалена с концентрацией 0,0001 г/мл, в качестве растворителя использовался н-гексан.

**Приготовление образца сравнения.** 10 мг (точная навеска) стандартного образца сквалена

помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 20,0 мл растворителя – н-гексана, перемешивали до полного растворения сквалена, доводили объём раствора растворителем до метки и перемешивали.

Полученный образец хроматографировали в приведённых выше условиях. Хроматограмма стандартного образца сквалена изображена на рисунке 1.

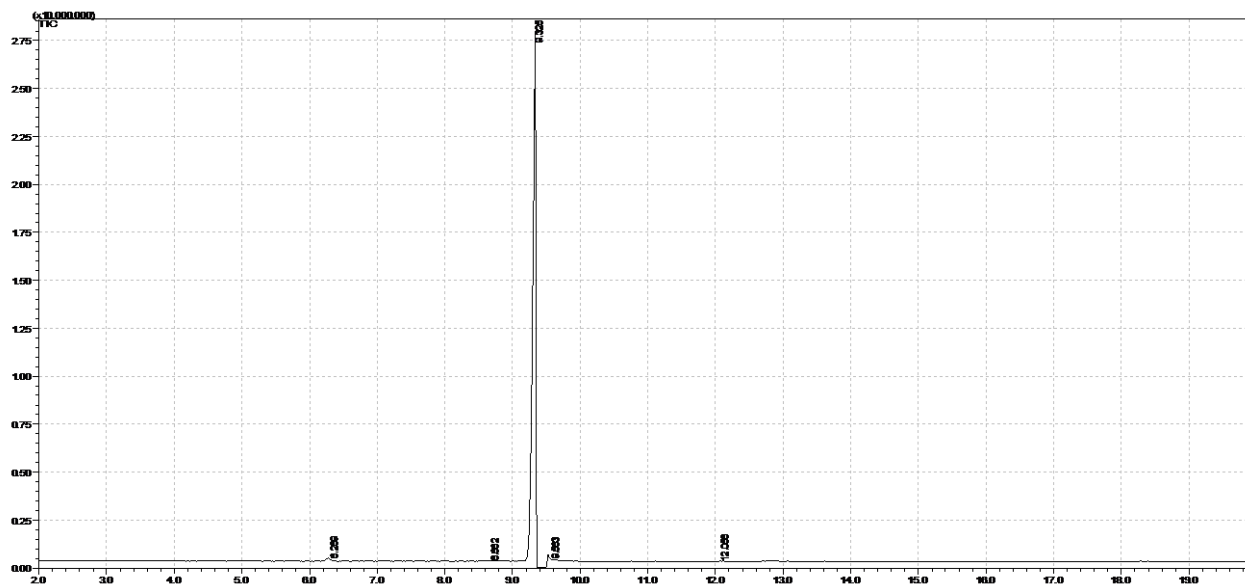


Рис. 1. Хроматограмма стандартного образца сквалена  
Fig. 1. The chromatogram of the standard sample of squalene

На рисунке 1 видно, что время удерживания сквалена в приведённых условиях составило 9,325 мин.

Масс-спектр сквалена представлен на рисунке 2.

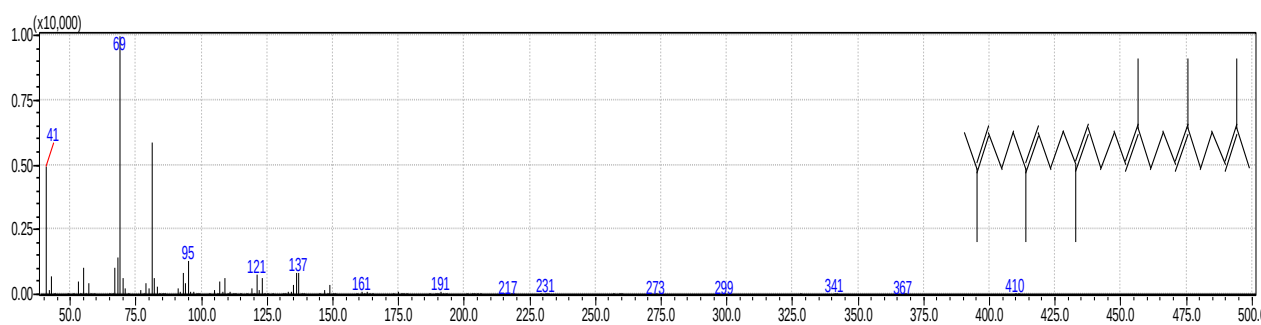


Рис. 2. Масс-спектр сквалена  
Fig. 2. Mass spectrum of squalene

В масс-спектре сквалена имеется несколько характеристических пиков ионов,

приведенных в таблице 1.



Таблица 1

**Характеристические пики ионов**

Table 1

**Characteristic ions peaks**

| m/z   | Абсолютная интенсивность, (%) |
|-------|-------------------------------|
| 39,85 | 14,39                         |
| 40,90 | 55,39                         |
| 42,90 | 22,76                         |
| 43,85 | 38,30                         |
| 54,90 | 25,20                         |
| 56,90 | 11,45                         |
| 66,95 | 19,80                         |
| 68,05 | 16,35                         |
| 69,00 | 100,00                        |
| 81,00 | 43,94                         |

Результаты, представленные в таблице, показывают, что базовый пик сквалена представлен характеристическим ионом  $m/z = 69$ , имеющим интенсивность 100%.

Количественное определение сквалена проводили с помощью метода абсолютной градуировки, то есть сопоставление результата определения сквалена в исследуемом образце с калибровочным графиком, построенным на основании регистрации стандартного образца сквалена с известной концентрацией.

В результате проведения градуировки, построен калибровочный график зависимости высоты пика от концентрации СО сквалена, представленный на рисунке 3. Диапазон концентраций, в которых построен градуировочный

график 0,01 мкг/мл – 0,1 мкг/мл, что перекрывает весь возможный диапазон содержания сквалена в растительных маслах. В указанном диапазоне концентраций калибровочный график имел прямолинейную зависимость. Данные высоты пика преобразовали в логарифмическую форму для упрощения расчётов. Аргумент, то есть независимая функция X, представлена массовой концентрацией, то есть мкг/мл.

В результате построения градуировочного графика (рисунок 3) получено уравнение регрессии и рассчитан коэффициент аппроксимации, составивший 0,9989, что свидетельствует о надлежащей степени соответствия концентрации логарифму высоты пика.

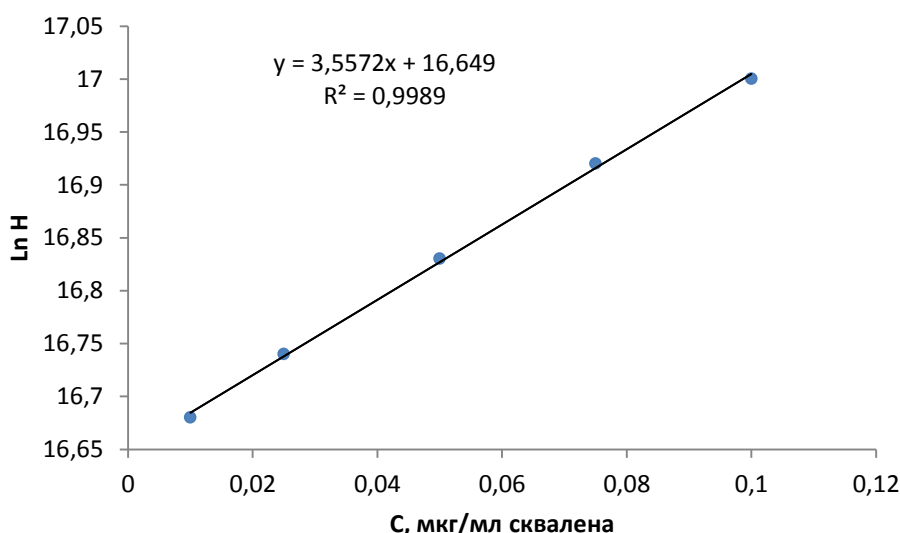


Рис. 3. Градуировочный график зависимости высоты пиков от концентрации сквалена  
Fig. 3. The calibration graph of the peak height of the concentration of squalene

В качестве объектов исследования взяты 5 образцов растительных масел: пальмовое,

оливковое, масло зародышей пшеницы, амарантовое и тыквенное.

### Приготовление испытуемого образца.

Пробу исследуемого образца масла в количестве 500 мг (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 5 мл н-гексана и встряхивали до растворения. Содержимое колбы доводили н-гексаном до метки и перемешивали. 5 мкл полученного раствора

каждого образца далее хроматографировали в условиях, идентичных обнаружению стандартного образца сквалена.

**Пальмовое масло.** В качестве образца palmового масла было взято пищевое кондитерское palmовое масло. Хроматограмма образца указанного масла изображена на рисунке 4.

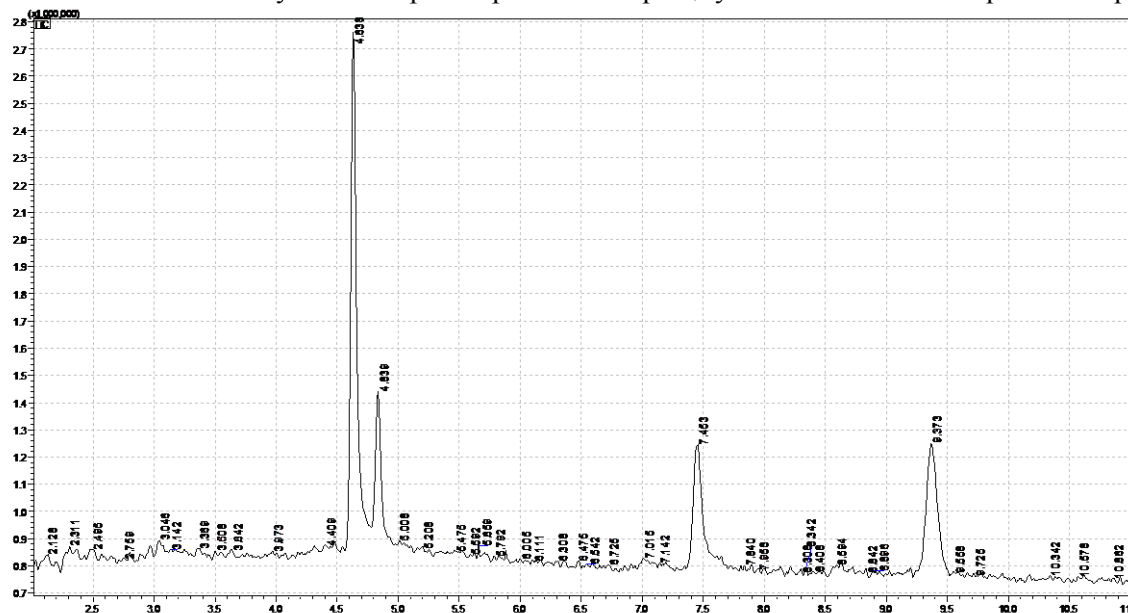


Рис. 4. Хроматограмма образца palmового масла

Fig. 4. The chromatogram of palm oil sample

В полученной пробе обнаружены следующие доминантные компоненты: palmитиновая кислота, глицерилпальмитат и сквален (таблица 2).

**Оливковое масло.** Для исследования образца оливкового масла было взято

масло фирмы «Altero», которое является оливковым маслом класса «Extra Virgin». Хроматограмма раствора оливкового масла изображена на рисунке 5.

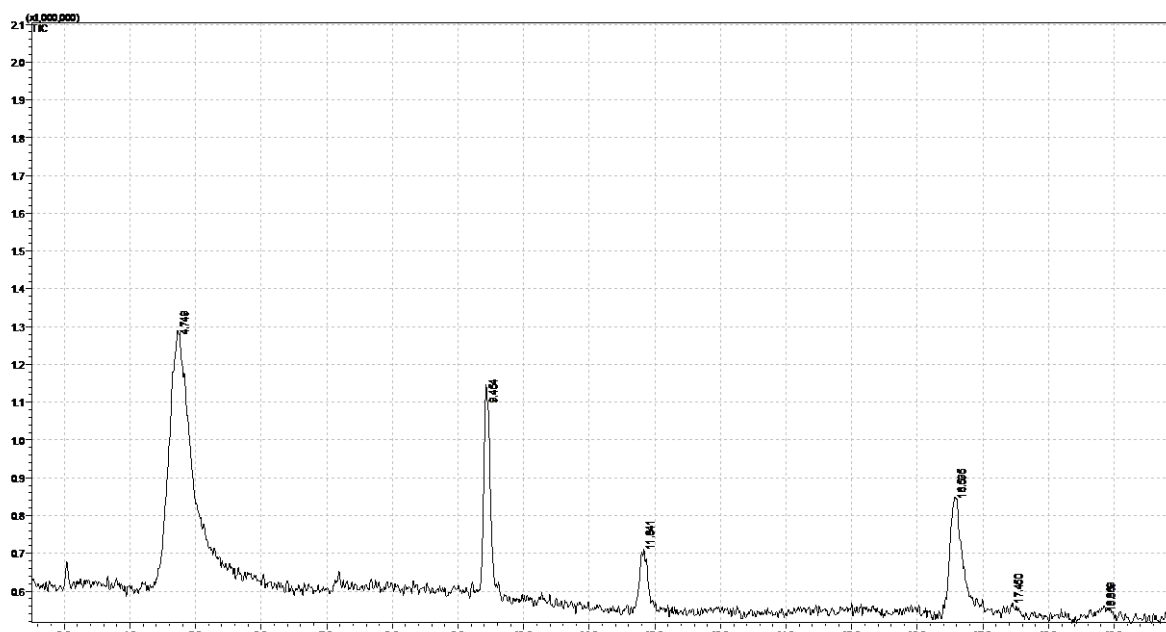


Рис. 5. Хроматограмма раствора оливкового масла

Fig. 5. The chromatogram of olive oil solution

В пробе обнаружены вещества: олеиновая кислота, сквален, бета-токоферол (таблица 2).

**Масло зародышей пшеницы.** Для исследования был взят образец масла фирмы

«Аспера». Хроматограмма образца масла зародышей пшеницы представлена на рисунке 6.

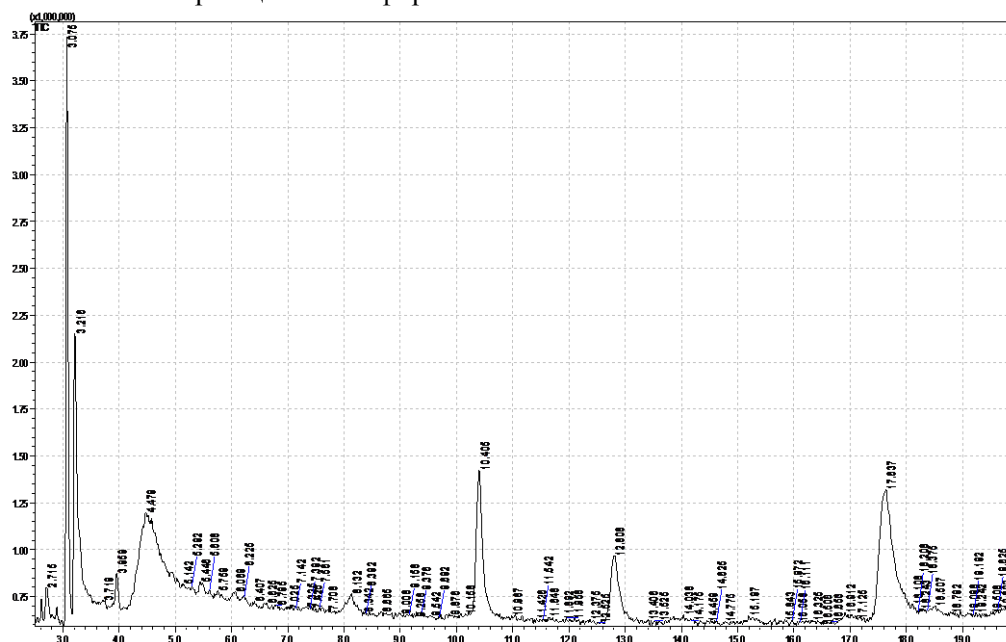
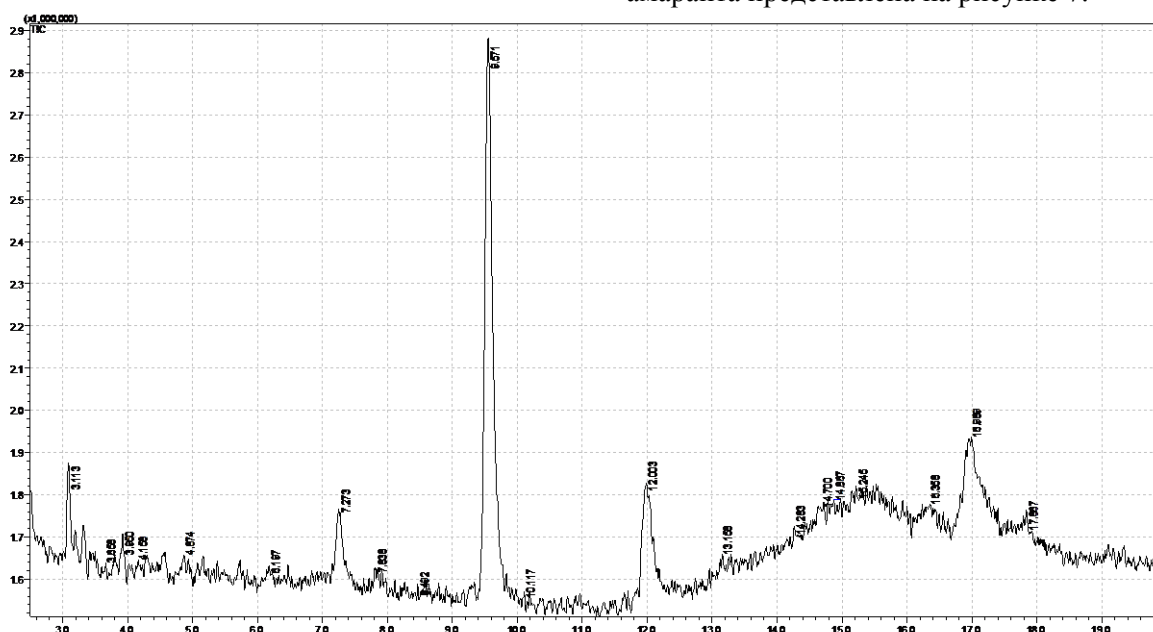


Рис. 6. Хроматограмма образца масла зародышей пшеницы

Fig. 6. The chromatogram of the sample wheat germ oil

В пробе обнаружены вещества: метиловый эфир линолевой кислоты, олеиновая кислота, сквален и бета-токоферол (таблица 2).

**Амарантовое масло.** В качестве объекта исследования был использован образец масла «Формула жизни». Хроматограмма масла амаранта представлена на рисунке 7.



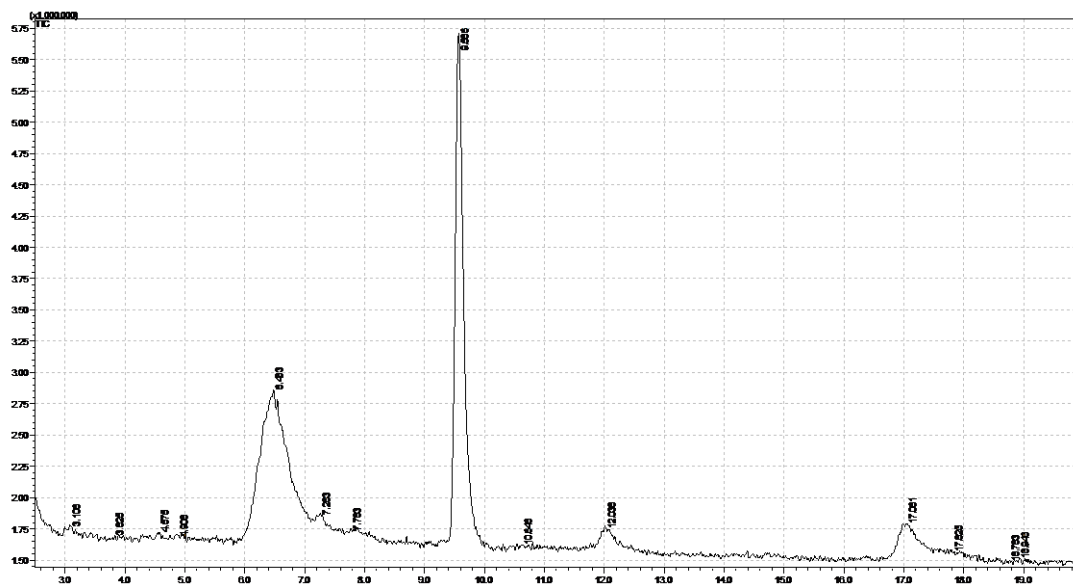


Рис. 8. Хроматограмма образца тыквенного масла  
Fig. 8. The chromatogram of the sample of pumpkin seed oil

В тыквенном масле обнаружены олеиновая кислота, сквален и  $\beta$ -каротин (таблица 2).

Таблица 2

Компонентный состав изученных жирных масел

Table 2

Component composition of the studied fatty oils

| Жирное масло | Масс-спектр | Идентифицированный компонент, время удерживания на хроматограмме |
|--------------|-------------|------------------------------------------------------------------|
| Пальмовое    |             | Пальмитиновая кислота<br>4,839 мин                               |
|              |             | Глицерилпальмитат<br>4,638мин                                    |
|              |             | Сквален<br>9,990 мин                                             |
|              |             | Олеиновая кислота<br>3,030мин                                    |



|                      |  |                                                  |
|----------------------|--|--------------------------------------------------|
| Оливковое            |  | Сквален<br>9,491 мин                             |
|                      |  | Бета-токоферол<br>18,743мин                      |
| Зародышей<br>пшеницы |  | Метилловый эфир<br>линолевой кислоты<br>3,075мин |
|                      |  | Олеиновая кислота<br>3,216мин                    |
|                      |  | Сквален<br>10,405мин                             |
|                      |  | Бета-токоферол<br>17,637мин                      |
| Амарантовое<br>масло |  | Олеиновая кислота<br>3,113 мин                   |
|                      |  | Сквален<br>9,571 мин                             |
| Тыквенное масло      |  | Олеиновая кислота<br>3,106                       |
|                      |  | β-каротин<br>6,483                               |
|                      |  | Сквален<br>9,586 мин                             |

При проведении количественного анализа было установлено, что содержание сквалена в исследуемых маслах составило: оливковое масло – 0,0248 мкг/мл, пальмовое масло – 0,031 мкг/мл, масло зародышей пшеницы – 0,035 мкг/мл, амарантовое масло – 0,058 мкг/мл и тыквенное масло – 0,18 мкг/мл. Таким образом, можно сделать вывод о том, что наибольшее количество сквалена содержится в тыквенном масле.

## Заключение

В результате настоящего исследования предложена методика обнаружения сквалена в растительных жирных маслах. В качестве аналитического инструмента использован хромато-масс-спектрометрический метод. Определение проводилось в изотермическом режиме элюирования при температуре испарителя 270 °С, что гарантировало десорбцию образца растительного жирного масла из испарителя. Регистрацию сквалена и фоновых компонентов масел осуществляли с помощью базы данных масс-спектров NIST 11. В итоге эксперимента определено, что время удерживания сквалена находилось в диапазоне 9,5- 10 мин, что может служить объективным параметром его подлинности. Несомненным достоинством предложенной методики является то, что для определения сквалена не требуется его предварительная экстракция и очистка из жирного масла.

Используя метод абсолютной градуировки, разработана методика количественного определения сквалена в жирных маслах. В качестве критерия соотнесения использована функция логарифма высоты пика сквалена. Установлено, что наибольшее количество сквалена содержится в амарантовом и тыквенном маслах.

## Список литературы

1. Акулий сквален. URL: <http://skvalene.ru/svoystva-akulego-skvalena.html> (дата обращения 6.08.2016).
2. Де Люка Кьяра. Сквален как акцептор прооксидантных воздействий на кожу: Диссертация на соискание уч. степени канд. биол. наук. М. 2009. 110 с.
3. Качественное и количественное определение сквалена в маслах и реакционных смесях методом ВЭЖХ/ URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/kachestvennoe-i-kolichestvennoe-opredelenie-skvalena-v-maslah-i-reaktsionnyh-smesyah-metodom-vezhh> (дата обращения 6.08.2016).
4. Сквален. URL: <http://slovariki.org/biologiceskij-enciklopediceskij-slovar/5790> (дата обращения 6.08.2016)

5. Степичева Н.В., Фудько А.А. Купажированные растительные масла с оптимизированным жирнокислотным составом // Химия растительного сырья. 2011. № 2. С. 27-33.

6. Desai K.N., Wei H., Lamartiniere C.A. The preventive and therapeutic potential of the squalene-containing compound. Roindex on tumor promotion and regression // Cancer Lett. 2014. Vol. 101. Pp. 93-96.

7. Lehmann J.W. Case history of grain amaranth as an alternative crop. Cereal Foods World. 2014. Vol. 41. Pp. 399-411.

8. Ronald J. Development and application of an analytical method for the determination of squalene in formulations of anthrax vaccine adsorbed/ J. of Pharm. Biomed. Analyt. 2009. Vol. 29. Pp. 183-193.

9. Sulpice J. C., Ferezou J. Squalene isolation by HPLC and quantitative comparison by HPLC and GLC. Lipids. 2014. Vol. 19. Pp. 631-635.

10. Bruni R. Wild Amaranthus caudatus seed oil, a nutraceutical resource from Ecuadorian flora. J. Agric. Food Chem. 2001. Vol. 49. Pp. 5455-5460.

## References

1. Shark squalene URL: <http://skvalene.ru/svoystva-akulego-skvalena.html> (date of access: August 6, 2016).
2. Chiara De Luca. Squalene as an acceptor of prooxidant effects on the skin: PhD Thesis in Biological Sciences. M. 2009. 110 p.
3. Qualitative and quantitative determination of squalene in oils and reaction mixtures HPLC URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/kachestvennoe-i-kolichestvennoe-opredelenie-skvalena-v-maslah-i-reaktsionnyh-smesyah-metodom-vezhh> (date of access: August 6, 2016).
4. Squalene. URL: <http://slovariki.org/biologiceskij-enciklopediceskij-slovar/5790> (date of access: August 6, 2016)
5. Stepycheva N.V., Fudko A.A. Blended oils with optimized fatty acid composition // Chemistry of plant raw materials. 2011. № 2. Pp. 27-33.
6. Desai K.N., Wei H., Lamartiniere C.A. The preventive and therapeutic potential of the squalene-containing compound. Roindex on tumor promotion and regression. Cancer Lett. 2014. Vol. 101. Pp. 93-96.
7. Lehmann J.W. Case history of grain amaranth as an alternative crop. Cereal Foods World. 2014. Vol. 41. Pp. 399-411.
8. Ronald J. Development and application of an analytical method for the determination of squalene in formulations of anthrax vaccine adsorbed/ J. of Pharm. Biomed. Analyt. 2009. Vol. 29. Pp. 183-193.
9. Sulpice J. C., Ferezou J. Squalene isolation by HPLC and quantitative comparison by HPLC and GLC. Lipids. 2014. Vol. 19. Pp. 631-635.
10. Bruni R. Wild Amaranthus caudatus seed oil, a nutraceutical resource from Ecuadorian flora. J. Agric. Food Chem. 2001. Vol. 49. Pp. 5455-5460.

**Писарев Дмитрий Иванович** профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, доцент

**Новиков Олег Олегович** заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Бочарникова Марина Анатольевна** ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии

**Васильева Юлия Геннадьевна** аспирант второго года обучения кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии

**Малютин Анастасия Юрьевна** старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

**Pisarev Dmitri Ivanovich** Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Doctor of Pharmacy, Associate Professor

**Novikov Oleg Olegovich** Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Doctor of Pharmacy, Professor

**Bocharnikova Marina Anatolievna** Assistant Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

**Vasilyeva Yuliya Gennedievna** Graduate Student of the second year of study, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

**Malyutina Anastasiya Yurievna** Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, PhD in Pharmacy

УДК 615.453.2, 615.326

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-54-65

Бондарев А.В.  
Жилиякова Е.Т.  
Новиков О.О.  
Малютин А.Ю.

# РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ МОНТМОРИЛЛОНИТОВОЙ ГЛИНЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ *PER OS*

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия  
E-mail: alexbond936@yandex.ru

## Аннотация

В статье представлены методика очистки и технологическая схема получения монтмориллонитовой глины для применения *per os*. Установлено, что технологический процесс очистки включает стадии отмучивания, центрифугирования, сушки и механической обработки. Очистка глины освобождает ее от примесей и повышает долю полезного компонента – сорбционно-активного минерала монтмориллонита. Определена линейность метода ВЕТ (измерение удельной площади поверхности и пористости). Проведена оценка точности, воспроизводимости и стандартизация метода определения адсорбционной активности. Установлена экспоненциальная зависимость адсорбционной активности от массы навески, (0,8 г), времени сорбции (20 мин) и равновесной концентрации раствора красителя (35 мл 0,15 %). Изучены физико-химические, технологические свойства монтмориллонитовой глины для применения *per os*. Установлено, что монтмориллонитовая глина для применения *per os* представляет собой порошок светло-серого цвета, без запаха, практически не растворимый в воде и в органических растворителях, с размером частиц менее 0,1 мм, рН 2 % суспензии составляет 7,1-8,7. По технологическим характеристикам – это мелкодисперсный порошок средней тяжести со средним показателем сыпучести. По адсорбционным характеристикам – это комбинированный мезо-макро-микропористый адсорбент с преобладанием мезопор, его удельная поверхность составляет 53,5 м<sup>2</sup>/г, объем пор – 0,065 см<sup>3</sup>/г, средний размер пор – 4,8 нм, адсорбционная активность по метиленовому синему – 62,0 мг/г.

**Ключевые слова:** монтмориллонитовая глина; удельная площадь поверхности; пористость; адсорбционная активность; стандартизация.

Bondarev A.V.  
Zhilyakova E.T.  
Novikov O.O.  
Malyutina A.S.

# THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR PRODUCTION AND STANDARDIZATION OF MONTMORILLONITE CLAY FOR *PER OS* USE

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: alexbond936@yandex.ru

## Abstract

The article presents a technique of purification and a process scheme of montmorillonite clay production for *per os* use. It was established that the treatment process comprises the stages of elutriation, centrifugation, drying and machine processing. Cleaning of clay frees it from impurities and increases the fraction of useful component sorption-active mineral montmorillonite. The authors determined the linearity of the BET method (measurement of specific surface area and porosity) and conducted the evaluation of accuracy, reproducibility and standardization of the method for the determination of adsorption activity. There was revealed the exponential dependence of the adsorption activity of the mass of sample (0.8 g),



the time of sorption (20 min) and the equilibrium concentration of dye solution (35 ml of 0.15 %). There were studied the physico-chemical, technological properties of montmorillonite clay for *per os* use. The authors found that the montmorillonite clay for *per os* use is a powder of light gray colour, odorless, almost insoluble in water and in organic solvents, with a particle size of less than 0.1 mm, pH 2 % suspension is 7.1 and 8.7. According to its technological characteristics, this is fine powder of average weight with the average index of flowability. According to its adsorption characteristics, it is a combined meso-macro-microporous adsorbent with a predominance of mesopores, the specific surface is 53.5 m<sup>2</sup>/g, pore volume – of 0.065 cm<sup>3</sup>/g, the average pore size of 4.8 nm, adsorption activity by methylene blue – 62.0 mg/g.

**Keywords:** montmorillonite clay; specific surface area; porosity; adsorption activity; standardization.

### Введение

Серьезной проблемой современности является интоксикация организма, возникающая при острых экзогенных и хронических эндогенных отравлениях токсическими веществами. В России острые отравления токсическими веществами занимают четвертое место среди всех несчастных случаев, повлекших за собой нарушение жизнедеятельности организма или его смерть. В настоящее время в мире по сравнению с 2000 годом частота различных экзогенных интоксикаций возросла в два раза [8]. Острые кишечные инфекции, сопровождающиеся интоксикацией организма, занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии всех возрастных групп, и ежегодно интоксикационным процессам подвергаются более 1 млрд человек (ВОЗ, 2014). В России («Wrong Diagnosis», 2012) ежегодно от пищевых отравлений умирают 50 тысяч человек, а общее число пострадавших превышает 40 миллионов.

Современные лекарственные средства для энтеросорбции должны соответствовать следующим основным медицинским требованиям: не обладать токсическим действием, быть нетравматичными для слизистых оболочек, хорошо эвакуироваться из кишечника, иметь высокие адсорбционные свойства, иметь удобную лекарственную форму, по возможности применяться в педиатрической практике [6-7]. Также сырьевая база и производство должны находиться на территории Российской Федерации, т.к. наличие российских производителей энтеросорбентов является гарантом

обеспечения лекарственной безопасности Российской Федерации.

Изучение объектов, имеющих высокие адсорбционные свойства, на основе отечественной фармацевтической субстанции минерального происхождения до настоящего времени не проводились. В России отсутствуют фармацевтические субстанции с адсорбционным фармакологическим действием на основе местного минерального сырья [1].

**Цель работы** – разработка технологии получения и стандартизация монтмориллонитовой глины для применения *per os*.

**Материалы исследования** – монтмориллонитовая глина (МГ) Белгородского месторождения. Для использования в фармацевтических целях минеральное сырье предварительно подвергли очистке и контролю по содержанию основных химических элементов и примесей.

**Методы исследования:** физико-химические, технологические. Экспериментальные исследования проводились на кафедре фармацевтической технологии, фармацевтической химии и фармакогнозии медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Изучение поверхности и пористости проводилось совместно с Центром коллективного пользования НИУ «БелГУ» «Диагностика структуры и свойств наноматериалов». Изучение адсорбционной активности проводилось совместно с клинико-диагностической лабораторией ОГБУЗ «Шебекинская центральная районная больница». В качестве маркера, позволяющего определять эффективность действия сорбентов в отношении

среднемолекулярных токсинов, использовали краситель метиленовый синий.

**Задачи исследования:**

- 1) разработать технологию получения МГ для применения *per os*;
- 2) изучить физико-химические и технологические свойства МГ для применения *per os*;
- 3) провести стандартизацию МГ для применения *per os*.

**Результаты исследования и их обсуждение**

На основании существующих методик очистки глины, описанных в труде Логвиненко Н.В. и Сергеевой Э.И. [5], разработана технологическая методика очистки минерального сырья монтмориллонитовой глины, применимая в лабораторных условиях. Методика включает четыре этапа: отмучивание, центрифугирование, сушку и механическую обработку. Эффективность механической обработки контролировали, наблюдая за основными параметрами, подтверждающими изменение структуры глины: за размером и формой частиц на электронных микрофотографиях, за показателями адсорбционной активности.

Разработанная технологическая блок-схема получения МГ для применения *per os* представлена на рисунке 1.

Как показано на рисунке 1, технологический процесс производства МГ

состоит из следующих стадий: 1) санитарной подготовки производства (ВР. 1); 2) подготовки исходных компонентов; 3) получения фармацевтической субстанции ММГ; 4) фасовки и упаковки готовой продукции.

Стадия ВР.1 включает такие операции, как: приготовление дезинфицирующих растворов (ВР. 1.1) и подготовка к работе:

- вентиляционного воздуха (ВР 1.2);
- производственных помещений (ВР 1.3);
- оборудования и инвентаря (ВР 1.4);
- технологической одежды (ВР 1.5);
- персонала (ВР 1.6)3.

Стадия ВР 2 предусматривает взвешивание сырья монтмориллонитовой глины (ВР 2.1) и отмеривание воды очищенной (ВР 2.2).

Стадия ТП 3 состоит из:

- отмучивания (ТП 3.1);
- центрифугирования (ТП 3.2);
- сушки (ТП 3.3);
- механической обработки (ТП 3.4).

Отмучивание – это способ разделения твердых тел, основанный на различной скорости их падения в жидкой среде. Отмучивание проводили в реакторе с мешалкой: одну часть минерального сырья монтмориллонитовой глины и 10 частей воды загружали в реактор и перемешивали в течение часа, после чего отстаивали сутки, затем перемешивали еще 10 минут и отстаивали 1 час.

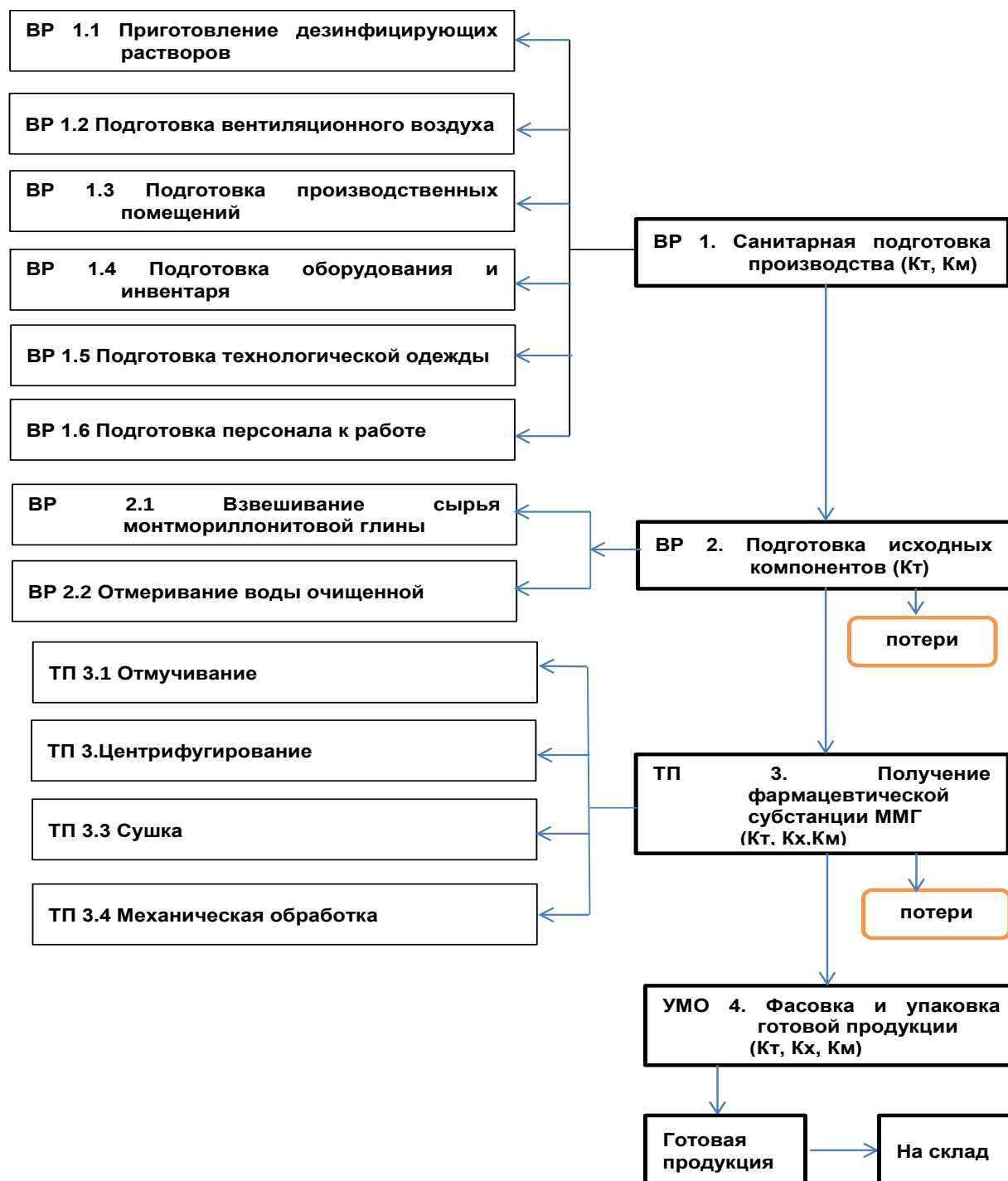


Рис. 1. Технологическая блок-схема получения МГ для применения *per os*: BP – стадии вспомогательных работ; TP – стадии основного технологического процесса; УМО – стадии упаковки, маркировки; Кт – контроль технологический, Кх – контроль химический, Км – контроль микробиологический

Fig. 1. Process flow scheme of montmorillonite clay production for *per os* use: BP – stage auxiliary works; TP – stages of the main technological process; УМО – stage packing, marking, labelling; Кт – control technology, the Кх – control of chemical, Км – microbiological control

На рисунке 2 показана схема распределения фракций в реакторе при отмучивании глины.



Рис. 2. Схема распределения фракций при отмучивании глины в реакторе  
Fig. 2. Scheme of distribution of factions in the elutriation of the clay in the reactor

Как следует из рисунка 2, верхняя часть представляет собой воду, средняя – коллоидный раствор глины в воде, нижняя – неглинистые твердые вещества. После отстаивания средний коллоидный слой суспензии глины декантировали от жидкой фазы и отбирали сифонированием. Отмучивание проводили три раза. Контроль освобождения глины от песчаных примесей производили растиранием ее между двумя стеклами. Критерием эффективности отмучивания является отсутствие в глине песчаных частиц. Центрифугирование проводили в течение 5 минут при режиме работы центрифуги 3 тысячи оборотов в минуту.

Сушку глины осуществляли в сухожаровом шкафу при температуре 120 °С в течение 180 минут. В результате получена глина с размером частиц 1-20 мкм. Указанные нормативы сушки установлены практическим путем как наиболее эффективные.

Механическую обработку проводили в шаровой мельнице с последующим контролем формы, размера частиц и адсорбционной активности. Экспериментально установлено, что оптимальное время механической обработки

составляет 45 минут. Рабочая гипотеза механической обработки в течение 45 минут основана на том, что при увеличении времени обработки происходит повышение удельной поверхности, а также изменение формы твердого тела и накопление дефектов на его поверхности [2].

Заключительная стадия (УМО 4) включает фасовку, упаковку и отгрузку готовой продукции на склад. Фасовку осуществляли по 25 килограмм в бумажные мешки с полиэтиленовыми вкладышами по ГОСТ 19360-74. К каждой упаковке прикрепляли этикетку, на которой указывали наименование продукта, наименование предприятия-изготовителя, данные о массе нетто, номер серии, дату изготовления, срок годности.

Для объективного анализа распределения частиц глины по размерам и фиксации изменения структуры глины были отобраны фотографии (рис. 3-8), сделанные при таком увеличении микроскопа, которое позволило по масштабной линейке без затруднений определить минимальный и максимальный размеры частиц, а также рассмотреть изменения внешнего вида частиц исследуемого образца.

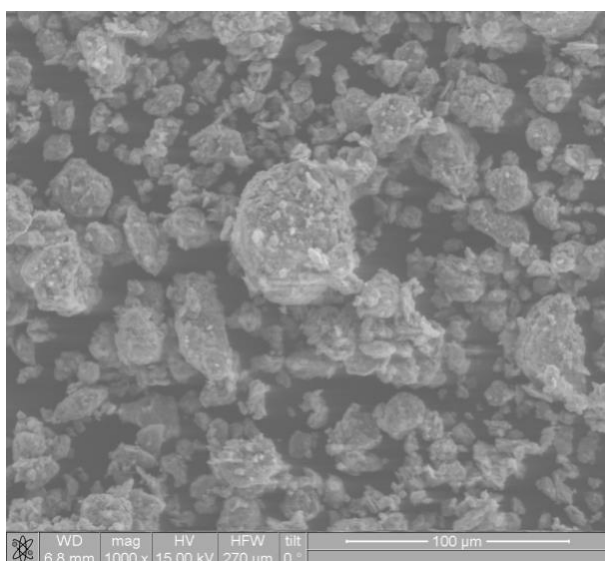


Рис. 3. Микрофотография исходного образца глины  
Fig. 3. Micrograph of the initial sample of clay

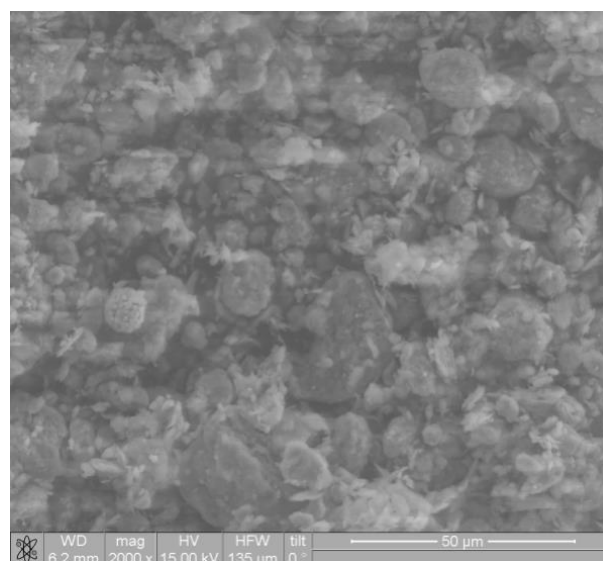


Рис. 4. Микрофотография образца глины после 5 минут механической обработки  
Fig. 4. Micrograph of a sample of clay after 5 minutes of mechanical treatment



На рисунке 3 представлен исходный образец с наличием округлых элементов с ровными краями, их средний размер – 10-20 мкм; количество указанной фракции составляет 51 %, количество фракции с размером частиц 20-30 мкм – 24 %. Через

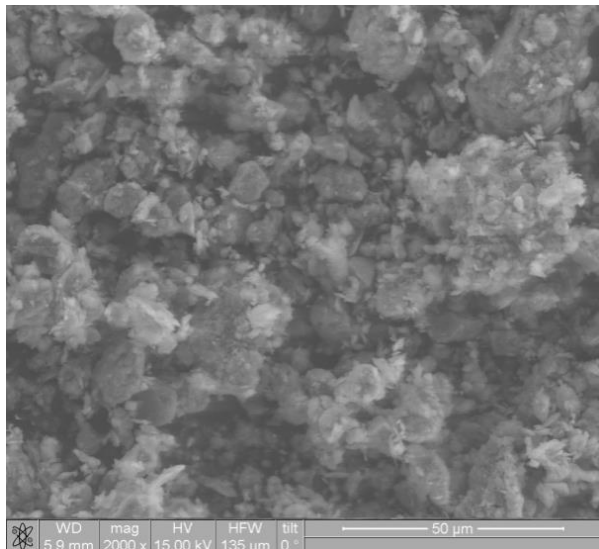


Рис. 5. Микрофотография образца глины после 15 минут механической обработки

Fig. 5. Micrograph of the clay sample after 15 minutes of mechanical treatment

После 15 минут механической обработки происходит дальнейшее уменьшение частиц глины, появляются элементы с неровной поверхностью размером 10-20 мкм, прослеживается увеличение количества этой фракции с 32 % до 60 % (рис. 13).

Через 30 минут механической обработки (рис. 14) появляются частицы размером 2-5 мкм, исчезают частицы размером 30-50 мкм. Количество частиц размером 5-10 мкм и 10-20 мкм составляет 49 % и 31% соответственно. Количество элементов с неровной поверхностью

5 минут механической обработки количество частиц со средним размером 5-10 мкм увеличивается до 48 %, количество частиц с размером 10-20 мкм уменьшается до 32 %. Края частиц ровные (рис. 4).

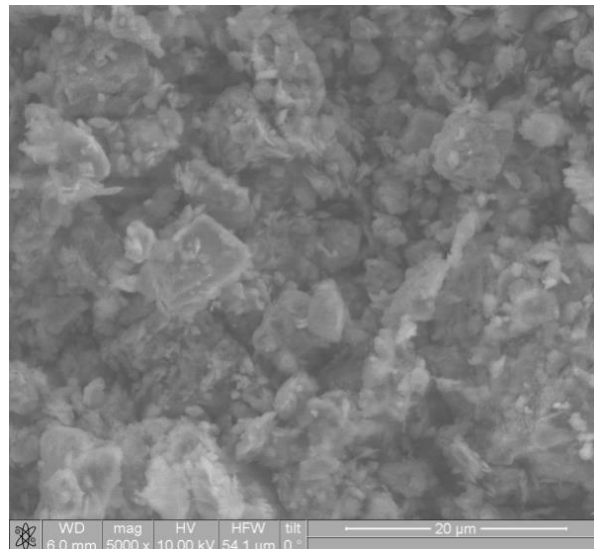


Рис. 6. Микрофотография образца глины после 30 минут механической обработки

Fig. 6. Micrograph of the clay sample after 30 minutes of mechanical treatment

увеличивается. Наблюдается слипание мелких пластинчатых элементов.

После 45 минут механической обработки (рис. 15) увеличивается содержание мелкой фракции (2-5 мкм) с 28 % до 63 %, уменьшается количество фракции размером 5-10 мкм с 49 % до 31 %, исчезают фракции размером более 20 мкм. При этом наблюдается максимальное количество частиц с неровными краями и дефектами на поверхности. Агрегирование частиц увеличивается.

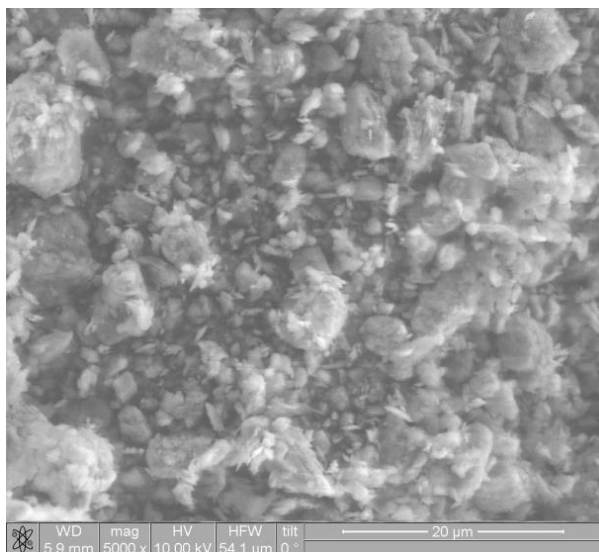


Рис. 7. Микрофотография образца глины после 45 минут механической обработки

Fig. 7. Micrograph of the clay sample after 45 min of machining

Через 60 минут механической обработки фракционная картина, по сравнению с предыдущей (после 45 минут механической обработки), изменяется мало. Частицы агрегируются и укрупняются.

На основании вышесказанного проведен расчет распределения частиц по размерам в зависимости от длительности механической обработки, представленный на таблице 1.

Как следует из таблицы, размеры частиц глины уменьшаются с 50 мкм (после 5 минут

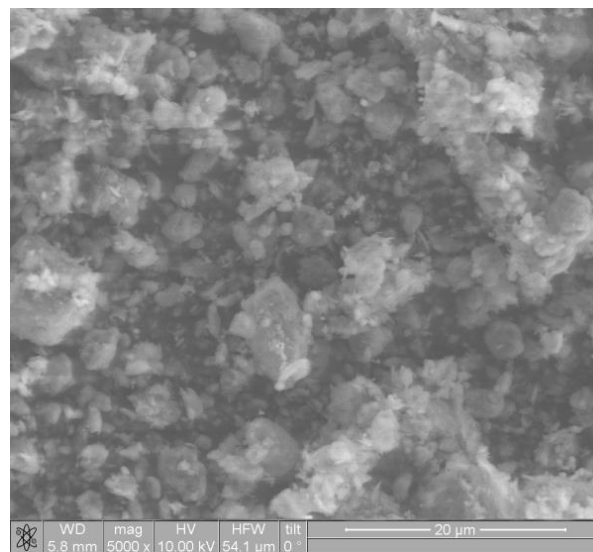


Рис. 8. Микрофотография образца глины после 60 минут механической обработки

Fig. 8. Micrograph of the clay sample after 60 minutes of mechanical processing

механической обработки) до 2-5 мкм (после 60 минут механической обработки). После 15 минут наблюдается слипание элементов. После 45 минут фиксируется максимальное количество пластинчатых элементов и частиц с рваными краями, с дефектами на поверхности. Обработка глины более 45 минут является нецелесообразной из-за повышения энергозатрат. Таким образом, наиболее благоприятным является 45-минутный режим механической обработки.

Таблица 1

Изменение размеров частиц исследуемого образца глины в зависимости от длительности его обработки

Table 1

The change of the particle size of the studied sample of clay depending on the duration of its processing

| Время обработки, минут | Размер частиц, мкм    |      |       |       |       |          |
|------------------------|-----------------------|------|-------|-------|-------|----------|
|                        | 2-5                   | 5-10 | 10-20 | 20-30 | 30-50 | более 50 |
|                        | Содержание фракции, % |      |       |       |       |          |
| Без обработки          | -                     | 17   | 51    | 24    | 6,5   | 1,5      |
| 5                      | -                     | 48   | 32    | 15    | 5     | -        |
| 15                     | -                     | 28   | 60    | 8     | 4     | -        |
| 30                     | 28                    | 49   | 21    | 2     | -     | -        |
| 45                     | 63                    | 31   | 6     | -     | -     | -        |
| 60                     | 65                    | 30   | 5     | -     | -     | -        |

Контроль над процессом механической обработки МГ по показателю «адсорбционная активность» проводили с использованием красителя метиленового синего. Результаты

анализа адсорбционной активности глины, полученные в зависимости от времени ее механической обработки, представлены на рисунке 9.

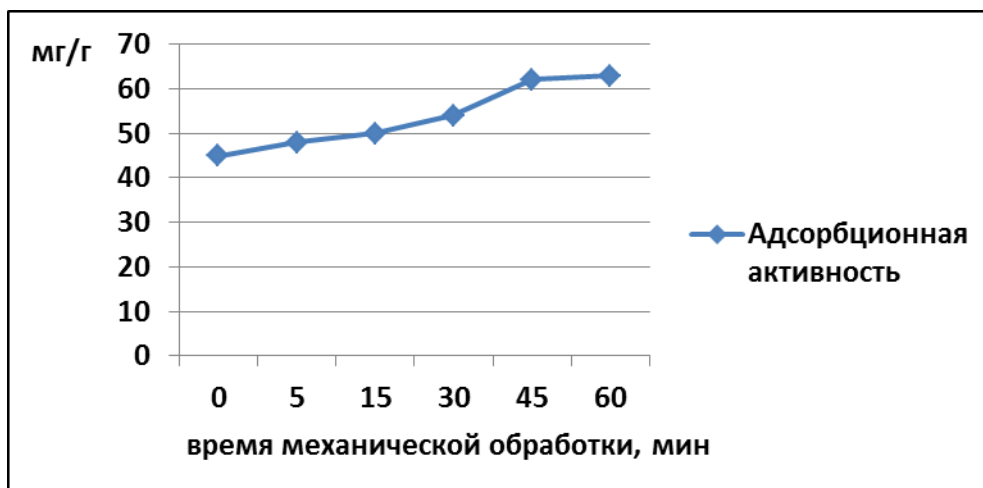


Рис. 9. Динамика изменения адсорбционной активности в зависимости от времени механической обработки  
Fig. 9. Dynamics of change in specific activity depending on time of machining

Как следует из диаграммы, максимальная адсорбционная активность наблюдается у образцов, подвергавшихся механической обработке в течение 45 и 60 минут. На наш взгляд, наиболее оптимальное время механической обработки – 45 минут. Обработка глины более 45 минут является нецелесообразной из-за повышения энергозатрат.

Изучение минералогического состава глины проводили при помощи метода окрашивания Викуловой М.Ф. и Логвиненко Н.В. [5]. Метод основан на взаимодействии катионного красителя метиленового синего с отрицательно заряженной поверхностью глинистых минералов. Сорбция метиленового синего происходит благодаря изоморфному замещению атомов с низшей валентностью в тетраэдрических слоях структуры кристаллической решетки глинистых минералов. Количество активных адсорбируемых центров зависит от особенностей строения кристаллической решетки глинистых минералов. Связь метиленового синего с активным адсорбируемым центром происходит через его аминогруппу или центральный атом азота. Указанные процессы сопровождаются изменением цвета используемого реактива.

В результате применения метода окрашивания Викуловой М.Ф. и Логвиненко Н.В.

удалось выяснить, что нативная глина состоит из минералов монтмориллонита, иллита, каолинита и гидрослюда, причем преобладает минерал монтмориллонит. Результаты нашего эксперимента совпадают с результатами, полученными профессором Везенцевым А.И. методом рентгенофазового анализа [3]. Окраска глины после проведения очистки по нашей методике изменяется: характерный для минерала монтмориллонита оттенок становится более выраженным. Это позволяет нам предположить, что доля сорбционно-активного минерала монтмориллонита в составе глины после ее очистки и обогащения повышается.

В соответствии с Международным руководством по надлежащей производственной практике в нормативной документации на активную фармацевтическую субстанцию должна содержаться информация о ее структуре, форме и размере частиц [4]. Изучение пространственной структуры показало, что морфологически МГ состоит из симметрических равноосных частиц со средним размером частиц 2-5 мкм, что характеризует ее как минеральное сырье с высокой удельной поверхностью.

На основании энергодисперсионного спектра определен химический состав МГ, представленный в таблице 2.

Таблица 2

## Химический состав монтмориллонитовой глины

Table 2

### Chemical composition of the montmorillonite clay

| Химический элемент | O <sup>2-</sup> | Na <sup>+</sup> | Mg <sup>2+</sup> | Al <sup>3+</sup> | Si <sup>4+</sup> | K <sup>+</sup> | Ca <sup>2+</sup> | Ti <sup>4+</sup> | Fe <sup>3+</sup> |
|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| Показатель, %      | 44,7            | 0,13            | 1,67             | 9,46             | 31,73            | 2,22           | 3,65             | 0,63             | 5,53             |

Как следует из таблицы 2, элементный состав МГ по элементам кремния и алюминия составляет 3:1, что указывает на преобладание в исследуемой

глине минерала монтмориллонита. Из примесей МГ отмечен натрий, который входит в обменный ионный слой минерала монтмориллонита.

Согласно стандартам Международного союза теоретической и прикладной химии, исследование удельной площади поверхности и пористости является обязательным при изучении сорбентов, так как позволяет выявить образец глины с наиболее оптимальными адсорбционными характеристиками. Адсорбция определяется наличием пор в исследуемом образце. Поры диаметром меньше 0,4 нм называют субмикропорами, размером 0,4-2 нм – микропорами, 2-50 нм – мезопорами, диаметром более 50 нм – макропорами. Макропоры выполняют роль каналов для проникновения

веществ внутрь сорбента. Мезопоры значительно меньше макропор, радиус их кривизны от 2 до 50 нм, что значительно больше, чем размеры адсорбируемых молекул. Заполнение объема этих пор уже возможно методом капиллярной конденсации. При давлениях ниже соответствующих капиллярной конденсации на поверхности мезопор происходит адсорбция. Микропоры заполняются объемным заполнением.

В таблице 3 представлены технологические и адсорбционные характеристики монтмориллонитовой глины.

Таблица 3

**Технологические и адсорбционные характеристики монтмориллонитовой глины**

Table 3

**Technology and adsorption characteristics of montmorillonite clay**

| № п/п | Наименование                                                         | Показатель          |
|-------|----------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1     | Основная фракция                                                     | Менее 0,1 мм – 95 % |
| 2     | Макс. насыпная плотность, г/мл                                       | 0,820               |
| 3     | Сыпучесть, г/с                                                       | 3,5                 |
| 4     | Угол естеств. откоса, °                                              | 36-45               |
| 5     | Адсорбционная активность, мг/г                                       | 62,0±0,2            |
| 6     | Емкость катионного обмена, мг×экв                                    | 19,4                |
| 7     | Удельная поверхность по однотоочечному методу BET, м <sup>2</sup> /г | 53,5                |
| 8     | Удельная поверхность по пятиточечному методу BET, м <sup>2</sup> /г  | 54,5                |
| 9     | Объем пор при давлении P/P <sub>0</sub> = 0,98, см <sup>3</sup> /г   | 0,065               |
| 10    | Средний размер пор, нм                                               | 4,8                 |

Из таблицы 3 следует, что МГ представляют собой мелкокристаллический порошок средней тяжести с удовлетворительными показателями сыпучести. Использование порошка МГ в технологическом процессе может вызвать затруднения. По адсорбционным характеристикам МГ – это комбинированный мезо-макро-микропористый адсорбентами с преобладанием мезопор, что подтверждается рядом литературных данных [9].

Так как удельная поверхность является усреднённой характеристикой размеров внутренних пор, ее высокий показатель обусловлен средним размером пор, который у

монтмориллонитовой глины составляет 4,8 нм. Наличие всех видов пор характеризует монтмориллонитовую глину как полифункциональный сорбент, способный сорбировать токсические вещества различного диапазона, обладающий высокой терапевтической эффективностью.

С целью оценки точности и воспроизводимости метода определения адсорбционной активности проведено 6 параллельных измерений адсорбционной активности для каждого образца. Результаты полученных параметров монтмориллонитовой глины представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Оценки точности и воспроизводимости метода определения адсорбционной активности монтмориллонитовой глины**

Table 4

**Evaluation of accuracy and reproducibility of the determination method of adsorption activity of montmorillonite clay**

| № п/п  | Масса навески, г | Адсорбционная активность, мг/г | S    | dx   | E, % |
|--------|------------------|--------------------------------|------|------|------|
| 1      | 0,8004           | 62,1                           | 0,15 | 0,15 | 0,59 |
| 2      | 0,8003           | 62,0                           |      |      |      |
| 3      | 0,8001           | 61,9                           |      |      |      |
| 4      | 0,8000           | 62,0                           |      |      |      |
| 5      | 0,8002           | 61,8                           |      |      |      |
| 6      | 0,8005           | 62,2                           |      |      |      |
| x=62,0 |                  |                                |      |      |      |



Из табличных данных следует, что адсорбционная активность порошка монтмориллонитовой глины составляет 62,0 мг/г. Ошибка единичного определения во всех случаях не превышала 5,0 % при относительной погрешности Р,95 %, что укладывается в диапазон, регламентируемый ГФ. Полученные результаты говорят о точности и воспроизводимости используемого метода определения адсорбционной активности.

С целью стандартизации метода определения адсорбционной активности проведен выбор оптимальных условий по показателям:

- 1) масса навески сорбента;
- 2) время сорбции;
- 3) объем или равновесная концентрация раствора красителя.

По каждому показателю проведено девять исследований. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Результаты количественного определения адсорбционной активности монтмориллонитовой глины по показателям: масса навески сорбента, время сорбции, объем или равновесная концентрация раствора красителя**

Table 5

**Results of the quantitative determination of adsorption activity of montmorillonite clays in terms of: weight of sorbent, time of sorption, the amount, or equilibrium concentration of the dye solution**

| № образца | 1         | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    |
|-----------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| m*, г     | 0,4       | 0,5  | 0,6  | 0,7  | 0,8  | 0,9  | 1,0  | 1,1  | 1,2  |
| t, мин    | 20        |      |      |      |      |      |      |      |      |
| V, мл     | 35        |      |      |      |      |      |      |      |      |
| A, мг/г   | 61,7      | 61,7 | 61,8 | 62,0 | 62,0 | 59,9 | 58,3 | 56,0 | 52,1 |
| № образца | 10        | 11   | 12   | 13   | 14   | 15   | 16   | 17   | 18   |
| m, г      | 0,8±0,002 |      |      |      |      |      |      |      |      |
| t, мин    | 2         | 5    | 10   | 15   | 20   | 25   | 30   | 35   | 40   |
| V, мл     | 35        |      |      |      |      |      |      |      |      |
| A, мг/г   | 5,7       | 12,3 | 28,9 | 49,1 | 62,0 | 62,1 | 62,0 | 62,2 | 62,2 |
| № образца | 19        | 20   | 21   | 22   | 23   | 24   | 25   | 26   | 27   |
| m, г      | 0,8       |      |      |      |      |      |      |      |      |
| t, мин    | 20        |      |      |      |      |      |      |      |      |
| V, мл     | 15        | 20   | 25   | 30   | 35   | 40   | 45   | 50   | 55   |
| A, мг/г   | 21,3      | 35,0 | 44,9 | 55,3 | 62,0 | 62,1 | 62,1 | 62,2 | 62,1 |

\*m – масса навески сорбента

t – время сорбции

V – объем 0,15 % красителя метиленового синего

A – адсорбционная активность сорбента

Как свидетельствуют табличные данные, увеличение массы навески монтмориллонитовой глины при одинаковом времени сорбции и постоянном объеме раствора красителя приводит к уменьшению фиксирования адсорбционной активности МГ. Увеличение времени сорбции или объема красителя метиленового синего не изменяет показания адсорбционной активности. Уменьшение времени сорбции или объема красителя метиленового синего приводит к неполной адсорбции и уменьшению показателя адсорбционной активности. Таким образом, по результатам проведенных исследований установлена экспоненциальная зависимость

адсорбционной активности от массы навески, времени сорбции и равновесной концентрации раствора красителя, подтвердившая целесообразность выбора соответствия навески (0,8 г), времени сорбции (20 мин) и равновесной концентрации раствора красителя (35 мл 0,15 %).

Стандартизацию МГ проводили по следующим показателям: описание, микробиологическая чистота, pH водной суспензии, потеря в массе при высушивании, адсорбционная активность, емкость катионного обмена, тяжелые металлы (мышьяк), удельная поверхность, объем и средний размер пор. Полученные показатели представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Показатели качества монтмориллонитовой глины**

Table 6

**Indicators of quality of montmorillonite clay**

| №<br>п/п | Характеристики                                                      | Монтмориллонитовая глина                                                                                |
|----------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1        | Описание                                                            | Порошок светло-серого цвета, без запаха, практически не растворим в воде и в органических растворителях |
| 2        | Микробиологическая чистота                                          | <i>Escherichia coli</i> отсутствует                                                                     |
| 3        | <i>pH</i> суспензии (5 в 100) в воде                                | 7,1-8,7                                                                                                 |
| 4        | Потеря в массе при высушивании, %                                   | Не более 8 %                                                                                            |
| 5        | Адсорбционная активность, мг/г                                      | 62,0±0,2                                                                                                |
| 6        | Емкость катионного обмена, мг×экв                                   | 19,4                                                                                                    |
| 7        | Мышьяк                                                              | Отсутствует                                                                                             |
| 8        | Соотношение элементов $Si^{4+}$ и $Al^{3+}$                         | 3:1                                                                                                     |
| 9        | Удельная поверхность по пятиточечному методу BET, м <sup>2</sup> /г | 54,5±2,0                                                                                                |
| 10       | Объем пор при давлении $P/P_0 = 0,98$ , см <sup>3</sup> /г          | 0,065±0,005                                                                                             |
| 11       | Средний размер пор, нм                                              | 4,8                                                                                                     |

Таким образом, МГ представляет собой порошок светло-серого цвета, без запаха, практически не растворимый в воде и в органических растворителях, *pH* суспензии (5 в 100) составляет 7,1-8,7. Слабощелочной характер суспензии объясняется наличием в составе глины щелочноземельных и щелочных металлов. При растворении глины в воде образуются комкообразные агрегаты, которые при перемешивании превращаются в однородную высокодисперсную массу со слабощелочной реакцией. Потеря в массе при высушивании составляет не более 8 %. Согласно технологическим характеристикам, это мелкодисперсный порошок средней тяжести со средними показателями сыпучести. Согласно адсорбционным характеристикам, это комбинированный мезо-макро-микропористый адсорбент, удельная поверхность которого составляет 54,5 м<sup>2</sup>/г, объем пор – 0,065 см<sup>3</sup>/г, средний размер пор – 4,8 нм, адсорбционная активность по метиленовому синему – 62,0 мг/г.

Одной из характеристик качества лекарственного средства является его стабильность на протяжении срока годности. Срок годности определяли методом «ускоренного старения» по ОФС 42-0075-07. Серии препарата закладывали на хранение в термостат, позволяющий автоматически поддерживать температуру экспериментального хранения в течение всего опыта. Анализ проводили через промежутки времени, эквивалентные шести месяцам хранения при условиях хранения. Стабильность показателей качества исследуемого порошка МГ в течение всего срока исследования позволили установить срок годности, равный трем годам. Рекомендованные условия хранения:

хранят в закрытых сухих складских помещениях при температуре от –30 до +30 °С.

Научные исследования выполнены в рамках научного направления НИУ «БелГУ»: «Разработка методологических подходов к анализу природных и синтетических биологически активных соединений в объектах различного происхождения. Изучение фармакологических аспектов использования данных биологически активных соединений».

**Закключение**

1. разработана методика очистки монтмориллонитовой глины, составлена технологическая схема получения монтмориллонитовой глины для применения *per os*. Установлено, что технологический процесс очистки включает стадии отмучивания, центрифугирования, сушки и механической обработки. Согласно рабочей гипотезе, очистка глины освобождает ее от примесей и повышает долю полезного компонента – сорбционно-активного минерала монтмориллонита;

2. изучены физико-химические и технологические свойства МГ для применения *per os* установлено: МГ представляет собой порошок светло-серого цвета, без запаха, практически не растворимый в воде и в органических растворителях, с размером частиц менее 0,1 мм, *pH* 2 % суспензии составляет 7,1-8,7. По технологическим характеристикам, это мелкодисперсный порошок средней тяжести со средним показателем сыпучести. По адсорбционным характеристикам, это комбинированный мезо-макро-микропористый адсорбент с преобладанием мезопор, его удельная поверхность составляет 53,5 м<sup>2</sup>/г, объем пор – 0,065 см<sup>3</sup>/г, средний размер пор – 4,8 нм,

адсорбционная активность по метиленовому синему – 62,0 мг/г;

3. проведена стандартизация монтмориллонитовой глины для применения *per os*. Результаты представлены в виде табличных данных.

## Список литературы

1. Бондарев А.В. Анализ российского фармацевтического рынка энтеросорбционных лекарственных препаратов // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2013. № 10-2. С 259-261.

2. Бондарев А.В., Жиликова Е.Т. Изучение морфологии и пористой структуры медицинских глин // Фармация и фармакология. 2014. № 2. С. 3-6.

3. Везенцев А.И., Дудина С.Н., Везенцев А.А. Разработка энтеросорбента на основе глин Белгородской области // Научные ведомости БелГУ. Сер. Естественные науки. 2006. № 3 (23), вып. 4. С 55-59.

4. Жиликова Е.Т. Определение технологических и адсорбционных показателей медицинских глин / Е.Т. Жиликова, О.О. Новиков, А.В. Бондарев, Г.В. Фролов // Научные ведомости БелГУ. 2013. №18(161). Выпуск 23. С. 229-234.

5. Логвиненко Н.В. Методы определения осадочных пород : учеб. пособие для геол. спец. вузов / Н.В. Логвиненко, Э.И. Сергеева. – Ленинград: Недра, 1986. 240 с.

6. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. Детоксикационная терапия: руководство для врачей. – Санкт-Петербург: Лань, 2000. 192 с.

7. Нагорная Н.В., Лимаренко М.П. Энтеросорбция в педиатрической практике: выбор оптимального сорбента // Здоровье ребенка. 2010. № 2 (23). С. 76-78. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12697> (дата обращения 17.08.2016).

8. ATC/DDD Index 2016: Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology / WHO. – Oslo, Norway, 2016. URL: <http://www.whocc.no> (дата обращения 17.08.2016).

9. Almeida C.A., Debacher N.A., Downs A.J. Removal of methylene blue from colored effluents by adsorption on montmorillonite clay. J. Colloid. Interface Sci. 2009. Vol. 332, № 1. Pp. 46-53.

10. Viserasa C., Lopez-Galindob A. Pharmaceutical applications of some spanish clays (sepiolite, palygorskite, bentonite): some preformulation studies. Applied Clay Science. 1999. Vol. 14, № 1-3. Pp. 69-82.

## References

1. Bondarev A.V. Analysis of the Russian Pharmaceutical Market of Enterosorption Drugs. Current Problems of Humanitarian and Natural Sciences. 2013. No. 10-2. Pp. 259-261.

2. Bondarev A.V., Zhilyakova E.T. Study of the Morphology and Porous Structure of Medical Clays. Pharmacy and Pharmacology. 2014. No. 2. Pp. 3-6.

3. Vezentsev A.I., Dudin S.N., Mezentsev A.A. Development of the Enterosorbent on the Basis of Clays in Belgorod Region. Belgorod State University Scientific Bulletin. Ser. Science. 2006. № 3 (23), vol. 4. Pp. 55-59.

4. Zhilyakova E.T. The Definition of Technological and Adsorption Indicators of Medicinal Clays / E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, A.V. Bondarev, G.V. Frolov. Belgorod State University Scientific Bulletin. 2013. №18(161). edition 23. Pp. 229-234.5.

5. Logvinenko H.V. Sergeeva E.I. Methods for Determination of Sedimentary Rocks : textbook. a manual for GEOL. spec. universities. Leningrad : Nedra, 1986. 240 p.

6. Luzhnikov E.A. Goldfarb Yu.S., Musselius S.G.. Detoxification Therapy: manual for physicians. – St. Petersburg : LAN', 2000. 192 p.

7. Nagornaya N.V. Limarenko M.P. Enterosorption in Pediatric Practice: Selection of an Optimal Sorbent. Child Health. 2010. № 2 (23):76-78. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12697> (date of access: August 17, 2016).

8. ATC/DDD Index 2016: Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology / WHO. Oslo, Norway, 2016. URL: <http://www.whocc.no> (date of access: August 17, 2016).

9. Almeida C.A., Debacher N.A., Downs A.J. Removal of methylene blue from colored effluents by adsorption on montmorillonite clay/ J. Colloid. Interface Sci. 2009. Vol. 332. № 1. Pp. 46-53.

10. Viserasa C. Lopez-Galindob A. Pharmaceutical applications of some spanish clays (sepiolite, palygorskite, bentonite): some preformulation studies. Applied Clay Science. 1999. Vol. 14. № 1-3. Pp. 69-82.

**Бондарев Александр Васильевич** старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, кандидат фармацевтических наук

**Жиликова Елена Теодоровна** заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Новиков Олег Олегович** заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Малютин Анастасия Юрьевна** старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

**Bondarev Alexander Vasilevich**, PhD in Pharmacy, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology,

**Zhilyakova Elena Teodorovna**, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology, Professor

**Novikov Oleg Olegovich**, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy,

**Malyutina Anastasiya Yurievna**, PhD in Pharmacy, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

УДК 615.322: 615.074

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-66-72

Малютина А.Ю.  
Шестопалова Н.Н.  
Новиков О.О.  
Писарев Д.И.  
Казакова В.С.  
Цветкова З.Е.

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ *TRIFOLIUM ALPESTRE* L.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия  
E-mail: malyutina\_a@bsu.edu.ru

**Аннотация**

Достигнув больших успехов в области создания синтетических лекарственных препаратов, в настоящее время не меньшее внимание уделяется разработке и внедрению в научную медицину эффективных лекарственных препаратов растительного происхождения. Большой интерес к дикорастущим растениям народной медицины со стороны исследователей во многом обусловлен не только широкими возможностями их использования, но и обширными зонами произрастания, которые позволяют обеспечить потребности здравоохранения в лекарственном растительном сырье. Среди богатейшей флоры России значительный интерес вызывают представители семейства Бобовые и в частности – клевер альпийский (*Trifolium alpestre* L.). В настоящей статье приводятся результаты фитохимического изучения травы клевера альпийского. Проведено качественное обнаружение и количественное определение в исследуемом объекте углеводов, дубильных веществ, органических кислот, фенолкарбоновых кислот и флавоноидов. Согласно полученным результатам, основными группами действующих веществ в траве клевера альпийского являются органические кислоты и фенольные соединения.

**Ключевые слова:** *Trifolium alpestre* L.; *Fabaceae*; фитохимический анализ.

Malyutina A.Yu.  
Shestopalova N.N.  
Novikov O.O.  
Pisarev D.I.  
Kazakova V.S.  
Tsvetkova Z.E.

PHYTOCHEMICAL STUDY OF *TRIFOLIUM ALPESTRE* L.

Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia, E-mail: malyutina\_a@bsu.edu.ru

**Abstract**

Having achieved a great success in the field of synthetic drugs, currently much attention is paid to the development and introduction of effective herbal medicines. Great interest in wild plants of folk medicine is largely due to the broad possibilities of their use and also to extensive areas of their growth that allow to serve the needs of health care in medicinal plant raw materials. Among the rich flora of Russia, the representatives of the *Fabaceae* family, and *Trifolium alpestre* L. in particular, are of considerable interest. This article presents the results of the phytochemical study of the *Trifolium alpestre* L. herb. There was conducted a qualitative detection and quantitative determination of carbohydrates, tannins, organic acids, phenol carbonic acids and flavonoids in the object under the study. According to the results, the main active ingredient groups in the *Trifolium alpestre* L. herb are organic acids and phenolic compounds.

**Keywords:** *Trifolium alpestre* L.; *Fabaceae*; phytochemical analysis.

**Введение.** В настоящее время большую долю отечественного фармацевтического рынка занимают лекарственные средства растительного происхождения. Более того, исходя из



литературных данных, порядка половины населения планеты с целью лечения предпочитает приобретать преимущественно препараты на основе лекарственного растительного сырья. Во многом это обусловлено тем, что в сравнении с синтетическими лекарственными средствами, препараты растительного происхождения имеют ряд преимуществ: при их применении в организм поступает не одно вещество, а комплекс родственных ему биологически активных соединений, в связи с этим можно утверждать, что фитокомплексы действуют мягче синтетических аналогов и лучше переносятся больными, способствуя минимизации риска возникновения побочных явлений, а также аллергических реакций, которые по праву считаются бичом современного общества. Лекарственные средства растительного происхождения доказали свою эффективность и безопасность, что обуславливает их возрастающую популярность и требует расширения их арсенала. Однако из всех произрастающих на нашей планете видов лишь 10-15% высших растений исследовано на наличие биологически активных соединений. [9]

Большой интерес уделяется дикорастущим лекарственным растениям. Обширные зоны произрастания устраняют проблему культивирования и позволяют в полной мере восполнить потребности здравоохранения в лекарственном сырье.

Среди богатейшей флоры России

значительный интерес представляют растения семейства Бобовые (*Fabaceae*), которые в настоящее время активно используются в получении фитопрепаратов, обладающих широким спектром фармакологической активности. Это подчеркивает важность разработки малоизученных представителей обозначенного семейства.

Среди многообразия представителей семейства Бобовые на себя обращает внимание клевер альпийский (*Trifolium alpestre* L.) (рисунок 1). Это многолетнее травянистое растение высотой до 50 см, с восходящими или прямыми стеблями, чаще всего простыми. Корневая система крупная, ветвящаяся. Листья тройчатые, черешковые. Листочки ланцетные или узкоэллиптические, длиной до 6 см. Боковые жилки по краю утонченные. Край листочка неровно-мелкозубчатый. Растение цветет в июне-июле. Цветки с темно-красным венчиком собраны в шаровидные сидячие головчатые соцветия, расположенные одиночно или по два. Соцветие окружено верхушечными листьями. Цветки длиной около 1,5 см. Чашечка бледно-зелёная, волосистая, с двадцатью тонкими жилками. Плоды – яйцевидные, пленчатые односеменные бобы – созревают в июле-августе.

Клевер альпийский обычно растет рассеянно, но за счет вегетативного разрастания с помощью подземных побегов может образовывать пятна в травостое. Может размножаться семенным путем. [4]



Рис. 1. Травянистое растение клевера альпийского. Белгородская область. Правый берег р. Северный Донец. Район роллерной трассы  
Fig. 1. *Trifolium alpestre* L. herb. Belgorod Region. The right bank of the Severnyy Donets River, the roller track

Клевер альпийский встречается на материковых лугах и луговых горных склонах, растет среди кустарников и на опушках. В горной местности встречается вплоть до субальпийского

пояса. На территории России произрастает в европейской части. Исключение – северные районы. В таежных районах Западной и Восточной Сибири, в горных и предгорных

районах Северного Кавказа, а также в Прибалтике, Белорусии и Украине можно встретить посевы клевера [5, 6, 7].

В травниках по народной алтайской медицине приводятся сведения об использовании травы клевера альпийского в виде отваров при простуде, в качестве отхаркивающего и противовоспалительного средства. В литературе описывается возможность применения растения для лечения грибковых заболеваний, а также при болезнях печени и при маточных кровотечениях [8]. При этом сведения о химическом составе клевера альпийского носят фрагментарный характер. В совокупности это обуславливает актуальность всестороннего изучения клевера альпийского.

**Цель работы** – установление качественного состава и количественного содержания биологически активных веществ травы клевера альпийского флоры Белгородской области.

#### Материалы и методы исследования

Объектом исследования служила трава клевера альпийского, заготовленная на территории Белгородской области по берегу реки Северный Донец в 2016 году, в период массового цветения растения.

Изучение химического состава травы клевера альпийского проводили с использованием водных и водно-спиртовых извлечений из сырья.

Для получения водных извлечений из аналитической пробы измельченного сырья отбирали точную навеску 5,0 г. Переносили ее в колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл воды очищенной и с обратным холодильником в течение 1 часа нагревали на кипящей водяной бане. Полученное извлечение очищали посредством фильтрации через бумажный фильтр. Оставшийся шрот переносили в ту же колбу, прибавляли 50 мл воды очищенной и повторяли операцию. После трехкратной экстракции полученные водные извлечения объединялись, упаривались под вакуумом до объема 25 мл и были использованы для определения углеводов, производных, дубильных веществ, органических кислот и тритерпеновых соединений.

Получение водно-спиртовых извлечений осуществляли путем трехкратного экстрагирования спиртом этиловым 70 % точной навески измельченного сырья 5,0 г. Водно-спиртовые извлечения объединяли, упаривали под вакуумом до водного остатка, охлаждали, отделяли хлорофилл путем фильтрования. Фильтраты использовали для жидкостной

экстракции серией органических растворителей: хлороформом, этилацетатом, бутанолом. В первом случае водный раствор водно-спиртовых извлечений помещали в делительную воронку, куда добавляли равный объем хлороформа, и взбалтывали. Слой органического растворителя после разделения отделяли. Процедуру повторяли 6-7 раз. Хлороформные фракции объединяли, а оставшийся после экстракции водный раствор переносили в колбу и с целью удаления остатков хлороформа нагревали на водяной бане. Охлаждали. Далее по описанной выше схеме обрабатывали этилацетатом. После отделения этилацетатной фракции оставшийся водный слой вновь переносили в колбу, нагревали на водяной бане и охлаждали. Затем по той же схеме обрабатывали его *n*-бутанолом. Полученные при помощи органических растворителей извлечения упаривали под вакуумом до образования смолообразных остатков, которые использовали для проведения реакций качественного обнаружения и хроматографического анализа биологически активных соединений: фенолкарбоновых кислот и флавоноидов.

Количественное определение содержания биологически активных соединений травы клевера альпийского проводили согласно методикам ГФ XII и ГФ XIII [1-3].

Количественное содержание суммы полисахаридов устанавливали гравиметрически. Настоящая весовая методика основана на экстракции из сырья суммы полисахаридов с их последующим осаждением спиртом этиловым 96%. Аналитическую пробу сырья измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм. Точную навеску измельченного сырья (10,0 г) переносили в колбу со шлифом объемом 500 мл, куда прибавляли 200 мл предварительно нагретой до кипения воды очищенной. Колбу сырьем подсоединяли к обратному холодильнику и нагревали на электрической плитке при периодическом перемешивании в течение 30 минут. Экстракцию повторяли еще дважды, каждый раз используя по 200 и 100 мл воды очищенной соответственно. Полученные водные извлечения объединяли, очищали посредством фильтрации через 5 слоев марли, вложенной в стеклянную воронку и предварительно промытую водой очищенной. Фильтраты переносили в мерную колбу вместимостью 500 мл. Недостающий объем восполняли водой очищенной (раствор А). Аликвоту раствора А (25,0 мл) переносили в коническую колбу вместимостью 100 мл,

приливали 75 мл спирта этилового 96% и перемешивали. Затем колбу нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 минут. Содержимое колбы фильтровали через беззольный фильтр (предварительно высушенный и точно взвешенный). Остаток на фильтре промывали 15 мл раствора спирта этилового 96% в воде очищенной (3:1), 10 мл смеси этилацетата и спирта этилового 96% (1:1). Затем фильтр с осадком высушивали сначала на воздухе, после чего при температуре 100-105 °С доводили до постоянной массы.

Количественное содержание дубильных веществ устанавливали методом перманганатометрии с индигосульфокислотой в качестве индикатора. Содержание дубильных веществ рассчитывали в пересчете на танин. Аналитическую пробу сырья измельчали и просеивали сквозь сито с отверстиями диаметром 3 мм. Точную навеску измельченного лекарственного растительного сырья (2,0 г) переносили в коническую колбу объемом 500 мл, приливали 250 мл воды очищенной, предварительно доведенной до кипения. Колбу с сырьем присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на электрической плитке с закрытой спиралью 30 минут, периодически перемешивая содержимое колбы. Полученное извлечение искусственно охлаждали до комнатной температуры и через ватный тампон фильтровали в мерную колбу вместимостью 250 мл. При этом необходимо следить, чтобы в колбу не попадали частицы сырья. Недостающий объем восполняли водой очищенной (доводили до метки) и перемешивали. Из полученного водного извлечения отбирали 25,0 мл и переносили в коническую колбу объемом 1000 мл, туда же приливали 500 мл воды очищенной и 25 мл индигосульфокислоты. Титрование проводили 0,02 М раствором калия перманганата. Фиксирование точки эквивалентности осуществляли по появлению устойчивого золотисто-желтого окрашивания. В тех же условиях проводили контрольный опыт: воду очищенную в количестве 525 мл помещали в коническую колбу вместимостью 1000 мл, в ту же колбу добавляли 25 мл индигосульфокислоты, в качестве титранта использовали 0,02 М раствор калия перманганата, фиксировали точку эквивалентности по появлению устойчивого золотисто-желтого окрашивания.

Содержание свободных органических кислот устанавливали титриметрическим методом. Для этого точную навеску (5,0 г) измельченной травы клевера альпийского переносили в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, навеску

заливали 200 мл воды очищенной. Затем в течение 2 часов колбу с сырьем нагревали с обратным холодильником на кипящей водяной бане. По истечении 2 часов колбу искусственно охлаждали под струей холодной воды. Извлечение фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 250 мл. Недостающий объем восполняли водой очищенной и перемешивали. Аликвоту (10 мл) переносили в коническую колбу вместимостью 500 мл, куда добавляли 200-300 мл предварительно прокипяченной воды очищенной, 1 мл 1% спиртового раствора фенолфталеина, 2 мл 0,1% раствора метиленового синего. В качестве титранта использовали раствор натрия гидроксида 0,1 моль/л. Фиксирование точки эквивалентности осуществляли по появлению лилово-красного окрашивания в пене. Содержание рассчитывали в % в пересчете на кислоту яблочную.

Для количественного определения кислоты аскорбиновой точную навеску массой 20,0 г помещали в фарфоровую ступку, прибавляли около 5,0 г стеклянного порошка и тщательно растирали пестиком при постепенном добавлении 300 мл воды очищенной. Настаивали 10 минут, размешивали извлечение и фильтровали. 1 мл полученного фильтрата помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 1 мл 2% раствора кислоты хлористоводородной и 3 мл воды очищенной. Титрант – 0,001 моль/л раствор 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия. Фиксирование точки эквивалентности осуществляли по появлению розового окрашивания, не исчезающего в течение 1 мин. Титрование продолжали не более 2 мин. В случае высокого содержания кислоты аскорбиновой, когда расход 0,001 моль/л раствора 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия превышает 2 мл, обнаруженного пробным титрованием, исходное извлечение необходимо разбавить водой в 2 и более раз. Содержание кислоты аскорбиновой рассчитывали в % в пересчете на абсолютно сухое сырье.

Определение содержания тритерпеновых соединений проводили спектрофотометрическим методом. Точную навеску травы клевера альпийского (5 г) помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл воды очищенной. Затем проводили экстракцию в течение 2 часов с обратным холодильником на кипящей водяной бане. Полученное извлечение фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл. Недостающий объем восполняли водой очищенной. Аликвоту 5 мл



переносили в коническую колбу, куда прибавляли 3 мл смеси кислоты хлористоводородной концентрированной и воды очищенной (1:1), после чего в течение 30 минут нагревали с обратным холодильником на кипящей водяной бане. Затем полученный раствор искусственно охлаждали под струей холодной воды и переносили в делительную воронку. Колбу, в которой проводился гидролиз, ополаскивал 5 мл воды очищенной, и полученный смыв переносили в делительную воронку. В ту же воронку добавляли 20 мл смеси хлороформ – спирт этиловый 96% (5:1). В течение 10 минут интенсивно взбалтывали. Хлороформное извлечение отделяли, фильтровали через бумажный фильтр с 5,0 г натрия сульфата безводного в стеклянную колонку с 2,0 г алюминия оксида. Вышеописанные действия повторяли 3 раза, каждый раз используя по 20 мл смеси хлороформ – спирт этиловый 96% (5:1). Полученные хлороформные элюаты переносили в выпарительную чашку и упаривали досуха на кипящей водяной бане. Сухой остаток при помощи спирта этилового 70% переносили в мерную колбу объемом 25 мл и доводили до метки тем же растворителем. Отбирали аликвоту 5 мл, прибавляли к ней 5 мл кислоты серной концентрированной и перемешивали. Спустя 30 минут измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре СФ-56. Аналитическая длина волны – 490 нм. Раствор сравнения – вода очищенная.

Для количественного определения суммы фенолкарбоновых кислот был выбран метод прямой спектрофотометрии спиртового извлечения без предварительного хроматографического отделения суммы фенилпропаноидов. Проведенные исследования показали, что максимум поглощения спиртового раствора находится в области 325 нм и соответствует максимуму поглощения ГСО кислоты хлорогеновой в среде спирта этилового 70%. Таким образом, расчет содержания суммы фенолкарбоновых кислот осуществляли по удельному показателю поглощения кислоты хлорогеновой.

Содержание флавоноидов в спиртовом извлечении устанавливали методом дифференциальной спектрофотометрии по реакции взаимодействия флавоноидов с алюминия хлоридом. Максимум поглощения спиртового раствора находится в области 410 нм и совпадает с максимумом поглощения ГСО рутина в среде спирта этилового 70%.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Наличие свободных сахаров в траве клевера альпийского подтверждается реакцией Бертрана. При нагревании на водяной бане равных объемов

извлечения и реактива Фелинга выпадает красно-оранжевый осадок. Методом хроматографии в системе растворителей н-бутанол – кислота уксусная – вода очищенная (3 : 1: 1) параллельно с достоверными образцами сахаров установили наличие глюкозы, ксилозы и галактозы.

О наличии связанных сахаров свидетельствует, что при добавлении реактива Фелинга появлялся осадок больший по объему после гидролиза 5% раствором кислоты серной. Появление вишнево-красного кольца (положительная реакция с  $\alpha$ -нафтолом) подтверждает наличие в траве клевера альпийского сахаров в виде гликозидов. Присутствие полисахаридов подтверждает выпадение осадка после прибавления к концентрированному водному извлечению спирта этилового 96%. Хроматографическое изучение состава полисахаридов после предварительного кислотного гидролиза показало наличие в изучаемом объекте ксилозы, глюкозы, рамнозы, галактозы и глюкуроновой кислоты.

Присутствие дубильных веществ подтвердили положительные качественные реакции с раствором желатина (наблюдали появление мути, исчезающей при добавлении избытка реактива) и с железоаммонийными квасцами, в результате которой образуется черно-зеленое окрашивание, свидетельствующее о наличии в исследуемом объекте дубильных веществ преимущественно конденсированной группы.

Обнаружение органических кислот в траве клевера альпийского проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Силуфол» и «Sorbfil» в системе растворителей спирт этиловый 96% – раствор аммиака 25% (16 : 4,5), которые проявлялись в виде желтых пятен на синем фоне. В результате в извлечении из травы клевера альпийского обнаружено 3 соединения, отнесенных к органическим кислотам, с достоверными образцами идентифицировали кислоту аскорбиновую.

В результате проведенных исследований методом хроматографии в системе растворителей 2% и 5% кислота уксусная в этилацетатной фракции водно-спиртового извлечения из травы клевера альпийского установили наличие шести веществ в виде пятен с голубой флюоресценцией в УФ-свете и одно – с коричневой, отнесенных к производным фенолкарбоновых кислот. Шесть пятен в парах аммиака дают зеленую флюоресценцию, а одно – ярко-голубую. С достоверными образцами идентифицировали кофейную и хлорогеновую кислоты.



Положительные результаты качественных реакций свидетельствуют о наличии флавоноидных соединений в виде гликозидов и агликонов [10] в траве клевера альпийского. Результаты хроматографии на бумаге в системе 30% раствора кислоты уксусной позволили с

достоверными образцами идентифицировать рутин и кемпферол.

Результаты определения количественного содержания биологически активных соединений травы клевера альпийского приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Результаты определения количественного содержания биологически активных соединений травы клевера альпийского флоры Белгородской области (n=5)**

Table 1

**The results of the quantitative content of biologically active compounds of the *Trifolium alpestre* L. herb of the flora of Belgorod region (n=5)**

| Название биологически активных соединений                   | Содержание, % |
|-------------------------------------------------------------|---------------|
| Полисахариды                                                | 5,49±0,15     |
| Дубильные вещества в пересчете на танин                     | 2,93±0,14     |
| Сумма органических кислот                                   | 11,16±0,33    |
| Аскорбиновая кислота                                        | 0,14±0,003    |
| Тритерпеновые соединения                                    | 0,0311±0,0008 |
| Фенолкарбоновые кислоты в пересчете на кислоту хлорогеновую | 4,64±0,13     |
| Флавоноиды в пересчете на рутин                             | 1,70±0,04     |

Как видно из приведенных в таблице 1 данных, основными группами действующих веществ в траве клевера альпийского являются органические кислоты и фенольные соединения.

#### Заключение

Наряду с большим успехом в области создания синтетических лекарственных препаратов, в настоящее время не меньшее внимание уделяется разработке и внедрению в научную медицину эффективных лекарственных препаратов растительного происхождения. Расширение сырьевой базы и разработка высокоэффективных оригинальных препаратов требует поиска новых сырьевых источников лекарственных растений и расширенного изучения природных биологически активных соединений.

Анализ литературных данных свидетельствует, что клевер альпийский – перспективное растение народной медицины, нашедшее свое применение в качестве противовоспалительного, отхаркивающего, противогрибкового и кровоостанавливающего средства. Результаты фитохимического анализа показали возможность использования травы клевера альпийского в медицинской практике, что обуславливает необходимость дальнейших исследований с целью установления показателей качества и подлинности растительного сырья, а также проведения фармакологических исследований фитокомплексов рассматриваемого растения.

#### Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII изд. М.: Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. Ч. 1. 704 с.

2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд., Т. 2. М., 2015. URL: <http://femb.ru/feml> (дата обращения 30.08.2016).

3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд., Т. 3. М., 2015. Режим доступа: <http://femb.ru/feml> (дата обращения 30.08.2016).

4. Ильина В.Н. Перспективы интродукции некоторых видов семейства бобовые в связи с особенностями начальных периодов онтогенеза. Самарский научный вестник. 2013. № 3 (4). С. 44-47.

5. Лекарственные растения государственной фармакопеи / В.А. Ермакова, Е.Б. Зорин, Н.В. Ивашенко и др. М., 2013. 534 с.

6. Лекарственные растения России. М.: Эксмо, 2006. 192 с.

7. Лекарственные средства из растений (опыт ВИЛАР): Научное издание / С.А. Вичканова [и др.]. М.: АДРИС, 2009. 432 с.

8. Маркова, А. Травник: золотые рецепты народной медицины. М.: Эксмо; Форум, 2007. 928 с.

9. Шанцер И.А. Растения средней полосы Европейской России. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. 470 с.

10. Flavonoids. Chemistry, biochemistry and application / ed. M. Andersen, K.R. Markham. Boca Raton, 2006. 1237 p.

#### References

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XII ed. M.: Publisher «Scientific Center for Expertise of Medical Products», 2008. Part 1. 704 p.

2. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed., T. 2. M., 2015. URL: <http://femb.ru/feml> (date of access: August 30, 2016).

3. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed., T. 3. M., 2015. Access: <http://femb.ru/feml> (date of access: August 30, 2016).

4. Ilyina V.N. Prospects for the introduction of certain species of *Fabaceae* family due to the nature of the initial periods of ontogeny. Samara Science Bulletin. 2013. N. 3 (4). Pp. 44-47.

5. Herbs State Pharmacopoeia / V.A. Ermakova, E.B. Zorin, N.V. Ivashenko et al. M., 2013. 534 p.

6. Medicinal plants of Russia. M.: Eksmo, 2006. 192 p.

7. Medicinal products from plants (VILAR experience): Scientific publication / S.A. Vichkanova et al. M.: ADRIS, 2009. 432 p.

8. Markova A. Travnik: Golden recipes of traditional medicine / A. Markova. M.: Eksmo; Forum, 2007. 928 p.

9. Schanzer I.A. Plants of the middle zone of European Russia. M.: Association of scientific editions KMK, 2007. 470 p.

10. Flavonoids. Chemistry, biochemistry and application / ed. M. Andersen, K.R. Markham. Boca Raton, 2006. 1237 p.

**Малютина Анастасия Юрьевна** старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

**Шестопалова Наталья Николаевна** доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент

**Новиков Олег Олегович** заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Писарев Дмитрий Иванович** профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, доцент

**Казакова Валентина Сергеевна** доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

**Цветкова Зоя Евгеньевна** ассистент кафедры фармацевтической технологии

**Malyutina Anastasiya Yurievna** Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, PhD in Pharmacy

**Shestopalova Nataliya Nikolaevna** Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, PhD in Agricultural Sciences, Associate Professor

**Novikov Oleg Olegovich** Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Doctor of Pharmacy, Professor

**Pisarev Dmitri Ivanovich** Professor of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Doctor of Pharmacy, Associate Professor

**Kazakova Valentina Sergeevna** Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, PhD in Pharmacy

**Tsvetkova Zoya Evgenievna** Assistant Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology

УДК: 615.322: 582.948.25

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-73-77

Казакова В.С.  
Новиков О.О.  
Фадеева Д.А.  
Шестопалова Н.Н.  
Малютина А.Ю.  
Иванова Л.Л.  
Иванова В.Э.

# **ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ПОЛИСАХАРИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РАСТЕНИЙ РОДА МЕДУНИЦА**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия  
E-mail: [kazakova@bsu.edu.ru](mailto:kazakova@bsu.edu.ru)

## **Аннотация**

Наиболее эффективным способом расширения списка лекарственного растительного сырья является изучение с дальнейшим медицинским применением не достаточно изученных видов растений, к числу которых относится такое растение как медуница неясная (*Pulmonaria obscura* L.). *Pulmonaria obscura* является многолетним травянистым растением, принадлежит к семейству Бурачниковые (*Boraginaceae*) высотой достигает 8-30 см, корневище толстое бурого цвета с придаточными корнями. Листовая пластина цельнокрайняя, короткожестковолосистая, заостренная, могут быть беловатые пятна. Цветки на коротких цветоножках собраны в немногочетковые, парные завитки, могут быть собранные на верхушке стебля растения в соцветие щиток. Плод у медуницы неясной сухой орешек, который заключен в колокольчатую чашечку. Наиболее распространено в Центрально-Черноземной части России, является официальной во многих странах и используется в качестве смягчающего, отхаркивающего, вяжущего средств. В статье представлена разработанная методика гравиметрического и количественного определения суммы полисахаридов для лекарственного растительного сырья «Медуницы листья». Изучены стадии экстрагирования, условия осаждения суммы полисахаридов.

**Ключевые слова:** *Pulmonaria obscura* L.; полисахариды; количественное определение.

Kazakova V.S.  
Novikov O.O.  
Fadeeva D.A.  
Shestopalova N.N.  
Malyutina A.Yu.  
Ivanova L.L.  
Ivanova V.E.

# **DETERMINING THE NUMBER OF POLYSACCHARIDE COMPOUNDS IN PLANTS OF THE GENUS PULMONARIA**

Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia. E-mail: [kazakova@bsu.edu.ru](mailto:kazakova@bsu.edu.ru)

## **Abstract**

The most productive way of expanding the range of medicinal plants is a study to prove that it is possible to use in medicine the poorly known species of plants, including obscure lungwort (*Pulmonaria obscura* L.). Obscure lungwort (*Pulmonaria obscura* L.) is a perennial herb of the Borage family (*Boraginaceae*) with the height of 8-30 cm, with a thick brown rhizome and numerous adventitious roots. The leaves are smooth-edged, acuminate, hispid, sometimes with whitish spots. The flowers are on short pedicels, collected in pauciflorous, often paired cymes, sometimes collected at the top of the stem in the plate. The fruit is dry, consisting of four nutlets enclosed in a bell-shaped cup. Obscure lungwort is widespread in the regions of Central Russia. It is officinal in several countries and is used as an expectorant, emollient, astringent antihemorrhagic remedy. The article presents the developed method and gravimetric quantitative determination of the amount of polysaccharides for medicinal plant materials «Lungwort leaves». The authors also studied the stage extraction, the conditions of deposition amounts of polysaccharides.

**Keywords:** *Pulmonaria obscura* L.; polysaccharides; quantitative determination.

## Введение

На данный момент использования лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья очень возросла. Лечение растениями и фитопрепаратами издавна вошли в нашу жизнь и в настоящее время получило признание в медицине во всех странах мира. Немаловажным преимуществом лекарственных растений перед синтетическими лекарственными средствами является присутствие в них наиболее естественного комплекса биологически активных веществ в более доступной форме.

Следовательно, это увеличивает потребность в растительном лекарственном сырье и вызывает необходимость изучения химического состава лекарственного растительного сырья, обоснованного использования лекарственных растений в медицинских целях.

Одним из эффективным способом расширения списка лекарственного растительного сырья является исследование с дальнейшим медицинским применением малоизученных видов растений, к числу которых относятся растения рода медуница (медуница неясная (*Pulmonaria obscura* L.)) (рисунок 1).



Рис. 1. Внешний вид *Pulmonaria obscura* L.

Fig. 1. *Pulmonaria obscura* L. External appearance

Медуница неясная (*Pulmonaria obscura* L.). *Pulmonaria obscura* является многолетним травянистым растением, принадлежит к семейству Бурачниковые (*Boraginaceae*) высотой достигает 8-30 см, корневище толстое бурого цвета с придаточными корнями. Листовая пластина цельнокрайняя, короткожестковолосистая, заостренная, могут быть беловатые пятна. Цветки на коротких цветоножках собраны в немногочетковые, парные завитки, могут быть собранные на верхушке стебля растения в соцветие щиток. Плод

у медуницы неясной сухой орешек, который заключен в колокольчатую чашечку. Наиболее распространено в Центрально-Черноземной части России, является официальной во многих странах и используется в качестве смягчающего, отхаркивающего, вяжущего средств. [10, 14].

В Центрально-Черноземной России произрастают медуница неясная и узколистная, у которых химический состав мало изучен [8, 11].

**Целью** настоящей работы явилось обосновать возможность использования листьев медуницы неясной в качестве будущего источника полисахаридных соединений. Разработать методику гравиметрического и количественного определения полисахаридов в листьях медуницы.

## Материалы и методы исследования

Объектом исследования были листья медуницы неясной (*Pulmonaria obscura* Dumort.) Основываясь на литературные данные, ведущими группами действующих веществ растений рода медуница являются флавоноиды и полисахариды [9]. Исходя из этого для стандартизации сырья «Медуницы листья» нами были разработаны методики количественного определения полисахаридов. Определение полисахаридов количественным методом в растениях рода медуница и проводили гравиметрическими [5, 9] и спектрофотометрическими [1] методами.

Спектрофотометрический метод построен на измерении оптической плотности в видимой области продуктов взаимодействия моносахаридов, которые образовались в результате гидролиза полисахаридов с хромогенными реактивами, такими как, например, в щелочной среде с пикриновой кислотой [1, 7].

Гравиметрический метод [9], является распространенным для анализа лекарственного растительного сырья, содержащего полисахариды, который основан на экстракции суммы полисахаридов из сырья и дальнейшим осаждением 95%-м спиртом этиловым.

Для дальнейшего анализа сырья нами разработана методика гравиметрического определения полисахаридов.

Разработка данной методики проводилась на одном образце медуницы неясной.

Были изучены стадии – это условия осаждения и экстрагирование суммы полисахаридов

Наиболее продолжительной стадией при анализе полисахаридов из лекарственного сырья количественным методом является экстракция. Протекание экстракции полисахаридов зависит от следующих факторов: времени экстракции, от



степени измельченности сырья, типа экстрагента, температуры экстракции, соотношения сырье-экстрагент.

В качестве экстрагента использовали воду дистиллированную для выделения полисахаридов [9, 13].

Измельченность сырья оказывает особое влияние на процесс экстракции. Наиболее оптимальное значение измельченности, равны 1-3 мм [6, 12]. Были проведены исследования влияния степени измельченности сырья на экстракцию суммы полисахаридов, полученные данные представлены в таблице 1.

Данные приведенные в 1 показывают, что наибольшее извлечение полисахаридов из сырья медуницы неясной достигается при степени измельчения до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм.

Таблица 1

**Степень измельченности листьев для экстрагирования суммы полисахаридов**

Table 1

**The degree of atomization of the leaves for extractable amounts of polysaccharides**

| Степень измельчения листьев в мм | Сумма полисахаридов, % |
|----------------------------------|------------------------|
| 1                                | 8,39                   |
| 2                                | 7,01                   |
| 3                                | 6,77                   |

Для извлечения полисахаридов, по литературным данным, предложена многократная экстракция сырья водой [6, 9]. Нами была применена экстракция до полного извлечения полисахаридов из сырья в соотношении 1:10 (сырье-растворитель).

В таблице 2 показано, что при применение четырехкратной экстракции (4 раза по 30 минут) в течение 120 минут происходит полностью извлечение полисахаридов.

Таблица 2

**Обусловленность содержания суммы полисахаридов от времени экстрагирования**

Table 2

**The dependence of the amount of polysaccharides on the time of extraction**

| № | Время экстрагирования | Процентное содержание полисахаридов |
|---|-----------------------|-------------------------------------|
| 1 | 30                    | 3,65                                |
| 2 | 60                    | 5,38                                |
| 3 | 90                    | 7,81                                |
| 4 | 120                   | 8,37                                |

В дальнейшем исходя из литературных источников для осаждения полисахаридов из водных извлечений мы брали 96%-й спирт этиловый [9]. Были проведены исследования

оптимального соотношения спирта этилового и извлечения, обеспечивающего максимальное осаждение полисахаридов из извлечения. Результаты представлены в таблице 3.

По данным таблицы 3 полнота осаждения полисахаридов достигается при использовании четырехкратного количества 95%-го спирта этилового.

Таблица 3

**Зависимость между полнотой осаждения суммы полисахаридов и объема спирта этилового 95%**

Table 3

**The dependence of the completeness of the precipitation amounts of the polysaccharides on the volume of ethyl alcohol**

| Оптимальное соотношение извлечения и спирта этилового 95% | Содержание суммы полисахаридов, % |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1:1                                                       | 2,87                              |
| 1:2                                                       | 4,64                              |
| 1:3                                                       | 5,96                              |
| 1:4                                                       | 10,04                             |

Продоланная работа по совершенствованию условий экстракции и осаждения полисахаридов дали нам возможность создать методику количественного определения полисахаридов в листьях растений рода медуница [3, 4].

Аналитическую пробу сырья измельчили до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм. Навеску 5,0 г измельченного сырья поместили в колбу вместимостью 250 мл, далее добавили 100 мл воды и присоединили к обратному холодильнику и затем кипятили на электрической плитке (водяной бане) в течение 30 минут. Экстракцию повторили трижды по 100 мл в течение 30 минут. Полученные водные извлечения объединили, затем центрифугировали при частоте вращения 5000 об/мин 10 минут и отфильтровали в мерную колбу 500 мл через пять слоев марли, которую предварительно смочили водой. Фильтр промыли водой и довели объем раствора водой до метки - получили раствор А.

Затем взяли 25 мл раствора А поместили в центрифужную пробирку, прибавили 100 мл 95% спирта этилового, подогрели на водяной бане температура 600 °С, 5 минут. Затем 30 минут центрифугировали с частотой вращения 5000 об/мин в течение получаса.

Полученную надосадочную жидкость подвергли фильтрации под вакуумом, остаточное давление 13-16 кПа, через высушенный до постоянной массы при температуре 100-150 °С стеклянный фильтр ПОР 16 с диаметром 40 мм. далее осадок количественно перенесли на фильтр, затем промыли 15 мл смеси спирта этилового 95%-го и воды (3:1). Затем фильтр с осадком

высушили на воздухе, при температуре 100-105 °С до постоянной массы.

Затем содержание полисахаридов в пересчете на абсолютно сухое сырье в % (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 500 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W) \cdot 25},$$

где:  $m$  – масса сырья, г;

$m_1$  – масса фильтра, г;

$m_2$  – масса фильтра с осадком, г;

$W$  – потеря в массе при высушивании сырья, %.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Содержание суммы полисахаридов в листьях медуницы (n=5, P= 95%)

Таблица 4

Table 4

The content of total polysaccharides in the leaves of lungwort (n=5, P= 95%)

| № п/п | Наименование сырья | Место сбора сырья                   | Метрологическая характеристика методики |                |        |        |         |
|-------|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|--------|--------|---------|
|       |                    |                                     | X, %                                    | S <sup>2</sup> | S      | Δx     | Еотн, % |
| 1     | Медуница неясная   | Окрестности г.Белгорода, 2014 г.    | 10,98                                   | 0,0358         | 0,1870 | 0,5200 | 4,74    |
| 2     | Медуница неясная   | Белгород, Ботанический сад, 2015 г. | 10,90                                   | 0,0130         | 0,1140 | 0,3200 | 2,94    |
| 3     | Медуница неясная   | Белгород, Ботанический сад, 2016 г. | 9,63                                    | 0,0111         | 0,1054 | 0,2900 | 3,01    |
| 4     | Медуница неясная   | Окрестности г.Белгорода, 2016 г.    | 9,80                                    | 0,0030         | 0,0550 | 0,1520 | 1,55    |

Таким образом, разработана методика гравиметрического определения суммы полисахаридов для лекарственного растительного сырья «Медуницы листья». Содержание суммы полисахаридов в листьях медуницы неясной колеблется от 9,63% до 10,98%. Основываясь на эти данные, установлена норма содержания полисахаридов, не менее 9%.

#### Заключение

Лекарственные растения являются одним из источников получения новейших лекарственных средств. Исследование новейших лекарственных растений с перспективой формирования их дальнейшего употребления в медицинской практике и создания на их основе результативных фитопрепаратов для дальнейшего лечения, а также профилактики заболеваний, на данный момент, является одной из главных задач. Для решения поставленной задачи необходимо использовать опыт как народной медицины, так и новейшие достижения фармацевтической науки, практики.

Для реальной оценки качества листьев растений рода медуница разработаны методики гравиметрического определения суммы полисахаридов. Основываясь на полученные результаты можно говорить о перспективности данного вида сырья как источника полисахаридов

и рекомендовать для дальнейших химических и фармакологических испытаний.

#### Список литературы

1. Беляков К.В., Попов Д.М. Количественное определение полисахаридов в листьях мать-и-мачехи (*Tussilago farfara* L.) // Фармация. 1999. №1. С.23-24.
2. Бубенчикова В.Н., Казакова В.С. Изучение качественного и количественного состава флавоноидных соединений медуницы неясной // Тр. 2 Междунар. науч. краевед. конф. «Краеведение в Курском крае: прошлое и современность. Межрегиональные связи». Курск, 2007. С. 44-46.
3. Бубенчикова В.Н., Казакова В.С. Медуница – новый источник флавоноидов и полисахаридов // Фармация. М.: Русский врач, 2008. С.19-21.
4. Бубенчикова В.Н., Понарьина Ю.А., Казакова В.С. Полисахаридный и аминокислотный состав растений рода медуница и // XV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: тез. докл. М., 2008. 596 с.
5. Валов Р.И., Ханина М.А. Фармакогности-ческий анализ травы хамериона узколистного (*Chamerion angustifolium* (L.) Holub) // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. / Пятигорская фармацевт. акад. Пятигорск, 2007. С. 23-24.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. Том 2 / МЗ РФ. XIII изд., М. 2015. 1004 с.

7. Государственная фармакопея СССР. Вып.1: Общие методы анализа / МЗ СССР. 11-е изд. доп. М.: Медицина, 1987. 336 с.

8. Государственная фармакопея СССР. Вып.2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. 11-е изд. доп. М.: Медицина, 1989. 400 с.

9. Енгальчева Е.И., Линеви́ч Л.И., Ладыгина Е.Я. Полисахариды из листьев мать-и-мачехи // Фармация. 1984. №3. С.13-16.

10. Иллюстрированный определитель растений Средней России / И.А. Губанов, К.В. Кисилева, В.С. Новиков, В.Н. Тихомиров. – М.: Изд-во: Товарищество научных изданий КМК, Институт технологических исследований, 2002. Т.3. С.104-105.

11. Полуянов А.В., Прудников Н.А. Сосудистые растения Курской области // Учебное пособие. Курск: КГУ, 2005. 80 с.

12. Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного растительного сырья. М.: Медицина, 1978. 204 с.

13. Смирнова Н.И., Лобанова И.Е., Анулов О.В. Галактоманнаны некоторых видов сем. Fabaceae // Раст. ресурсы. 1998. Т.34, вып.4. С.68-71.

14. British Herbal Pharmacopoeia – Bournemouth, ВРМА, 1983. 12 p.

#### References

1. Belyakov K.V., Popov D.M. Quantitative determination of polysaccharides in the leaves of falfara (Tussilago farfara L.). 1999. №1. Pp. 23-24.

2. Bubenchikova V.N., Kazakova V.S. The study of the qualitative and quantitative composition of flavonoid compounds of lungwort. Tr. 2 Intern. scientific. ethnographer. Conf. «Local interest in the Kursk province: the past and the present. Interregional ties» Kursk, 2007, Pp. 44-46.

3. Bubenchikova V.N., Kazakova V.S. Lungwort - a new source of flavonoids and polysaccharides. Pharmacy. M.: Russian Doctor, 2008. Pp.19-21.

4. Bubenchikova V.N., Ponarina Yu.A., Kazakova V.S. The polysaccharide and the amino acid composition of plants of the genus Pulmonaria and bedstraw. XV Ros. nat. Congreve. «Man and Medicine»: Proc. rep. M., 2008. 596 p.

5. Valov R.I., Hanin M.A. Farmacognostic analysis of the narrow-leaved willow herb (Chamerion angustifolium (L.) Holub). Development, research and marketing of new pharmaceutical products: Sat. scientific. tr. Pyatigorsk pharmacist. Acad. Pyatigorsk, 2007. Pp. 23-24.

6. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Volume 2. Thirteenth ed., M. 2015, 1004 p.

7. The State Pharmacopoeia of the USSR. Issue 1: General methods of analysis. USSR Ministry of Health. 11th ed. ext. M.: Medicine, 1987. 336 p.

8. The State Pharmacopoeia of the USSR. Issue 2: General methods of analysis. HERBAL RAW MATERIAL. USSR Ministry of Health. 11th ed. ext. M.: Medicine, 1989. 400 p.

9. Engalycheva E.I., Linevich L.I., Ladygina E.Y. Polysaccharides of the leaves of falfara. Pharmacy. 1984. №3. Pp.13-16.

10. Illustrated Guide of Plants in Middle Russia / I.A. Gubanov, K.V. Kisileva, V.S. Novikov, V.N. Tikhomirov. M.: Publishing House: Association of scientific editions KMK, Institute of Technological Studies, 2002. Vol.3. Pp.104-105.

11. Poluyanov A.V., Prudnikov N.A. Vascular plants of Kursk Region. Textbook. Kursk: KSU, 2005. 80 p.

12. Ponomarev V.D. Extraction of medicinal plants. M.: Medicine, 1978. 204.

13. Smirnov N.I., Lobanov I.E., Anulov O.V. Galactomannanes of some species of the Fabaceae family. Herbal resources. T.34 1998, Issue 4. Pp. 68-71.

14. British Herbal Pharmacopoeia - Bournemouth, VPMA, 1983. 12 p.

**Казакова Валентина Сергеевна** доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

**Новиков Олег Олегович** заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Фадеева Дарья Александровна** старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

**Шестопалова Наталья Николаевна** доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент

**Малютина Анастасия Юрьевна** старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

**Иванова Лариса Леонидовна** ассистент кафедры фармацевтической технологии

**Иванова Вероника Эдуардовна** студентка четвертого года обучения медицинского института

**Kazakova Valentina Sergeevna** Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, PhD in Pharmacy

**Novikov Oleg Olegovich** Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Doctor of Pharmacy, Professor

**Fadeeva Darya Alexandrovna** Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, PhD in Pharmacy

**Shestopalova Nataliya Nikolaevna** Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, PhD in Agricultural Sciences, Associate Professor

**Malyutina Anastasiya Yurievna** Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, PhD in Pharmacy

**Ivanova Larisa Leonidovna** Assistant Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology

**Ivanova Veronika Eduardovna** 4<sup>th</sup> Student, Medical Institute

УДК 615.1.66

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-78-83

Жилякова Е.Т.  
Баскакова А.В.  
Новиков О.О.  
Новикова М.Ю.

## АНАЛИЗ РЫНКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ КОНЪЮНКТИВИТОВ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия  
E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

### Аннотация

В статье представлены проведенные результаты анализа ассортимента лекарственных форм, применяемых для лечения вирусных конъюнктивитов, описаны преимущества фармацевтических субстанций с широким спектром фармакологической активности. Приведены полученные статистические данные. Дано описание наиболее часто встречающихся форм вирусных конъюнктивитов различной этиологии, а также механизмы возникновения заболевания вирусными конъюнктивитами. Выявлены наиболее активные фармацевтические субстанции, используемые для лекарственных форм этой направленности действия. В статье приведена сравнительная характеристика субстанциям и обзор их фармакологического действия на различные виды возбудителей вирусных конъюнктивитов. Дан обзор преимуществ ацикловира перед идоксуридином, а также проявлений возможных побочных эффектов при применении данных препаратов. Приведены основные торговые наименования, под которыми выпускаются в настоящее время препараты на основе ацикловира и идоксуридина, спектр которых недостаточен для комплексного лечения вирусных конъюнктивитов.

**Ключевые слова:** ацикловир; глазные капли; анализ рынка; изучение растворимости.

Zhilyakova E.T.  
Baskakova A.V.  
Novikov O.O.  
Novikova M.Yu.

## RESEARCH OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS MARKET FOR THE TREATMENT OF VIRAL CONJUNCTIVITES

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

### Abstract

The analysis of the assortment of medicinal forms for treating viral conjunctivitis was done. The obtained statistics is presented. The most common forms of viral conjunctivitis of various etiologies were described. The most active pharmaceutical substances used for medicinal forms in the treatment are identified. The authors provide a comparative characteristic of these substances and the review of their pharmacological action. The review of the benefits of acyclovir over idoxuridine was compiled and possible side effects of these drugs were described. The major trade names of currently available drugs based on acyclovir and idoxuridine were identified. The number of medicines for the treatment of viral conjunctivitis is not enough for complex treatment of this pathology.

**Keywords:** acyclovir; eye drops; market research; solubility.

### Введение

Конъюнктивиты различной этиологии остаются одной из наиболее актуальных проблем современного общества. Опасный характер заболеванию придает высокая резистентность микроорганизмов и вирусов к применяющимся ранее формам лечения.

Согласно последним оценкам Министерства здравоохранения и социального развития РФ, около 4,7 миллионов человек в Российской Федерации имеют нарушения зрения, вызванные глазными заболеваниями или

нескорректированными рефракционными погрешностями. Из этого числа пациентов около 1,6 миллионов человек страдают вирусными конъюнктивитами различной этиологии [10,16].

**Цель работы** – изучение рынка лекарственных препаратов для лечения вирусных конъюнктивитов

**Материалы исследования** – статистические материалы по заболеваемости вирусными конъюнктивитами, данные по активности фармацевтических субстанций



**Методы исследования:** статистические, аналитические.

**Задачи исследования:**

1. Изучить российский рынок лекарственных препаратов для лечения вирусных конъюнктивитов

2. Изучить материалы по распространенности вирусных конъюнктивитов

3. Выявить наиболее актуальные фармацевтические субстанции для лечения вирусных конъюнктивитов

Вирусные конъюнктивиты широко распространены на всей территории Российской Федерации. Так, в структуре патологии глаз в республике Башкортостан за 2006-2013 гг. наибольший удельный вес имели конъюнктивиты, около 52,7% (с колебаниями от 48,9 до 54,8%). При этом заболеваемость вирусными конъюнктивитами у детей за 2001-2013 гг. в среднем составила 29,8% (27,0–33,7%), остальные 70,2% (66,3–73,0%) приходились на взрослых [3, 4]. Частота вирусных поражений конъюнктивы в общей структуре за 2001-2013 гг. носила волнообразный и в целом увеличивающийся с годами характер. Так, если в 2001-2002 гг. удельный вес вирусных конъюнктивитов не превышал 16-18%, то на первом пике его подъема в 2004-2006 гг., т.е. почти 27% [5].

По данным Ю. Ф. Майчука [12, 13] в РФ ежегодно заболевали офтальмогерпесом от 400 до 500 тысяч человек, что свидетельствует о его широкой распространенности. По многолетним наблюдениям МНИИ ГБ им. Гельмгольца у 50-83% пациентов возникают рецидивы. В настоящее время в общемировой практике принято выделять синдром «Red Eye» или синдром «красного глаза», который близок принятому в РФ термину «вирусные конъюнктивиты», основную группу которых составляют воспалительные заболевания глаз (40,2% пациентов) инфекционной и, реже, неинфекционной природы [1, 2]. Конъюнктивиты и развивающиеся на их фоне кератоконъюнктивиты могут быть различной этиологии: бактериальные, аденовирусные, герпетические, хламидийные, акантамебные. Поскольку доля герпетических конъюнктивитов превышает долю остальных конъюнктивитов среди всех вирусных заболеваний глаз, то в дальнейшем понятие «вирусные конъюнктивиты» синонимично термину герпетические конъюнктивиты [6].

Возникновение вирусной патологии глаз, в том числе и при вирусных конъюнктивитах

вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ). Реактивация ВПГ чаще всего происходит при лихорадочных состояниях, переохлаждении, перегревании, а также на почве стрессовых состояний, снижении иммунологической реактивности организма. Эти факторы, в свою очередь, приводят к снижению уровня клеточного иммунитета и к длительной персистенции вируса в тканях глаза [9].

Несмотря на множество существующих механизмов передачи, заражение вирусом осуществляется, прежде всего, на клеточном уровне, и имеет фазовое течение, которое представляет собой проникновение вируса в клетку и освобождение его нуклеиновой кислоты от белковой оболочки. При этом происходит перестройка метаболизма клетки с последующим синтезом специфических ферментов, необходимых для репродукции вируса с дальнейшим формированием зрелых вирионов и их выход из клетки [8,9].

Из 8 патогенных для человека представителей семейства герпесвирусов в тканях глаза методами вирусологической диагностики выделяют 7: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), вирус варицелла-зостер (ВВЗ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), герпесвирусы человека 6-го и 7-го типов (ГВЧ-6, ГВЧ-7) [7]. Этиологическая структура воспалительных заболеваний глаз в конкретном лечебном учреждении во многом определяется составом пациентов [12, 13]. С этой точки зрения особый клинический и научный интерес представляет изучение структуры воспалительных состояний глазной поверхности у пациентов офтальмологического кабинета Герпетического центра, более 20 лет специализирующегося на диагностике и лечении пациентов, страдающих персистирующими герпесвирусными и другими хроническими инфекциями [17, 19]. Но наиболее часто диагностируют заболевания, вызываемые ВПГ-1.

По данным российских исследователей, проводивших мониторинг фармацевтической грамотности населения в сфере лечения офтальмологических заболеваний глаз, большинство пациентов, минуя прием у врача-специалиста, обращаются за консультацией в аптеку. При этом, по совету провизоров 41% обратившихся за помощью начали закапывать в глаз 0,25% раствор левомицетина, 20% раствор сульфацил-натрия, 2% больным в аптеке порекомендовали препараты искусственной слезы. Семнадцать человек (24,3%) имели в анамнезе ту или иную форму перенесенного вирусного конъюнктивита и, следуя прежним рекомендациям,

по старым рецептам начали закладывать за веко глазную тетрациклиновую мазь (10 человек), инстиллировать офтан-ИДУ (3 человека) или 0,1% раствор дексаметазона (4 человека). Каждый десятый последовал советам рекламы или друзей, не имеющих отношения к медицине, и стал применять визин, а 1 пациент – гидрокортизоновую глазную мазь. И лишь 15 человек (21%) заболевших сразу же обратились к специалисту и начали проводить соответствующее лечение [1, 2]. Результаты подобного исследования свидетельствуют о необходимости разработки комбинированного препарата для лечения основных причин вирусных конъюнктивитов, который бы эффективно решал проблемы большинства пациентов.

Согласно исследованиям Г.А. Антроповой, заболевания конъюнктивы относятся к наиболее часто встречающейся патологии глаза (до 30%) и более чем в 40% случаев являются причиной, по которой пациенты обращаются за помощью к врачу-офтальмологу [1, 2]. В соответствии с современным медицинским регламентам при возникновении острого воспаления конъюнктивы инстилляции лекарственных препаратов проводят через каждые 2 часа, и такое лечение должно продолжаться не менее 5-7 дней, что и объяснялось каждому пациенту на приеме. Технику закапывания капель в глаз 95% респондентов описали более или менее правильно, а вот о том, что интервал между двумя вводимыми препаратами должен составлять не менее 4 минут, знали лишь 10% опрошенных.

Согласно исследованиям И. Г. Еременко [11],

пациенты обращаются к офтальмологам в различные сроки от появления первых симптомов вирусного конъюнктивита: от 2 недель до 3 лет. В большинстве случаев (69,5 %) имелись хронические и осложнённые формы заболевания. У 16 человек (69,5 %) конъюнктивит был двусторонним. По клиническому течению в 11 случаях (47,8 %) наблюдалась фолликулярная форма болезни, у 6 пациентов (26,1 %) конъюнктивит протекал по инфильтративному типу, у 6 (26,1 %) – в виде папиллярной формы.

Согласно исследованиям Тапальского Д.В., основными клиническими формами глазных инфекций являются конъюнктивит (66,7 % от общего числа пациентов с воспалительными заболеваниями глаз) и блефарит (23,3 %), реже встречается кератит (4,2 %). Частая встречаемость конъюнктивитов инфекционного происхождения объясняется обилием бактериальной микрофлоры в конъюнктивальной полости [20]. Таким образом, проблема вирусных конъюнктивитов является актуальной, а изучение подходов к созданию ЛС своевременным и необходимым.

Фактором риска развития различных типов вирусных конъюнктивитов является заражение при инфекциях верхних дыхательных путей, при переходе инфекции на здоровый глаз. Вышеизложенное определяет широту целевой аудитории – потенциальных потребителей препаратов для профилактики и лечения вирусных конъюнктивитов, так как от заражения вирусным конъюнктивитом не застрахован любой человек. Основные типы вирусных конъюнктивитов представлены в таблице [9].

Таблица

**Наиболее широко распространенные виды вирусных конъюнктивитов**

Table

**The most common types of viral conjunctivitis**

| Вид конъюнктивита                        | Возбудитель          | Тип поражения                                                                                                                                                               | Распространенность                                                                                        |
|------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Эпидемический герпетический конъюнктивит | Энтеровирус 70       | Острое начало, поражение одного глаза, через 8-24 часа - другого. Гнойное отделяемое с конъюнктивы, резкая гиперемия, подъюнктивальные излияния.                            | Эпидемия «взрывного типа». При отсутствии противоэпидемических мероприятий поражение 80-90% пациентов     |
| Вирусный герпетический конъюнктивит      | Herpes Zoster        | Поражение первой ветви тройничного нерва, течение с увеличением фолликулов конъюнктивы, возможен некротизирующий мембранозный конъюнктивит                                  | До 20% от общего числа вирусных конъюнктивитов, в основном возникают как осложнение ветряной оспы у детей |
| Вирусный герпетический конъюнктивит      | Herpes Simplex 1,2,3 | Поражение одного глаза, вовлечение края век, кожи, роговицы. Рецидив протекает как фолликулярный или везикулярно-язвенный конъюнктивит, поверхностный или глубокий кератит. | Около 30% от общего числа офтальмологических патологий, более 50% от общего числа вирусных конъюнктивитов |

Как видно из таблицы 1, этиология возбудителей вирусных конъюнктивитов весьма широка и обладает достаточной распространенностью.

Параметрами оценки ассортимента послужили количественные и качественные характеристики, такие как широта ассортимента, структура (по фармакологическим группам, по АТХ-классификации, принятой в некоторых литературных источниках, по международным классификациям, действующим веществам, производителям, лекарственным формам), динамика регистрации и обновление ассортимента.

В результате проведенного контент-анализа данных официальной литературы, было установлено, что информационный массив препаратов для лечения вирусных конъюнктивитов, зарегистрированных в Российской Федерации формируют 10 торговых наименований, что составляет лишь около 5% от общего числа препаратов для лечения офтальмологических заболеваний.

Лекарственные препараты для лечения конъюнктивитов по направленности действия в соответствии с АТХ-классификацией делятся на 5 групп из которых 20% составляют «S01XA – Прочие препараты для лечения заболеваний глаз», 30% приходится на долю представителей группы «S01AD – Противовирусные препараты», 30% представлено группой «S01D03 – Противовирусные препараты. Ацикловир», 10% занимают

представители группы «S01AD09 – Ганцикловир» и 10 % приходится на долю представителей группы «S01CA01 – Дексаметазон в комбинациях с противомикробными препаратами».

В структуре ассортимента исследуемой группы препаратов по действующему веществу доминирующими являются препараты, содержащие ацикловир, доля которых составляет 42,8% из числа монокомпонентных, в свою очередь последние занимают 70% от общего числа противовирусных препаратов для лечения конъюнктивитов. Большинство противовирусных препаратов для лечения конъюнктивитов на современном фармацевтическом рынке отечественного производства, более 60% от общего числа зарегистрированных лекарственных препаратов. Зарубежные производители представлены следующими странами: Великобритания, Индия, Словения, Франция.

Установлено, что лекарственные препараты для лечения конъюнктивитов в 60% представлены жидкими лекарственными формами, в 40% – глазными каплями.

В структуре ассортимента лекарственных средств выделяют три наиболее часто применяющиеся субстанции для лечения вирусных конъюнктивитов.

На рисунке представлены химические формулы наиболее активных фармацевтических субстанций для лечения вирусного конъюнктивита.

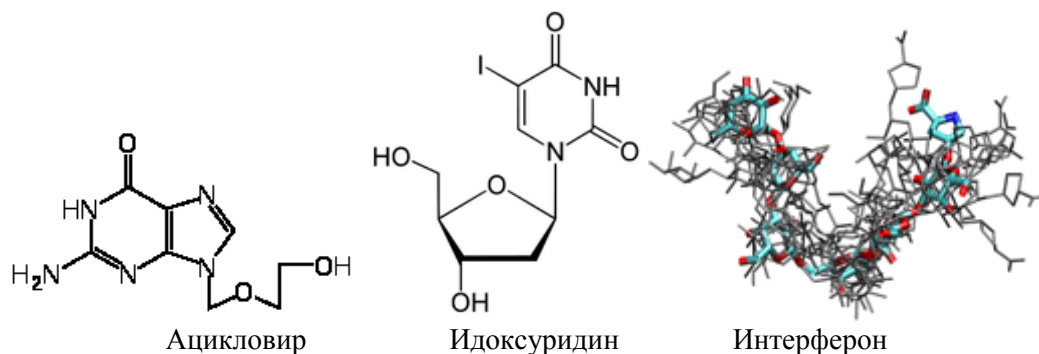


Рис. Химическое строение наиболее активных субстанций для лечения вирусного конъюнктивита  
Fig. Chemical structure of the most active substances for the treatment of viral conjunctivitis

Как видно из рисунка, по химической структуре АФС относятся к разным классам химических соединений.

Ацикловир является синтетическим аналогом пуриновых нуклеозидов, нарушает структуру вирусной ДНК без повреждения клеток хозяина путем взаимодействия с ДНК-полимеразой.

Идоксуридин блокирует изменение нормального синтеза ДНК и блокирует встраивание тимидина в вирусную ДНК, в результате чего ДНК вируса становится

дефектной и неспособной инфицировать и разрушать ткань, вирус же не сможет размножаться.

Интерферон действует на мембранные рецепторы и индуцирует синтез РНК, мешает репродукции и высвобождению вируса, активирует фагоцитоз, стимулирует образование антител и лимфокинов.

В противовирусной терапии офтальмогерпеса на смену идоксуридину, обладающему выраженными раздражающими

свойствами и слабой эффективностью при глубоких формах, прочно вошел в практику ацикловир [14]. В отличие от других средств, ацикловир избирательно активируется ферментами, кодируемыми герпесвирусами, такими как тимидинкиназы вируса герпеса или продукт гена UL97 цитомегаловируса. Ацикловир трифосфат, встраиваясь в синтезируемую вирусом ДНК, блокирует размножение вируса. Специфичность и высокая селективность действия обусловлена преимущественным его накоплением в клетках, пораженных вирусом герпеса. Активность в отношении вируса простого герпеса (тип 1) выше в 10 раз чем у идоксуридина. Высокоактивен в отношении вируса простого герпеса (Herpes simplex) типа 1 и 2; вируса, вызывающего ветряную оспу и опоясывающий лишай (Varicella zoster); вируса Эпштейна-Барра (виды вирусов указаны в порядке возрастания величины минимальной подавляющей концентрации ацикловира). Таким образом, ацикловир имеет специфический механизм действия, предотвращающий размножение семейства герпесвирусов [14, 18].

## Заключение

Учитывая актуальность и остроту проблемы комплексного лечения вирусных конъюнктивитов, существующий ассортимент противовирусных препаратов для лечения конъюнктивитов, по нашему мнению, требует расширения путем разработки современных композитных офтальмологических форм в рамках стратегии развития фармацевтической промышленности «Фарма 2020» - импортозамещение лекарственных средств» [15].

## Список литературы

1. Антропова Г.А., Оконенко Т.И., Бабаскина Л.И. Аспекты выбора офтальмологических антибактериальных препаратов на региональном уровне // Вестник НовГУ. 2015. № 2 (85). С. 5-10.
2. Антропова Г.А., Оконенко Т.И. Синдром «красного глаза». Проблемы самолечения и фармацевтическая помощь: моногр.; Новгор. гос. ун-т им. Я. Мудрого. – Великий Новгород: НовГУ, 2013. 174 с.
3. Бабушкин А.Э., Зайнутдинова Г.Х. Динамика некоторых воспалительных заболеваний глаз в Республике Башкортостан за 2001-2013 годы // Точка зрения. Восток – Запад / Уфимский науч.-исслед. ин-т глазных болезней АН Респ. Башкортостан. 2015. Вып. 1. С. 173-176.
4. Бабушкин А.Э., Матюхина Е.Н. Сравнительный анализ структуры герпетического кератита за 1974-1984 и 2011-2013 гг // Точка зрения. Восток – Запад / Уфимский науч.-исслед. ин-т глазных болезней АН Респ. Башкортостан. 2015. Вып. 1. С. 176-177.
5. Блефариты / Г. Полунин, Е. Каспарова, Е. Полунина Забегайло А.О., Пимениди М.К. // Медицинская газета. 2006. № 31. С. 9.
6. Веретенникова М.А. Современная фармакотерапия герпеса с использованием различных лекарственных форм // Фундаментальные исследования. 2014. №8-7. С.1630-1634.
7. Воскресенская Л.К., Безкоровая И.Н., Ряднова В.В. Эффективность применения противовирусных препаратов в комплексной терапии вирусных конъюнктивитов // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. № 1. С. 76-80.
8. Гайдамака Т.Б., Андрюкова Л.Н., Красичкова Е.А. Определение специфической активности глазных капель на основе Лаферона («окоферона») на модели вирусного кератита // Офтальмологический журнал. 2001. № 4. С. 62-66.
9. Глазные болезни: учебник для студентов мед. вузов / под ред. В.Г. Копаевой. Москва: Медицина, 2002. 559 с.
10. Евстафьева К.О., Пряхин В.В. Анализ надмолекулярных структур и упрочняющего действия наночастиц в полимерных матрицах // Успехи современного естествознания. 2012. №6. С.28-30.
11. Еременко И.Г. Лечение хламидийных конъюнктивитов // Фундаментальные исследования. 2008. № 8. С. 110-111.
12. Майчук Ю.Ф. Современная терапия конъюнктивитов у детей // Педиатрия. Прил. к журн. «Consilium medicum». 2007. № 2. С. 80-87.
13. Майчук Ю.Ф. Фармакотерапия конъюнктивитов: выбор большой // Российские аптеки. 2007. № 1. С. 28-30.
14. Моисеев А.А. Терапия простого герпеса синтетическими ациклическими нуклеозидами // БМИК. 2014. №5. С.525.
15. Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года: приказ Минпромторга РФ от 23.10.2009 № 965 - URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_94066/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_94066/) (дата обращения 15.08.2016)
16. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2011 году: стат. материалы. Ч. IV / Центр. науч.-исслед. ин-т организации и информатизации здравоохранения ; разраб.: Г. А. Александрова, Г. С. Лебедев, Е.В. Огрызк – Москва, 2012. URL: [old.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/46/zd4.doc](http://old.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/46/zd4.doc) (дата обращения 15.08.2016)
17. Рублева О.В. К вопросу о терапии и профилактике вирусных инфекций // Поликлиника. 2012. № 4-1. С. 108-110.
18. Синдром «красного глаза»: практ. руководство для врачей-офтальмологов / М.А. Ковалевская, Д.Ю. Майчук, В.В. Бржеский и др.; под ред. Д. Ю. Майчука. – Москва: [Б. и.], 2010. 108 с.
19. Сравнительная характеристика этиологической структуры передних эндогенных увеитов за 1973-1997 и 2003-2004 годы / А.Э. Бабушкин, И.М. Кагиров, Г.Х. Зайнутдинова, Шевчук Н.Е. // Проблемы офтальмологии. 2005. № 2. С. 37-41.



20. Тапальский Д.В., Бойцова Н.Ю., Дравица Л.В. Бактерицидная активность глазных капель, содержащих фторированные хинолоны // Проблемы здоровья и экологии. 2014. № 1 (39). С. 107-110.

## References

1. Antropov G.A., Okonenko T.I., Babashkin L.I. The Aspects of Selection of Ophthalmic Antibacterial Drugs at the Regional Level. Bulletin of Novgorod State University. 2015. № 2 (85) Pp. 5-10.

2. Antropov G.A., Okonenko T.I. The «Red-eye» Syndrome. Problems of Self-care and Pharmaceutical Assistance: a Monograph: Novgorod: Novgorod State University, 2013. 174 p.

3. Babushkin, A.E., Zaynutdinova G.H. Dynamics of Some Inflammatory Eye Diseases in the Republic of Bashkortostan in 2001-2013. Viewpoint. East - West / Ufa Research Institute of Eye Diseases, The Academy of Sciences, the Republic of Bashkortostan. 2015. Vol. 1. Pp. 173-176.

4. Babushkin A.E., Matyukhina E.N. Comparative Analysis of Herpetic Keratitis in 1974-1984 and 2011-2013. Viewpoint. East - West / Ufa Research Institute of Eye Diseases. The Academy of Sciences, the Republic of Bashkortostan. 2015. Vol. 1. Pp. 176-177.

5. Blepharitis / Polunin G., Kasparov E. Polunin E., Zabegailo A., Pimenidi M. The Medical Newspaper. 2006. № 31. Pp. 9.

6. Veretennikova M.A. Modern Herpes Pharmacotherapy Using a Variety of Dosage Forms. Basic Research. 2014. №8-7. Pp.1630-1634.

7. Voskresenskaya L.K., Bezkorovainy I.N., Ryadnova V.V. The Effectiveness of Antiviral Drugs in the Treatment of Viral Conjunctivitis. The Problems of Biology and Medicine Bulletin. 2014. № 1. Pp. 76-80.

8. Gaydamak T.B., Andryukova L.N., Krasichkova E.A. Determination of the Specific Activity of Eye-drops Based on Laferon («okoferon») on the Model of Viral Keratitis. The Journal of Ophthalmology. 2001. № 4. Pp. 62-66.

9. Eye Diseases: a Textbook for Students of Medical Universities / ed. by V.G. Kopaeva. Moscow: Medicine, 2002. 559 p.

10. Evstafieva K.O., Pryakhin V.V. Analysis of Supramolecular Structures and Reinforcing Action of Nanoparticles in Polymer Matrices. Success of Modern Science. 2012. №6. Pp.28-30.

11. Eremenko I.G. The Treatment of Chlamydial Conjunctivitis. Basic Research. 2008. № 8. Pp 110-111.

12. Maychuk Y.F. Modern Treatment of Conjunctivitis in Children. Pediatrics. App. to Joarnal «Consilium Medicum». 2007. № 2. Pp 80-87.

13. Maychuk Y.F. Pharmacotherapy Conjunctivitis: a Great Choice. Russian Pharmacies. 2007. № 1. Pp. 28-30.

14. Moiseev A.A. Treatment of Herpes Simplex with Synthetic Acyclic Nucleosides. BМIK Moses. 2014. №5. Pp.525.

15. Approval of the Pharmaceutical Industry Development Strategy of the Russian Federation for the period up to 2020: The Order of Industry and Trade of the Russian Federation of 23.10.2009 number 965 - URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_9406\\_6/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_9406_6/) (date of access: August 15, 2016).

16. The overall Incidence of the Adult Population of Russia in 2011: stat. materials. Part IV / Center. For Research of the Institute of Organization and Health Information Management; razrab.: G. A. Alexandrov, G. S. Lebedev, E. V. Ogryzko. - Moscow, 2012. URL: [old.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/46/zd4.doc](http://old.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/46/zd4.doc) (date of access: August 15, 2016).

17. Rublev O.V. On the Question of the Treatment and Prevention of Viral Infections. Polyclinic. 2012. № 4-1. Pp. 108-110.

18. «Red-eye» Syndrome: Pract. Manual for Ophthalmologists / M. A. Kovalevskaya, E. Yu Maychuk, V. V. Brzhesky; ed. D. Y. Maychuk. Moscow: B. I, 2010. 108 p.

19. Comparative Characteristics of the Etiological Structure of Endogenous Anterior Uveitis in 1973-1997 and 2003-2004 / A.E. Babushkin, I.M. Kagirov, G.H. Zaynutdinova, N.E. Shevchuk. The Problems of Ophthalmology. 2005. № 2. Pp 37-41.

20. Tapalsky D.V., Boytsova N.Y., Dravitsa L.V. Bactericidal Activity of Eye Drops Containing Fluorinated Quinolones. Health and Environmental Problems. 2014. № 1 (39). Pp. 107-110.

**Жилиякова Елена Теодоровна** заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Баскакова Александра Вячеславовна**, аспирант кафедры фармацевтической технологии

**Новиков Олег Олегович** заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Новикова Марина Юрьевна**, доцент кафедры фармацевтической технологии, кандидат фармацевтических наук

**Zhilyakova Elena Teodorovna**, PhD in Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology

**Baskakova Alexandra Vyacheslavovna**, PhD Student, Department of Pharmaceutical Technology

**Novikov Oleg Olegovich**, PhD in Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy,

**Novikova Maria Yurievna**, PhD in Pharmacy, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology

УДК 615.072:615.074

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-84-88

Новиков О.О.  
Писарев Д.И.  
Жилиякова Е.Т.  
Малютин А.Ю.  
Новикова М.Ю.  
Васильев Г.В.

# **К ВОПРОСУ РАСШИРЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ АНАЛИТИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия  
E-mail: novikov@bsu.edu.ru

## **Аннотация**

Только использование эффективной материально-технической аналитической базы позволяет обеспечить надлежащий уровень качества лекарственных средств, биологически активных соединений и, как результат, их эффективность и безопасность. Это определяет необходимость систематического совершенствования существующих методов фармацевтического анализа. В этой связи актуальной является проблема дефицита инструментальной базы, сложившаяся в нашей стране в постсоветский период, что препятствует обеспечению системы контроля качества лекарственных средств на уровне, отвечающем международным правилам надлежащей лабораторной практики (GMP). Данное обстоятельство определяет необходимость внедрения новых и модифицированных методов анализа. Одним из путей решения данной проблемы является использование современных масс-спектрометрических методов. Наряду с такими методами анализа как ОФ ВЭЖХ, ТСХ, УФ-, ИК-спектроскопия в статье подчеркивается перспективность использования в анализе лекарственных препаратов и лекарственного растительного сырья метода MALDI/TOF/MS и капиллярного электрофореза.

**Ключевые слова:** масс-спектрометрические методы анализа; MALDI/TOF/MS; капиллярный электрофорез.

Novikov O.O.  
Pisarev D.I.  
Zhilyakova E.T.  
Malyutina A.Yu.  
Novikova M.Yu.  
Vasilyev G.V.

# **THE PROBLEM OF EMPOWERING THE ANALYTICAL EQUIPMENT**

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: novikov@bsu.edu.ru

## **Abstract**

Only the use of an effective logistical analytical framework allows for an adequate level of quality of medicines, biologically active compounds and, as a result, their effectiveness and safety. It determines the need for systematic improvement of existing methods of pharmaceutical analysis. In this regard, urgent is the problem of instrumentation deficit prevailing in our country in the post-Soviet period, which prevents the quality control of medicinal products at a level corresponding to international Good Manufacturing Practices (GMP). This fact determines the need for new and modified methods of analysis. One solution to this problem is the use of modern mass spectrometric methods. Along with such methods of analysis as the RP HPLC, TLC, UV, IR spectroscopy in the article emphasizes the prospects of use in the analysis of drugs and medicinal plant raw materials by MALDI/TOF/MS and capillary electrophoresis.

**Keywords:** mass-spectrometric analysis methods; MALDI/TOF/MS; capillary electrophoresis.

## Введение

Конкуренция в области качества лабораторных исследований связана, с одной стороны, с получением, а с другой стороны – с предоставлением информации о том, что требования, предъявляемые к продукции, выполнены в полном объеме, и продукция соответствует зафиксированным нормам. Источником гарантии соответствия продукции предъявляемым требованиям является информация о результатах лабораторных испытаний, которые должны быть достоверными.

Для обеспечения достоверности результатов лабораторных испытаний необходимо решить следующие проблемы современных лабораторий:

- соответствие результатов испытаний нормам и требованиям;
- участие в выполнении испытаний соответствующего квалифицированного персонала;
- использование при проведении испытаний адекватного аналитического оборудования;
- соблюдение требований к качеству самих испытаний [1].

Высокий уровень качества лекарственных препаратов, биологически активных веществ и, как следствие, их безопасность и эффективность можно обеспечить только посредством использования эффективной материально-технической аналитической базы. Это обуславливает необходимость постоянного совершенствования уже существующих и разработки новых методов фармацевтического анализа.

Таким образом, в нашей стране по-прежнему актуальной остается сложившаяся еще в постсоветский период проблема дефицита инструментальной базы, что препятствует обеспечению контроля качества лекарственных средств на уровне, отвечающем требованиям GMP. Отсюда возникает необходимость внедрения новых и модификации уже существующих методов анализа. Одним из путей решения настоящей проблемы мы видим использование современных масс-спектрометрических методов.

## Основная часть

Анализ литературы свидетельствует о многообразии условий хроматографического разделения веществ в сочетании с селективными и неселективными детектирующими системами. В совокупности с разнообразием способов ввода проб это обуславливает возможность проведения анализа простых и сложных смесей различного происхождения в широком диапазоне молекулярных масс и различного агрегатного

состояния. Значимость хроматографических методов для фармацевтического анализа подчеркивают 14 Нобелевских премий, присвоенных за разработку вариаций методов и проведенные с их применением исследования в области физиологии, химии и медицины. Сегодня развитие гибридных методов идет в направлении миниатюризации разделительной системы, приближения к конкретным объектам, а также совершенствования аппаратного оформления. По результатам «PITCON 2004» – крупнейшей конференции по аналитической химии – в тройку лидеров устойчивых научных направлений вошел метод жидкостной хроматографии, в том числе с масс-спектрометрическим селективным детектором, и природная среда как объект анализа [9].

**Цель работы:** рассмотреть возможности современной материально-технической аналитической базы для обеспечения надлежащего уровня качества лекарственных средств и биологически активных соединений.

## Материалы и методы исследования

Исследование проводили посредством контент-анализа литературных данных с элементами структурного анализа. Объектом служили данные о современном аналитическом оборудовании и возможностях его использования в анализе лекарственных средств и биологически активных соединений.

## Результаты исследования и их обсуждение

С 80-х годов XX века в связи с открытием мягких десорбционных способов ионизации было создано значительное количество масс-спектрометрических методов анализа. Однако, из всего многообразия методов, лишь некоторые способны реально обеспечить возможность эффективного анализа биологически-активных соединений. К ним относятся химическая ионизация при атмосферном давлении, электроспрейная ионизация, ионизация электронным ударом и матрично-активированная лазерная десорбционная ионизация. Однако первые три метода используются как удобные детекторы в хроматографии, поэтому имеют исключительно подчиненный характер и самостоятельного применения не приобрели [5].

Среди наиболее интенсивно развивающихся в последние годы аналитических методов важное место принадлежит газовой хроматографии [7]. Она типичный гибридный метод. Здесь слиты воедино способ разделения (хроматографическая колонка) и способ неселективного определения разделенных компонентов (детектор). Это объединение – не просто последовательное использование двух приемов. Появляется новое

качество; методы разделения и определения образуют не «механическую смесь», а новое «химическое соединение» [3].

Масс-спектрометрический селективный детектор существенно расширяет возможности метода. В этом случае получается еще более сложный гибрид: система газовый хроматограф – масс-спектрометр. Эта комбинация получила широкое распространение за рубежом, причем в качестве третьего элемента устройства выступает ЭВМ. Такое сочетание обеспечивает экспрессность определений, низкий предел обнаружения. Эта комбинация выбрана, например, в США для оснащения государственных лабораторий контроля качества природных вод. Другая система из тех же компонентов используется для идентификации лекарственных веществ и их метаболитов, содержащихся в организме человека, например в крови. Установка позволяет быстро идентифицировать более 400 ксенобиотиков, их метаболитов, естественных веществ, содержащихся в организме, и различных примесей.

Распространены и другие гибридные методы. Нельзя не назвать экстракционно-фотометрическое определение элементов и соединений – фотометрирование окрашенного соединения, экстрагированного из водной фазы или образованного в экстракте путем добавления какого-либо реагента после экстракции.

Отдельно следует отметить капиллярный электрофорез – физический метод анализа, который обеспечивает очень высокую эффективность разделения, сравнимую с высокоэффективной жидкостной хроматографией. Поэтому метод нашел широкое применение как для выявления близких по строению веществ (белков, пептидов, аминокислот, витаминов, наркотических веществ, красителей, ионов металлов, анионов), так и для контроля качества, технологического контроля и идентификации лекарственных препаратов и пищевых продуктов [4, 10].

Общие принципы и виды капиллярного электрофореза подробно описаны в ряде зарубежных фармакопей (европейской, британской, американской). Он является одним из основных инструментальных способов анализа таких фармацевтических соединений, как апротинин, галантантин, левокабастин, соматропин, ропивакаин, эритропоэтин, иммуноглобулин и его фрагменты, а также многие другие. Системы капиллярного электрофореза весьма востребованы в работе фармацевтических аналитических лабораторий.

Следует отметить, что, к сожалению, многие из перечисленных методов анализа не получили достаточного распространения в практике отечественных фармацевтических лабораторий. А их обоснованное сочетание и выбор еще большая редкость. Кроме того, они далеко не всегда представлены в аннотированных методиках.

Сегодня одной из реальных экономических и национальных проблем Российской Федерации можно считать недостаток оригинальных отечественных лекарственных препаратов. Лекарственная безопасность страны напрямую зависит от поставок импортных субстанций, что является недопустимым. Кроме того, негативное влияние на российскую фармацевтическую отрасль оказывают такие факторы как технологическое отставание от зарубежных производителей и существенные различия в номенклатуре производимой продукции. Самым слабым сегментом с наиболее выраженными масштабами отставания являются новейшие лекарственные препараты, трудоемкое производство которых сопряжено с использованием сложных технологий и оборудования. В последние годы государство демонстрирует высокую заинтересованность в отношении перспективных рынков. Вне всяких сомнений, фармацевтический рынок входит в их число. Национальная программа «Стратегия Фарма 2020» служит ярким примером государственной заинтересованности в этом вопросе.

Таким образом, в связи с переходом на инновационную модель обеспечение надлежащего контроля качества лекарственных средств становится одной из приоритетных задач действующей государственной программы развития фармацевтической промышленности Российской Федерации.

Идея расширения возможностей гибридных методов анализа для данной отрасли знаний бесконечна в своей реализации. Только использование эффективной современной материально-технической аналитической базы позволит обеспечить надлежащий уровень контроля качества биологически активных соединений и лекарственных препаратов и, как следствие, их безопасность и эффективность.

В основу данной идеи легли ранее реализованные идеи и проведенные исследования, которые можно выразить в нижеследующем.

Впервые посредством комплекса традиционных методов анализа – ОФ ВЭЖХ, ТСХ, УФ-, ИК-спектроскопии, – химических реакций, а также MALDI/TOF/MS нами



идентифицированы субстанции лоратадина, карнозина и *транс*-резвератрола. Было показано, что использование метода MALDI/TOF/MS имеет существенные преимущества на фоне традиционных методов анализа, в первую очередь – высокую чувствительность и экспрессность.

Использование метода активированной матрицей лазерной десорбции ионизации с времяпролетным анализатором масс (MALDI/TOF/MS) позволяло исключить этап предварительного разделения комплекса соединений, подвергаемых анализу. Это позволило нам разработать новый способ идентификации комплексов растительных полифенолов [6, 7].

Также впервые с использованием метода MALDI/TOF/MS охарактеризован состав фенольных соединений следующих растительных объектов: *Glechoma hederacea* L., *Agrimonia eupatoria* L., *Trifolium pratense* L., *Lophantus anisatus* Benth., *Juniperus oblonga* Bieb., *Rosa spinosissima* L., *Sorbus aucuparia* L., *Amelanchier alnifolia* Nutt., *Padus avium* Mill., *Ribes nigrum* L., *Vitis vinifera* L. Правильность полученных результатов подтверждена методом ОФ ВЭЖХ. Проведена количественная оценка биологически активных соединений *G. hederacea* L., *A. eupatoria* L., *T. pratense* L., *L. anisatus* Benth. методом абсолютной градуировки по доминирующим компонентам в условиях ОФ ВЭЖХ [6].

С помощью метода MALDI/TOF/MS установлен состав триацилглицеридов жирных масел энотеры двулетней, ореха грецкого. Правильность полученных результатов подтверждена методом газожидкостной хроматографии [7].

В результате проведенных исследований подтверждена целесообразность использования метода MALDI/TOF/MS для идентификации индивидуальных компонентов и суммарных растительных комплексов, в связи с чем, впервые сформулировано понятие «масс-спектрометрический профиль».

В результате использования метода ОФ ВЭЖХ для анализа растительных объектов установлены закономерности между строением и подвижностью фенольных соединений [8].

Впервые теоретически обоснована и доказана в эксперименте возможность количественного определения биологически активных соединений различной природы методом MALDI/TOF/MS с использованием принципа внутренней стандартизации.

На основании проведенных исследований разработан ряд проектов общих и частных фармакопейных статей, часть из которых вошла в последнее издание Государственной фармакопеи Российской Федерации. Например, общая статья «Масс-спектрометрические методы анализа» [2].

## Заключение

В ходе дальнейших исследований планируется разработка набора оригинальных методик анализа тест-соединений природного происхождения. При этом будут исследованы различные объекты и использованы такие гибридные методы анализа, как ОФ ВЭЖХ, хромато-масс-спектрометрия и др., выявлены дополнительные аналитические возможности предоставляемые используемыми методами.

## Список литературы

1. АВРОРА-ИТ. Информационные технологии в управлении качеством. URL: <http://www.avrora-it.ru/content/articles/> (дата обращения 30.08.2016).
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд., Т. 1. М., 2015. URL: <http://femb.ru/feml>, (дата обращения 30.08.2016).
3. Київський національний університет імені Тараса Шевченка. URL: <http://www.achem.univ.kiev.ua> (дата обращения 30.08.2016).
4. Eijkel J. Chip-based capillary electrophoresis platforms: toward point-of-care applications // *Bioanalysis*. Vol. 7, No. 11. 2015. Pp. 1385-1387.
5. Novikov O.O., Pisarev D.I., Zhilyakova E.T. Phytochemical study of the north caucasian *Rosa spinosissima* L. fruit // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 152, Is. 2. 2011. Pp. 216-218.
6. Novikov O.O. Using the matrix-assisted laser desorption ionization for the analysis of flavonoid glycosides in objects of plant origin / O.O. Novikov, D.I. Pisarev, E.T. Zhilyakova et al. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 154, Is. 3. 2013. Pp. 399-402.
7. Pisarev D.I. Perspective of use of MALDI/TOF/MS for identification of some natural bioactive compounds / D.I. Pisarev, O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova et al. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Vol. 5, Is. 6. 2014. Pp. 1429-1433.
8. Pisarev D.I. Polyphenolic compounds composition study in *Ocimum basilicum* L. herb and the development of their quantification assessment // D.I. Pisarev, O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova et al. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Vol. 6, Is. 4. 2015. Pp. 155-160.
9. Pittcon. Conference & Expo. URL: <http://pittcon.org> (дата обращения 30.08.2016).
10. Turkia H. Capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection for studying amino acid uptake by yeast during beer fermentation / H. Turkia, H. Siren, M. Penttilä, J.-P. Pitkänen // *Talanta*. Vol. 131. 2015. Pp. 366-371.

## References

1. AURORA-IT. Information Technology in Quality Management URL: <http://www.avrora-it.ru/content/articles/> (date of access: August 30, 2016).
2. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed., T. 1. M., 2015. URL: <http://femb.ru/feml> (date of access: August 30, 2016).
3. Kyiv Taras Shevchenko National University. URL: <http://www.achem.univ.kiev.ua> (date of access: August 30, 2016).
4. Eijkel J. Chip-based capillary electrophoresis platforms: toward point-of-care applications. *Bioanalysis*. Vol. 7, No. 11. 2015. Pp. 1385-1387.
5. Novikov O.O., Pisarev D.I., Zhilyakova E.T. Phytochemical study of the north caucasian *Rosa spinossima* L. fruit. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 152, Is. 2. 2011. Pp. 216-218.
6. Novikov O.O. Using the matrix-assisted laser desorption ionization for the analysis of flavonoid glycosides in objects of plant origin / O.O. Novikov, D.I. Pisarev, E.T. Zhilyakova et al. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 154, Is. 3. 2013. Pp. 399-402.
7. Pisarev D.I. Perspective of use of MALDI/TOF/MS for identification of some natural bioactive compounds / D.I. Pisarev, O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Vol. 5, Is. 6. 2014. Pp. 1429-1433.
8. Pisarev D.I. Polyphenolic compounds composition study in *Ocimum basilicum* L. herb and the development of their quantification assessment // D.I. Pisarev, O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Vol. 6, Is. 4. 2015. Pp. 155-160.
9. Pittcon. Conference & Expo URL: <http://pittcon.org> (date of access: August 30, 2016).
10. Turkia H. Capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection for studying amino acid uptake by yeast during beer fermentation / H. Turkia, H. Siren, M. Penttilä, J.-P. Pitkänen. *Talanta*. Vol. 131. 2015. Pp. 366-371.

**Новиков Олег Олегович** заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Писарев Дмитрий Иванович** профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, доцент

**Жилиякова Елена Теодоровна** заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Малютина Анастасия Юрьевна** старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

**Новикова Марина Юрьевна** доцент кафедры фармацевтической технологии, кандидат фармацевтических наук, доцент

**Васильев Георгий Владимирович** старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

**Novikov Oleg Olegovich** Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy,

**Pisarev Dmitri Ivanovich** Doctor of Pharmacy, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy,

**Zhilyakova Elena Teodorovna**, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology,

**Malyutina Anastasiya Yurievna** PhD in Pharmacy, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy,

**Novikova Marina Yurievna**, PhD in Pharmacy, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology,

**Vasiliev Georgy Vladimirovich**, PhD in Pharmacy, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

УДК 61.615.1

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-89-94

Белуsoва О.В.  
Белоусов Е.А.  
Иващенко А.О.

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия  
E-mail: belousova\_e@bsu.edu.ru

### Аннотация

В данной статье представлены результаты маркетингового исследования ассортимента биологически активных добавок (БАД) на Российском рынке. Дана классификация и характеристика БАД. Биологически активные добавки к пище - это композиция натуральных или идентичных натуральным биологически активным веществам, предназначенным для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения пищевого рациона витаминами, минералами, пищевыми волокнами и др. БАДы к пище чаще всего имеют животное, растительное, или минеральное происхождение, а также могут быть получены химическими или биотехнологическими способами (приказ МЗ РФ № 117 от 15.04.1997 г. «О порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к пище»). БАДы в отличие от лекарственных средств оптимизируют работу внутренних органов и систем организма в пределах физиологических норм, потому что состоят из натуральных или близких по составу ингредиентов. БАДы или биокорректоры находят всё большую распространённость в питании разных слоев населения. Причем явление это характеризует как Россию, так и другие экономически развитые страны. Одной из основных причин применения биологически активных добавок являются значительные нарушения качества и структуры питания современного человека. Биологически активные добавки стремительно заполняют российский аптечный рынок, занимая второе место после лекарственных препаратов. Кроме того, около 20 % производителей БАД являются производителями лекарств. Таким образом, в статье нашло подтверждение убеждение, что биологически активные добавки могут расширить аптечный ассортимент, тем самым увеличивая удовлетворенность посетителей аптечных учреждений, улучшая качество фармацевтической помощи населению.

**Ключевые слова:** БАД; производитель; российский рынок; рейтинг.

Belousova O.V.  
Belousov Ye.A.  
Ivaschenkova A.O.

## BIOLOGICALLY ACTIVE SUPPLEMENTS AS A PERSPECTIVE DIRECTION OF DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL MARKET

Medical Institute, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

### Abstract

The article presents the results of a marketing research of assortment of biologically active supplements (BAS) on the Russian market. It also provides a classification and characterization of the BAS. BAS is a concentrate of natural or identical to natural biologically active substances intended for direct reception or introduction into the food composition in order to enrich the diet with biologically active substances or their complexes. Biologically active food supplements are usually obtained from plant, animal or mineral raw materials as well as chemical or biotechnological methods (the Ministry of Health order № 117 dated 15.04.1997) «On the procedure of examination and hygienic certification of biologically active food supplements»). Dietary supplements have an important advantage over drugs: the latter can sometimes cause changes that are not characteristic of a healthy body, and supplements regulate the body within normal limits, as they are natural or identical to natural substances. Dietary supplements are

gaining prevalence in the diet of different population groups. What is more, the phenomenon can be observed both in Russia and in other economically developed countries. One of the main causes of use of dietary supplements is significant violations of the quality and structure of the modern human nutrition. Dietary supplements quickly fill the Russian pharmaceutical market, occupying the second place after pharmaceuticals. In addition, about 20% of manufacturers of dietary supplements are manufacturers of drugs. Thus, the article found confirmation of the belief that dietary supplements can extend the range of pharmacy, thereby increasing the satisfaction of visitors of pharmacies, improving the quality of pharmaceutical care of the population.

**Keywords:** dietary supplements; manufacturer; Russian market; rating.

### Введение.

Население с высокоразвитой индустрией стремятся к здоровому образу жизни, они открыты ко всему, что делает их здоровыми. В связи с этим индустрия производящая продукты питания переориентировалась на производство товаров с новыми качествами, нацеленными на улучшение здоровья [12, 13].

В современной медицине уделяется большое внимание связи между состоянием здоровья человека и структурой питания, которое может быть как средством насыщения и источником энергии, так и фактором физиологического состояния частей организма, способствуя повышению иммунного ответа на влияние различных неблагоприятных воздействий окружающей среды [8, 14].

Человечеству в современных условиях очень трудно сделать оптимальным и соответствующим нормам потребления свой рацион питания, который нельзя увеличивать бесконечно путём увеличения потребления пищи. Значительная часть нутрициологов считает, что решение данного вопроса возможно в применении БАД, которые в своём составе содержат натуральные: витамины и витаминоподобные вещества, аминокислоты и жирные кислоты, минералы и другие, полезные и нужные питательные вещества [1, 2, 9].

Накопленные в нашем государстве и в других странах сведения о пищевых добавках однозначно подтверждают, что при дефиците витаминов, минералов, пищевых волокон и других необходимых веществ неизменно приведёт к минимизации резистентности, которая способна перейти в болезни, как анемия, гипо- и авитаминозы, рахит у детей, остеопороз. Вместе с тем пища нашего поколения в своём составе имеет значительно больше животных жиров и углеводов, которые вместе с гиподинамией способствуют процессам ожирения и возникновению вместе с ним сопутствующих

сердечно-сосудистых, опорно-двигательной системы и других заболеваний.

В связи с технической революцией, произошедшей в XX веке, снизились энергетические затраты человека до уровня 2500 ккал в сутки. Данное количество энергии соответствует небольшому объёму пищи, который в свою очередь не может удовлетворить в полной мере физиологические запросы человека.

Отечественный и мировой опыт показывает, что наиболее экономичный и быстрый путь для оптимизации пищевого рациона, является использование специально разработанных биологически активных добавок. Для расширения ассортимента различных групп питания эти вещества входят в состав традиционных продуктов питания.

В 1994 году в России впервые появились БАД, с этого момента их перестали регистрировать, как лекарственные средства, их стали относить к отдельной группе. Активно продвигать биологически активные добавки начали с 1998 года, предполагая, что эта группа товаров станет одной из перспективнейших групп, участвующих в коррекции пищевого статуса человека [1, 2, 4].

Биологически активные добавки – пограничная структура между пищевыми продуктами и лекарственными средствами. С одной стороны, БАД - нелекарство и не средство для лечения, с другой стороны, БАД - не пища, а совокупность биологически активных веществ в определенной форме, позволяющих человеку дополнить свой рацион недостающими или недостаточными в его диете жизненно важными веществами, а при длительном применении – предупреждать те или иные заболевания [2, 7].

Для предметного изучения, среди биологически активных добавок выделяют три базовые составляющие: нутрицевтики, парафармацевтики и эубиотики.



1. Нутрицевтики – это БАД, используемые для оптимизации структуры употребляемой пищи, в том числе и химической.

2. Парафармацевтики – это БАД, используемые с профилактической целью, а также поддержания макроорганизма в надлежащей форме.

3. Эубиотики – это БАД имеющие в своём составе микроорганизмы, которые способны оптимизировать структуру и активность микрофлоры ЖКТ [6, 8].

Вторая классификация по целям использования. Биологически активные добавки подразделяются на три группы:

- ополнительный источник пищевых и биологически активных веществ при нарушениях жирового, белкового, углеводного, витаминного, а также других видов обмена веществ при патологических функциональных состояниях организма;

- для улучшения или нормализации функций органов и систем организма индивидуума, как самостоятельно, так и в составе продуктов, которые оказывают общеукрепляющее, мочегонное, тонизирующее, седативное и другие действия при различных функциональных состояниях;

- для профилактики различных заболеваний, нормализации микрофлоры ЖКТ, в качестве сорбентов и др.

Биологически активные добавки к пище, могут производиться не только на предприятиях пищевой промышленности, но и на предприятиях фармацевтической и биотехнологической промышленности. Биологически активные добавки могут производиться в различных лекарственных формах: в виде порошков, таблеток, экстрактов, отваров, настоев, бальзамов, сухих и жидких концентратов, сиропов, настоек и др.[5, 7].

Рынок БАД существовал еще с конца 19 века, но только около двадцати лет назад он начал очень интенсивно развиваться. США являются

наикрупнейшим потребителем и производителем биологически активных добавок. Европа производит 30% от мирового объема и занимает второе место, являясь крупнейшим производителем. Более 65% европейцев постоянно употребляют БАД. Япония производит около 18% мирового рынка, однако японцы по потреблению занимают первое место, так как более 90% населения страны употребляют биологически активные добавки [5, 10, 11].

Жизненный ритм в котором сегодня живёт человек не оставляет и малейшего сомнения в необходимости увеличения ассортимента биологически активных добавок. Медицина доказала эффективность БАДов и их положительное влияние на здоровье человечества.

Поэтому, в основе сегодняшних знаний о питании должна быть доктрина приемлемого питания, которая предусматривает обязательность и необходимость полного покрытия потребностей человека как в энергии, эссенциальных микро - и макронутриентах, но также и в других важных минорных не относящихся к пище структур, значение и перечень которых мы не можем считать досконально установленными и изученными.

**Цель исследования:** проанализировать ассортимент биологически активных добавок на фармацевтическом рынке России.

**Материалы и методы:** в ходе исследования использованы методы экономико-статистического анализа, маркетинговых исследований и контент-анализ.

Исследование основано на нормативно-правовых актах Министерства здравоохранения РФ и аналитических отчетах маркетинговых компаний (DSM Group, Research Rethink React).

**Результаты и их обсуждение:** на первом этапе исследования проведен анализ рынка БАД соответственно официальному классификатору, который чётко отражает его реалии [3].

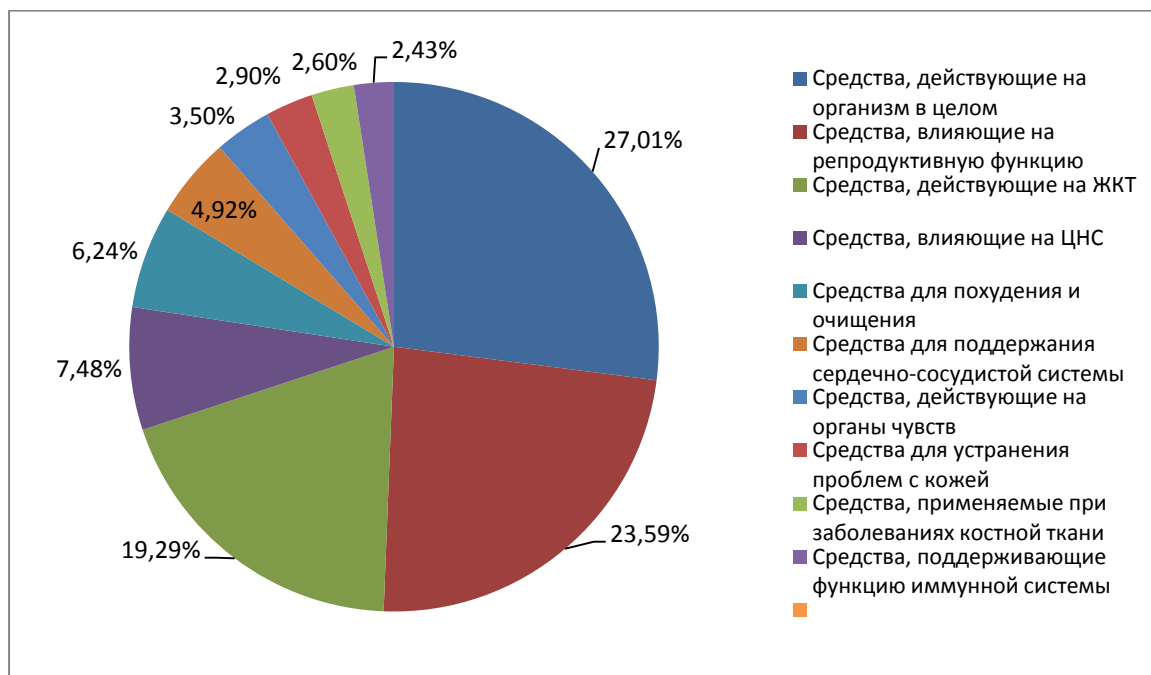


Рис. 1. Сегментация ассортимента БАД, согласно официальному классификатору, %

Fig. 1. Segmentation of BAS range, according to the official classification, %

По итогам анализа рейтинг возглавляет группа «БАД, действующие на организм в целом» – 27,1%, в состав которой входят витаминные и общеукрепляющие средства. Второе место принадлежит группе «БАД, влияющие на репродуктивную систему» – 23,59%. Замыкает тройку лидеров группа «БАД, действующие на пищеварительную систему» – 19,29%. Группа, «БАД, действующая на центральную нервную систему» составляет 7,48%, «Средства для похудения и очищения» – 6,24%, «Средства для

поддержания сердечно - сосудистой системы» – 3,92%, «Средства, действующие на органы чувств» – 3,5%, «Средства для устранения проблем с кожей» – 2,9%, «Средства, применяемые при заболеваниях костной ткани» – 2,6%, «Средства, поддерживающие функцию иммунной системы» – 2,43%.

На втором этапе исследования проанализирован ассортимент биологически активных добавок на российском рынке по производственному признаку.

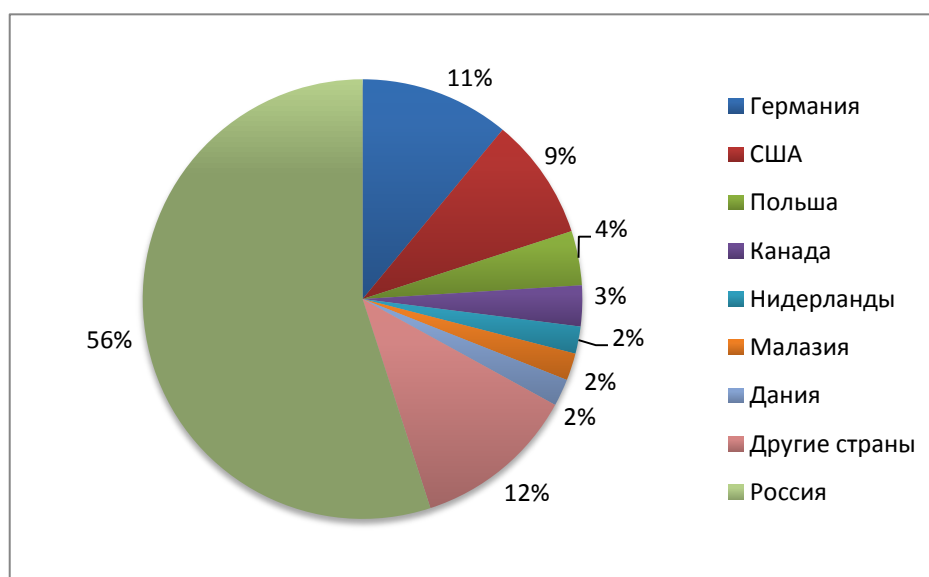


Рис. 2. Градация БАД по странам-производителям, %

Fig. 2. Gradation BAS for countries-producers, %

Установлено, что в отличие от рынка лекарственных препаратов, на котором доминирует продукция иностранных производителей, в Российской Федерации на рынке БАД ситуация обратная – ассортимент отечественного производства занимает 56% стоимостного объёма продаж. Среди иностранных производителей лидируют БАД производства Германии (25%), США (20,45%) и Польши (9,09%), Канада – 6,8%, Нидерланды, Малайзия, Дания по 2%.

Анализ отечественных производителей показал, что ЗАО «Эвалар» традиционно возглавляет ТОП-10 фирм - производителей БАД по объёму продаж в стоимостном выражении (20,49%), являясь самой крупной отечественной фирмой – производителем, одной из немногих, которая представляет свою продукцию на зарубежных рынках. «РИА «Панда» уверенно занимает 2 позицию (5,97%), ежегодно наращивая отрыв от ближайших конкурентов. Далее следует компания «Экомир» – 2,04% и «Диод» – 2,00% общих продаж.

Среди иностранных производителей список возглавляют Solgar vitamin and herb (4,97%), Pharma-med (4,65%), Queisserpharma (3,11%), Merk Selbstmedikation (2,92%), Genexo (2,00%).

Исследования ценовой категории показали, что импортные биологически активные добавки дороже отечественных БАД. Так, цена одной импортной упаковки по итогам 2015 года составила 280 рублей, отечественной – около 80 рублей. Наиболее востребованным на рынке является биологически активные добавки в ценовой категории до 50 рублей, но все же наиболее выгодными с точки зрения прибыли остаются БАД с ценой выше 500 рублей.

Основной причиной приёма данных препаратов является желание восполнить нехватку витаминов и различных микроэлементов в организме (84,6%), тем самым укрепить свое здоровье и улучшить свою работоспособность, снять стресс и усталость в организме.

## Заключение

Проведенный анализ показал, что потребление БАД непрерывно растёт среди населения, и аптечный рынок нуждается в расширении ассортимента и более детальном изучении роли этих продуктов, в сохранении здоровья нации и улучшении фармацевтического сопровождения при консультировании и продаже товаров аптечного ассортимента.

## Список литературы

1. Белоусов Е.А., Белоусова О.В., Трофимова В.Г. Изучение спроса на лекарственные препараты для

лечения кожных заболеваний // Научный результат. Серия «Медицина и фармация» 2016. Т. 2. №1(7). С. 59-63.

2. Белоусов Е.А., Белоусова О.В. Влияние маркетинговых подходов на комплексные продажи в аптеке // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». №3(5). 2015. С.139-142.

3. Белоусова О.В., Белоусов Е.А., Лупандина Л.О. Анализ ассортимента гомеопатических средств на Российском фармацевтическом и аптечном рынках // Научный результат. НИУ «БелГУ». Серия «Медицина и фармация». 2016. Т.2. №2. С.50-53.

4. Григорьев Д. Анализ рынка биологически активных добавок // Бизнес медицина. 2005. № 8. С.78-82.

5. Курбанова, М.Г. Исследование и разработка полифункциональных добавок на основе гидролизатов казеина и практическая реализация технологий пищевых продуктов с их использованием: дис. ... д-ра техн. наук: 05.18.04 Курбанова Марина Геннадьевна. – Кемерово, 2012. 369 с.

6. МУК 2.3.2.721-98. 2.3.2. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище. Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом России 15.10.1998)

7. О порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к пище: Приказ Минздрава РФ от 15.04.1997 № 117 -URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_14778/14194834fc3db4dcc7bcf423edd16b76f271500c/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_14778/14194834fc3db4dcc7bcf423edd16b76f271500c/) (дата обращения 10.08.2016)

8. Позняковский В.М., Суханов Б.П. Биологически активные добавки в современной нутрициологии // Техника и технология пищевых производств. 2009. № 2. С. 44-50

9. Симакова С.А., Исхакова Г.М., Пурегин П.П. Применение композиции гомата калия и спиролины в качестве биологически активной добавки к пище // Известия самарского научного центра РАН. 2009. Т. 11 (27), № 1 (5). С. 1097-1099.

10. Danzon P.M., Chao L-W. Cross-national price differences for pharmaceuticals: how large, and why? Journal of health economics. 2000. 19. Pp. 159-195.

11. Danzon P.M. Making Sense of drug prices. Regulation. 2000. 23, 1. Pp. 56-63.

12. Kelly G.G. Improving the PPI sample for prescription pharmaceuticals. -USA: Bureau of Labor Statistics, 1999. 26p.

13. Koletzko B. Agget P.J., Bindels J.G. et al. Growth, Development and Differentiation: a functional food science approach. British J. Nutrition. 1998. Vol. 80. Suppl. 1. Pp. 5-45.

14. Sweeny K. Demand and price dynamics within the pharmaceutical benefits scheme. Melbourne, Australia: Center for Strategic Economic Studies Victoria University of Technology, 2002. 47 p.

## References

1. Belousov E.A., Belousova, O. V., Trofimova V. G. Study of Demand for Drugs for the Treatment of Skin

Diseases. Research Result. Series «Medicine and Pharmacy» 2016. Vol. 2, N. 1(7). Pp. 59-63.

2. Belousov E.A., Belousova O.V. The Impact of Marketing Approaches on a Complex Sale in the Drugstore. Research Result. Series «Medicine and Pharmacy» 2015. №3(5). Pp. 139-142.

3. Belousova O.V., Belousov E.A., Lupandina L.O. Analysis of the Range of Homeopathic Medicines on the Russian Pharmaceutical and Pharmacy Markets. Research Result. Series «Medicine and Pharmacy». 2016. Vol. 2, N. 2. Pp. 50-53.

4. Grigoriev D. Analysis of the Market of Biologically Active Supplements. Business medicine. 2005. N.8. Pp.78-82.

5. Kurbanova M.G. Study and Development of Multifunctional Additives Based on Hydrolysates of Casein and the Practical Implementation of Technologies for Food Products using them: dis. ... d-RA tekhn. Sciences: 05.18.04 Kurbanova Marina Gennadiyevna. Kemerovo, 2012. 369 p.

6. MUK 2.3.2.721-98. 2.3.2. Food Products and Food Additives. Determination of the Safety and Efficacy of Biologically Active Supplements to Food. Guidelines (approved).

Chief state sanitary doctor of Russia 15.10.1998)

7. About the Procedure of Examination and Hygienic Certification of Biologically Active Food Additives: the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of N 117 15.04.1997 URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_14778/14194834fc3db4dcc7bcf423edd16b76f271500c/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_14778/14194834fc3db4dcc7bcf423edd16b76f271500c/) (date of access: August 10, 2016)

8. Poznyakovsky V.M., Sukhanov B.P. Biologically Active Substances in the Modern Nutrition. Equipment and Technology of Food Production. 2009. N.2. Pp. 44-50.

9. Simakova S.A., Iskhakova G.M., Purygin P.P. Application of a Composition of Potassium Humate and Spirulina as a Biologically Active Food Supplement. Proceedings of the Samara Scientific Center of RAS. 2009. Vol. 11 (27), № 1 (5). Pp. 1097-1099.

10. Danzon P.M., Chao L-W. Cross-national price differences for pharmaceuticals: how large, and why? Journal of health economics. 2000. 19. Pp. 159-195.

11. Danzon P.M. Making Sense of drug prices. Regulation. 2000. 23, 1. Pp. 56-63.

12. Kelly G.G. Improving the PPI sample for prescription pharmaceuticals. -USA: Bureau of Labor Statistics, 1999. 26p.

13. Koletzko B. Agget P.J., Bindels J.G. et al. Growth, Development and Differentiation: a functional food science approach. British J. Nutrition. 1998. Vol. 80. Suppl. 1. Pp. 5-45.

14. Sweeny K. Demand and price dynamics within the pharmaceutical benefits scheme. Melbourne, Australia: Center for Strategic Economic Studies Victoria University of Technology, 2002. 47 p

**Белюсова Ольга Викторовна**, доцент кафедры управления и экономики фармации, кандидат фармацевтических наук

**Белоусов Евгений Александрович**, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, кандидат фармацевтических наук

**Иващенко Алина Олеговна**  
студентка 3 курса Медицинского института, специальности «Фармация»

**Belousova Olga Viktorovna**, PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor,

Department of Management and Economics

**Belousov Yevgeny Aleksandrovich**, PhD in Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer, Department of Management and Economics

**Ivaschenkova Alina**, 3rd Year Student, Medical Institute



УДК 615.014

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-95-100

Жилякова Е.Т.  
Агарина А.В.  
Новикова М.Ю.  
Иванова Л.Л.

## ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАГУСТИТЕЛЕЙ-ПРОЛОНГАТОРОВ МАРОК КОЛЛИДОНА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия  
E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

### Аннотация

В статье проведен обзор и сравнительная характеристика различных марок поливинилпирролидона, широко используемого в современном промышленном производстве лекарственных средств. Выявлено, что основными свойствами данной группы вспомогательных веществ является способность влиять на растворимость действующих веществ и их высвобождение, выступать в качестве разрыхляющих, связывающих веществ, пленкообразователей и наполнителей, уменьшать раздражающий эффект некоторых субстанций (контактирующих со слизистыми оболочками), обеспечивать загущение и пролонгацию в составе офтальмологических лекарственных форм. Одним из главных производителей Коллидонов является немецкая фирма BASF, которая выпускает как нерастворимые марки поливинилпирролидона (Коллидон CL, Коллидон CL-M, Коллидон SR), так и водорастворимые (Коллидон 12 PF, Коллидон 17 PF, Коллидон 25, Коллидон 30, Коллидон 90 F, Коллидон VA 64). Благодаря обширному спектру свойств Коллидоны используются в составе большинства лекарственных форм, преимущественно таблеток (в том числе в составе покрытия), глазных капель и гелей.

**Ключевые слова:** поливинилпирролидоны; Коллидоны; вспомогательные вещества; фармацевтическая технология.

Zhilyakova E.T.  
Agarina A.V.  
Novikova M.Yu.  
Ivanova L.L.

## APPLICATION OF DIFFERENT THICKENER-PROLONGATORS OF THE KOLLIDON GRADES IN THE PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

### Abstract

The article provides an overview and comparative characteristics of various polyvinylpyrrolidone grades, widely used in modern industrial production of drugs. It was found that the main characteristics of this group of adjuvants is the ability to influence the solubility of the active ingredients and their release, to act as disintegrants, binders, film formers and fillers to reduce the irritant effect of certain substances (in contact with mucous membranes), to provide thickening and prolongation of a part of ophthalmic formulations. One of the major manufacturers of Kollidon is a German company BASF, which produces insoluble polyvinylpyrrolidone grades (Kollidon CL, Kollidon CL-M, Kollidon SR), and water-soluble (Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, Kollidon 25, Kollidon 30, Kollidon 90 F, Kollidon VA 64). Owing to their wide range of properties, Kollidons are used in most dosage forms, preferably tablets (including in the coating composition), eye drops and gels.

**Keywords:** polyvinylpyrrolidones; Kollidon; excipients; pharmaceutical technology

### Введение

К современным вспомогательным веществам для фармацевтической технологии предъявляются все более жесткие требования – они должны не только обеспечивать необходимые физико-технологические свойства промежуточных продуктов производства, но и

зачастую влиять на растворимость субстанций, участвовать в создании сложных структур для модифицированного высвобождения активных компонентов, в некоторых случаях, быть апирогенными и сохранять свои свойства в широком диапазоне температур и значений pH.

### Основная часть

В настоящее время известно более 6000 наименований вспомогательных веществ, используемых в фармацевтическом производстве, поэтому остро стоит вопрос грамотного подбора определенных типов вспомогательных веществ, либо их комбинаций, обеспечивающих оптимизацию проведения технологического процесса и получения готовой лекарственной формы, соответствующей всем международным стандартам.

Среди множества вспомогательных веществ можно выделить производные винилпирролидона, проявляющих разнообразные свойства и относящиеся к разным группам вспомогательных веществ (загустители-пролонгаторы, связующие, пленкообразователи, солюбилизаторы, стабилизаторы и т.д.).

Одной из крупнейших фирм производителей поливинилпирролидонов является немецкая фирма BASF, выпускающая свою продукцию под наименованием Kollidon® с середины прошлого века [5]. Разнообразные свойства, проявляемые этой группой вспомогательных веществ диктуют необходимость систематизации и конкретизации данных, характеризующих их физико-химические и технологические характеристики, из которых вытекает способ и область применения этой группы вспомогательных веществ.

**Цель работы:** характеристика физико-химических и технологических свойств различных марок загустителей-пролонгаторов, производных винилпирролидона.

### Материалы и методы исследования

Объектом исследования является ассортимент различных марок вспомогательных веществ класса поливинилпирролидона, используемых в составе различных лекарственных форм. Исследования проводили посредством контент-анализа литературных данных, используя структурный и графический методы анализа.

### Результаты и обсуждение

Фирмой BASF выпускаются Коллидоны с различными физико-химическими и технологическими характеристиками, что позволяет подобрать определенную марку для конкретного процесса и с заданными свойствами. Различные марки поливинилпирролидона (ПВП, Коллидона) получают в результате полимеризации N-винилпирролидона.

Структурная формула ПВП представлена на рис. 1.

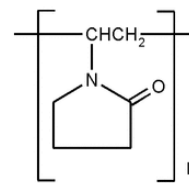


Рис. 1. Структурная формула поливинилпирролидона  
Fig. 1. The chemical structure of polyvinylpyrrolidone

Механизм проведения реакции таков, что на завершающей стадии могут быть получены ПВП практически любой молекулярной массы. Растворимые марки Коллидона (Повидоны) относят сегодня к одним из наиболее универсальных и широко используемых в фармацевтической промышленности вспомогательных веществ. Нерастворимые виды (Кросповидоны) широко применяются в фармации, а так же для производства напитков в качестве набухающего губчатого полимера, обладающего селективными адсорбционными характеристиками. Такие характеристики, как способность улучшать распадаемость таблеток, гидрофилизировать нерастворимые лекарственные вещества, а так же адсорбироваться и образовывать комплексы, позволяют использовать их в качестве разрыхляющих, связующих веществ, а так же наполнителей. В настоящее время такие марки (Коллидон CL) считают одними из самых эффективных средств, обеспечивающих распадаемость таблеток [1, 5].

Водорастворимый Коллидон VA 64 часто используется в качестве связующего и пленкообразующего реагента, в особенности для твердых лекарственных форм.

Современный ассортимент растворимых марок Коллидона представлен следующими фармацевтическими продуктами: Коллидон 12 PF, Коллидон 17 PF, Коллидон 25, Коллидон 30, Коллидон 90 F. Аббревиатура «PF» обозначает «Pyrogen Free», что говорит о том, что продукт не содержит бактериальных эндотоксинов. Числовое значение (К) указывает на среднюю молекулярную массу, которая всегда является частью торгового названия.

Все марки Коллидона являются фармацевтически чистыми. Они представляют собой сыпучий белый или желтовато-белый порошок с частицами различного размера. Типичный запах продуктов неодинаков и зависит от метода их синтеза (например, Коллидон 25 и Коллидон 30 обладают слабым аммиачным запахом).

Все растворимые марки образуют водные растворы, обладающие очень слабым специфическим вкусом [5]. Одной из основных характеристик растворимых марок Коллидона является их универсальная растворимость в широком спектре растворителей от сильно гидрофильных, таких, как вода, до гидрофобных жидкостей, как бутанол. Режим и скорость растворения типичны для полимеров.

Для диспергирования и быстрого растворения без образования комков необходимо добавлять порошок к растворителю медленно и небольшими порциями при энергичном перемешивании. В особенности это правило применимо к Коллидонам с высокой молекулярной массой (Коллидон 90).

Добавление Коллидона не влияет на поверхностное натяжение и электропроводность растворов, содержащих ПАВ.

Вязкость водных растворов различных марок зависит от их средней молекулярной массы. Типичные значения вязкости приведены в таблице 1 [5].

Таблица 1

**Типичные значения динамической вязкости 10% водных растворов марок Коллидона (капиллярный вискозиметр, 20°C)**

Table 1

**Typical dynamics of viscosity values for 10% aqueous solutions of the soluble Kollidon grades (capillary viscosimeter, 20°C)**

| Марка Коллидона | Диапазон значений К (средняя молекулярная масса) | Типичный диапазон значений вязкости, мПа×с |
|-----------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Коллидон 12 PF  | 11-14                                            | 1,3-2,3                                    |
| Коллидон 17 PF  | 16-18                                            | 1,5-3,5                                    |
| Коллидон 25     | 24-27                                            | 3,5-5,5                                    |
| Коллидон 30     | 28-32                                            | 5,5-8,5                                    |
| Коллидон 90 F   | 86-92                                            | 300-700                                    |

Следует отметить, что вязкость растворов Коллидона в широком диапазоне не зависит от значения pH. Однако концентрированная соляная кислота увеличивает их вязкость, а концентрированные растворы щелочей осаждают повидон (при добавлении воды вновь растворяется). Вязкость спиртовых растворов намного выше вязкости водных.

При изготовлении как жидких, так и твердых лекарственных форм, важное значение имеет фракционный состав субстанций. В таблице 2. приведены типичные показатели размера частиц для отдельных марок растворимого Коллидона [5].

Таблица 2

**Основные технологические характеристики водорастворимых марок Коллидона**

Table 2

**The main technological characteristics of the soluble Kollidon grades**

| Марка Коллидона | Фракционный состав                         |                                              | Насыпная плотность, г/мл | Плотность после уплотнения, г/мл |
|-----------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
|                 | Тонкая фракция (размер частиц < 50 мкм), % | Крупная фракция (размер частиц > 250 мкм), % |                          |                                  |
| Коллидон 12 PF  | -                                          | -                                            | 0,55-0,65                | 0,65-0,75                        |
| Коллидон 17 PF  | -                                          | -                                            | 0,40-0,50                | 0,50-0,60                        |
| Коллидон 25     | 10                                         | <10                                          | 0,40-0,50                | 0,50-0,60                        |
| Коллидон 30     | 10                                         | <10                                          | 0,38-0,48                | 0,45-0,55                        |
| Коллидон 90 F   | 10                                         | <20                                          | 0,40-0,50                | 0,55-0,65                        |

Из таблицы видно, что марки Коллидона обладают хорошей сыпучестью и достаточно однородным фракционным составом, что оптимизирует технологические процессы.

Следует учитывать, что повидон - гигроскопичное вещество, и в зависимости от способа применения это качество может являться как достоинством, так и недостатком. При использовании в качестве связующего или клеящего вещества, это является достоинством, в то время как это качество нежелательно для вспомогательных веществ, используемых в составе суспензий для нанесений пленочных покрытий. При использовании Коллидонов в составе растворов и суспензий гигроскопичность не имеет существенного значения [5].

Структура Коллидона такова, что различные его марки образуют комплексные соединения с целым рядом веществ, включая фармакологически активные субстанции. Практически все такие комплексы растворяются в воде быстрее и легче, чем чистое лекарственное вещество (исключением являются, например, полифенолы) [6, 7].

В связи с широким диапазоном свойств, различные марки Коллидона находят применение при изготовлении практически всех лекарственных форм.

Легкая растворимость в воде и других растворителях применяется для влажной грануляции при изготовлении таблеток, для растворов, предназначенных для перорального и инъекционного введения, сиропов и капель, а так же нанесения пленочных покрытий на таблетки.

Склеивающая и связывающая способности особенно важны при таблетировании (влажная грануляция, сухое таблетирование, прямое прессование). Это свойство так же полезно для пленочных покрытий и адгезивных гелей [1, 4].

Способность образовывать пленки используется при нанесении пленочных покрытий на таблетки, в трансдермальных терапевтических системах и в аэрозольных лекарственных препаратах.

Сродство с гидрофильными и гидрофобными поверхностями важно при нанесении сахарных или пленочных покрытий [4].

Способность образовывать комплексы используется для увеличения растворимости лекарственных веществ (жидкие лекарственные формы), а так же с целью увеличения биодоступности (твердые лекарственные формы). Посредством образования комплексов, возможно снизить локальную токсичность некоторых лекарственных веществ.

Загущающая способность применяется в жидких лекарственных формах, предназначенных для перорального введения и местного применения (сиропах, суспензиях).

Практически все описанные свойства зависят от молекулярной массы. При ее увеличении уменьшается растворимость Коллидонов, а склеивающая способность, вязкость, и зачастую способность к комплексообразованию увеличиваются. Эта зависимость свойств от молекулярной массы делает возможным применение для каждой лекарственной формы или рецептуры оптимальной марки повидона, обладающей необходимыми свойствами.

Все растворимые марки Коллидона используются в растворах для офтальмологии. Коллидоны 17 PF, 25 и 30 обычно используют в глазных каплях, а высокомолекулярный Коллидон 90 F предпочтительно применять в растворах для контактных линз. Коллидон обычно добавляют в эти лекарственные формы в концентрациях от 2 до 10% [5].

Способность Коллидона к пленкообразованию и повышению вязкости растворов, а зачастую и способность к комплексообразованию, помогает удерживать раствор на поверхности глаза в течении более длительного времени. Такие свойства улучшают фармакотерапевтическое действие офтальмологических растворов, сокращают количество необходимых инстилляций, а так же используются в заменителях слезной жидкости.

Использование Коллидонов в технологии офтальмологических лекарственных средств так же повышает растворимость активных

субстанций [2], повышает стабильность суспензий (суспензия мефенамовой кислоты), снижает их раздражающее действие (капли оксиметазолина). Косвенным применением в офтальмологии является использование Коллидона 30 в шипучих таблетках очищающих средств для контактных линз [5].

С нерастворимыми марками Коллидона невозможно применить методику их идентификации по величинам молекулярных масс и значениям  $K$ , так как они абсолютно нерастворимы и определить их молекулярные массы невозможно. Такие продукты представлены Коллидоном CL и Коллидоном CL-M (тонкоизмельченным), которые представляют собой фармацевтически чистые продукты, которые являются белыми или почти белыми порошками и обладают пористой структурой с большой площадью поверхности. Эти продукты практически не обладают ни вкусом, ни запахом.

Выпускаемые марки различаются по физическим и технологическим характеристикам – способности к набуханию, насыпной плотности и размеру частиц, что иллюстрирует таблице 3 [5].

Таблица 3

## Основные технологические характеристики нерастворимых марок Кросповидона

Table 3

### The main technological characteristics of the insoluble Crospovidone grades

| Марка Кросповидона | Фракционный состав |             |              | Насыпная плотность, г/мл | Плотность после уплотнения, г/мл |
|--------------------|--------------------|-------------|--------------|--------------------------|----------------------------------|
|                    | < 15 мкм, %        | < 50 мкм, % | > 250 мкм, % |                          |                                  |
| Коллидон CL        | -                  | < 60        | > 95         | 0,30-0,40                | 0,40-0,50                        |
| Коллидон CL-M      | > 90               | -           | -            | 0,15-0,25                | 0,30-0,40                        |

Относительно небольшой размер частиц был выбран для Коллидона CL с целью минимизации изменений на поверхности таблеток, происходящих в результате воздействия атмосферной влаги и набухания, несмотря на то, что частицы более крупных размеров с их более высокой степенью набухания должны приводить к улучшению распадаемости.

Различные значения насыпной плотности позволяют подобрать определенную марку для конкретной области применения.

Одной из наиболее важных характеристик является способность к набуханию предсказуемым образом без образования геля. Давление набухания у Коллидона CL в воде примерно в два раза выше, чем у



тонкоизмельченного Коллидона CL-M. Наибольшее давление набухания достигнуто при размере частиц 106-125 мкм. В неполярных растворителях Кросповидон практически не набухает [5].

Так же, как и растворимые марки Коллидона, Коллидон CL и CL-M образуют комплексы и ассоциаты с большим числом молекул. Для большинства лекарственных веществ, степень комплексообразования такова, что обеспечивает увеличение скорости растворения. Благодаря своей способности образовывать комплексы, коллидоны используются в качестве активного компонента при лечении диареи, гастрита, язвы и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Готовые лекарственные формы, имеющие в составе коллидоны, обладают высокой стабильностью, однако следует учитывать их гигроскопичность при подборе упаковок и условий хранения.

Исходя из того, что нерастворимые марки Коллидона обладают многими полезными свойствами, они нашли применение при производстве различных фармацевтических препаратов.

Важнейшее свойство – ускорение распада – используется при производстве таблеток, гранул, твердых желатиновых капсул. Способность образовывать комплексы применяется при производстве твердых и жидких лекарственных форм. Свойство Коллидона CL-M стабилизировать суспензии находит применение при производстве антибиотиков, антацидов и витаминных препаратов [5]. Кроме того, известно свойство Коллидона CL-M корректировать вкус препаратов [3].

Гигроскопичность используется для впитывания воды в препаратах, содержащих чувствительные к ней лекарственные вещества, что улучшает стабильность.

Несколько обособленное положение занимает Коллидон VA 64 (Коповидон), который производится с помощью полимеризации 6 частей винилпирролидона и 4 частей винилацетата (на что и указывают цифры в названии). Структурная формула представлена на рис. 2.

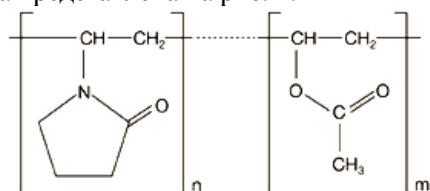


Рис. 2. Структурная формула Коллидона VA 64  
Fig. 2. The chemical structure of Kollidon VA 64

В результате получается растворимый в воде полимер с цепочечной структурой. Представляет собой желтовато-белый порошок с тонкоизмельченными частицами и хорошей сыпучестью. Обладает слабым характерным запахом и слабым вкусом в водных растворах. Как и растворимые Коллидоны, Коповидон обладает универсальной растворимостью.

Применение основывается главным образом на его хорошей связующей и пленкообразующей способности, сродстве к гидрофильным и гидрофобным поверхностям и относительно низкой гигроскопичности. Благодаря этим свойствам используется в качестве вспомогательного вещества при производстве гранул и таблеток, в качестве связующего при прямом прессовании, в пленочных покрытиях, в качестве защитного слоя и дополнительного покрытия таблеток-ядер, в качестве пленкообразующего реагента в аэрозольных препаратах [5, 11].

Среди марок Коллидона так же выделяют Коллидон SR, представляющий собой смесь полимеров поливинилацетата и повидона в соотношении 8+2. Структурная формула представлена на рис. 3.

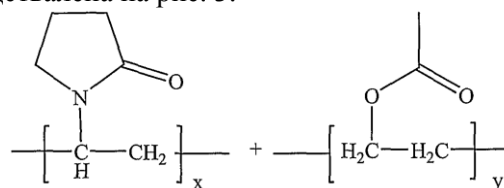


Рис. 3. Структурная формула Коллидона SR  
Fig. 3. The chemical structure of Kollidon SR

Эта марка Коллидона представляет собой слегка желтый сыпучий порошок. Из-за наличия гидрофобных винилацетатных групп нерастворим в воде. Это делает его подходящим для применения в матричных формах с модифицированным высвобождением активного компонента, с использованием технологии прямого прессования, влажной грануляции или экструзии [1, 10].

### Заключение

На основе анализа литературных данных выявлено, что в настоящее время выпускается широкий ассортимент производных пирролидона, относящихся к различным группам вспомогательных веществ: наполнителей, связующих, пленкообразователей, солюбилизаторов, разрыхляющих, модифицирующих высвобождение и обеспечивающих пролонгацию терапевтического действия активных компонентов. Коллидоны в

зависимости от типа обладают различными физико-химическими и технологическими характеристиками, что позволяет подобрать определенную марку для конкретной лекарственной формы с определенными заданными свойствами.

## Список литературы

1. Егосина Ю.А., Поцелуева Л.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // Успехи современного естествознания. 2009. № 10. С. 11-14.
2. Жилякова Е.Т., Баскакова А.В., Новикова М.Ю. Разработка технологической методики повышения растворимости ацикловира // Фундаментальные исследования. 2013. № 6. С. 646-650.
3. Лиходед В.А., Марванова А.В., Пупыкина К.А. О возможности использования нового вспомогательного вещества Kollidon CL-M в технологии стоматологических карандашей, содержащих фитопрепарат // Медицинский вестник Башкортостана. 2010. № 2. С. 94-96.
4. Ahmed H. Elshafeey, Elshaimaa Sami I. Preparation and In-vivo Pharmacokinetic Study of a Novel Extended Release Compression Coated Tablets of Fenoterol Hydrobromide // Pharmaceutical Science Technology. 2008 Vol. 9, №3. Pp. 1016-1024.
5. Buhler V. Kollidon – polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry. 9th Ed. Ludwigshafen: BASF SE, 2008. 330 p.
6. De Mello Costa A. R., Marquafavel F.S. Quercetin-PVP K25 solid dispersions. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. 2011. Vol. 104, № 1. Pp. 273-278.
7. Hosono T., Tsuchiya S., Matsumary H. Formation of complex compound with PVP. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008. Vol. 7, № 2. Pp. 824-826.
8. Kasperek R., Zimmer L. The application of povidone in the preparation of modified release tablets. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2016. Vol. 29, № 2. Pp.71-78.
9. Nurnberg E. Using of different excipients in direct compression. Pharmaceutical Industry. 2006. Vol. 5, № 1. Pp. 291-304.
10. Sahoo J., Murthy P., Biswal S. Formulation of Sustained-Release Dosage Form of Verapamil Hydrochloride by Solid Dispersion Technique Using Eudragit RLPO or Kollidon SR. Pharmaceutical Science Technology. 2009. Vol. 10, № 1. Pp. 27-33.
11. Tres F., Treacher K. Indomethacin-Kollidon VA64 Extrudates: A Mechanistic Study of pH-Dependent Controlled Release. Molecular Pharmaceutics. 2016. Vol. 13, № 3. Pp. 50-56.

## References

1. Egoshina Ju.A., Potselueva L.A. Modern excipients in tablet production. The success of modern science. 2009. № 10. Pp. 11-14.
2. Zhilyakova E.T., Baskakova, A.V., Novikova M.Yu. Development of technological methods to enhance

the solubility of acyclovir. Fundamental research. 2013. № 6. Pp. 646-650.

3. Likhoded V.A., Marvanova A.V., Pupykina K.A. On the possibility of using the novel excipient Kollidon CL-M technology in dental sticks containing phytopreparation. Medical bulletin of Bashkortostan. 2010. № 2. Pp. 94-96.
4. Ahmed H. Elshafeey, Elshaimaa Sami I. Preparation and In-vivo Pharmacokinetic Study of a Novel Extended Release Compression Coated Tablets of Fenoterol Hydrobromide. Pharmaceutical Science Technology. 2008 Vol. 9, №3. Pp. 1016-1024.
5. Buhler V. Kollidon – polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry. 9th Ed. Ludwigshafen: BASF SE, 2008. 330 p.
6. De Mello Costa A. R., Marquafavel F.S. Quercetin-PVP K25 solid dispersions. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. 2011. Vol. 104. № 1. Pp. 273-278.
7. Hosono T., Tsuchiya S., Matsumary H. Formation of complex compound with PVP. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008. Vol. 7, № 2. Pp. 824-826.
8. Kasperek R., Zimmer L. The application of povidone in the preparation of modified release tablets. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2016. Vol. 29, № 2. Pp.71-78.
9. Nurnberg E. Using of different excipients in direct compression. Pharmaceutical Industry. 2006. Vol. 5, № 1. Pp. 291-304.
10. Sahoo J., Murthy P., Biswal S. Formulation of Sustained-Release Dosage Form of Verapamil Hydrochloride by Solid Dispersion Technique Using Eudragit RLPO or Kollidon SR. Pharmaceutical Science Technology. 2009. Vol. 10, № 1. Pp. 27-33.
11. Tres F., Treacher K. Indomethacin-Kollidon VA64 Extrudates: A Mechanistic Study of pH-Dependent Controlled Release. Molecular Pharmaceutics. 2016. Vol. 13, № 3. Pp. 50-56.

**Жилякова Елена Теодоровна** заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Агарина Александра Викторовна** аспирант второго года обучения кафедры фармацевтической технологии

**Новикова Марина Юрьевна** доцент кафедры фармацевтической технологии, кандидат фармацевтических наук, доцент

**Иванова Лариса Леонидовна** ассистент кафедры фармацевтической технологии

**Zhilyakova Elena Teodorovna** Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology, Professor

**Agarina Aleksandra Viktorovna** PhD Student of the second year of study, Department of Pharmaceutical Technology

**Novikova Marina Yurievna** PhD in Pharmacy, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Associate Professor

**Ivanova Larisa Leonidovna** Assistant Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology

УДК 615.326, 615.453.3

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-101-107

Бондарев А.В.  
Жилиякова Е.Т.  
Агарина А.В.  
Новиков О.О.  
Малютина А.Ю.

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛ С АДсорбционным действием

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия  
E-mail: alexbond936@yandex.ru

### Аннотация

В настоящее время основным методом профилактики и лечения интоксикационных процессов остается метод энтеросорбции. Перспективной группой энтеросорбентов являются медицинские глины. В России отсутствуют лекарственные формы из медицинских глин на основе субстанции отечественного производства. В статье представлены этапы разработки состава и технологии твердой лекарственной формы «гранулы с адсорбционным действием» на основе монтмориллонитовой глины. Разработано 13 модельных смесей гранул. Определены их технологические характеристики и адсорбционная активность. Проведенные экспериментальные исследования по изучению ряда вспомогательных веществ и модельных смесей показали, что в наибольшей степени предъявляемым к гранулам технологическим требованиям и адсорбционной активности соответствует модельная смесь с поливиниловым спиртом. Результаты биофармацевтического исследования в опытах *in vitro* по определению адсорбционной активности показали, что адсорбционная активность гранул в модели желудка составила  $57,3 \pm 0,3$  мг/г, модели кишечника –  $58,9 \pm 0,2$  мг/г. В среде желудка и среде кишечника замечена высокая адсорбционная активность, но при повышении температуры и сдвиге pH среды в кислую сторону наблюдается уменьшение адсорбционной активности. Полученные данные внесены в проект технологического регламента на лекарственный препарат «гранулы медицинской монтмориллонитовой глины с адсорбционным действием».

**Ключевые слова:** гранулы; монтмориллонитовая глина; технологические характеристики; адсорбционная активность.

Bondarev A.V.  
Zhilyakova E.T.  
Novikov O.O.  
Malyutina A.S.

## DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF GRANULES WITH THE ADSORPTION ACTION

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: alexbond936@yandex.ru

### Abstract

The main method of prevention and treatment of intoxication processes is the method of enterosorption. Medical clay is a promising group of enterosorbents. There are no dosage forms of medical clays on the basis of the substance of domestic production in Russia. The article presents the stages of development of the technology of solid dosage forms «granules with the adsorption action» based on montmorillonite clay. The authors developed 13 model compounds of granules and determined their technological characteristics and adsorption activity. The experimental studies of a number of excipients and model compounds showed that the model with polyvinyl alcohol possesses the greatest extent of the requirements imposed to the technological requirements of the granules and adsorption activity. The results of biopharmaceutical studies *in vitro* experiments on determination of adsorption activity showed that the adsorption activity of the granules in the model stomach was  $57.3 \pm 0.3$  mg/g, the model intestine of  $58.9 \pm 0.2$  mg/g. In the environment of the stomach and the environment of the intestine, there was observed a high adsorption activity, but at higher temperatures and shift the pH to the acid side, there was observed a decrease in adsorption activity. The obtained data is entered into the project of technological rules for medicinal product «medical granules montmorillonite clay with adsorptive action».

**Keywords:** granules; montmorillonite clay; technological characteristics; adsorption activity.

## Введение

В настоящее время основным методом лечения экзо- и эндогенных отравлений является метод энтеросорбции, основанный на способности энтеросорбционных лекарственных средств связывать и выводить токсические вещества из организма. В отличие от инвазивных методов детоксикации организма, энтеросорбция является наименее затратным и в то же время эффективным и безопасным методом [8, 10]. 78 % интоксикационных процессов (ВОЗ, 2014) могут лечиться методом энтеросорбции [7]. 85 % отравлений приходится на детей до 6 лет и взрослых 18-29 лет. Наиболее часто встречаются отравления некачественными продуктами питания. В США отравления некачественными продуктами питания составляют 76 млн. в год [9]. В России указанная статистика не ведется.

Лечебное действие энтеросорбции обусловлено прямым и опосредованным эффектами:

1) прямой эффект – это фиксация и выведение из желудочно-кишечного тракта экзогенных веществ, бактериальных токсинов, эндогенных продуктов секреции и гидролиза, биологически активных веществ, сорбция патогенных, условно-патогенных микроорганизмов, вирусов и радионуклидов;

2) опосредованный эффект – это устранение или ослабление токсико-аллергических реакций, профилактика эндотоксикоза, снижение метаболической нагрузки на органы экскреции и детоксикации, коррекция процессов обмена веществ, восстановление целостности и проницаемости слизистых оболочек, стимуляция моторики кишечника [4].

Для успешного лечения заболеваний, сопряженных с интоксикацией организма, необходимо располагать достаточным ассортиментом высокоэффективных энтеросорбентов. Перспективным в этом отношении является минеральное сырье, в частности медицинские глины, что объясняется их хорошим адсорбционным действием, а также наличием у медицинских глин множества прямых и опосредованных лечебно-профилактических эффектов, которые обусловлены строением и физико-химическими свойствами составляющих глины минералов, способных связывать и выводить из организма токсические вещества [3]. Впервые термин «медицинская глина», объединивший глины различного состава,

применяемые в гастроэнтерологии, был употреблен французскими учеными Триа Ж.М., Жером М.С., Дюбук Ж.П. [5]. Медицинские глины, помимо высоких показателей удельной поверхности, обладают ионообменной способностью и стабилизируют слизистый барьер желудочно-кишечного тракта, связывают токсины во всех его отделах. Медицинские глины обладают антидиарейным, адсорбционным, обволакивающим и гастропротективным фармакологическим действием.

В России (ГК «Ремедиум», 2014) зарегистрированы четыре лекарственных препарата на основе медицинских глин: три из которых изготавливают на основе субстанции производства США, один – на основе субстанции производства Франции. В результате обзора современного фармацевтического рынка энтеросорбентов отчетливо вырисовываются общие проблемы, связанные с применением этих лекарственных средств: преобладание групп активированного угля и лигнина гидролизного, малое количество современных полифункциональных энтеросорбентов на основе медицинских глин, а также отсутствие фармацевтической субстанции на основе отечественного минерального сырья [1, 3]. Отечественный лекарственный препарат позволит решить ряд проблем, озвученных в «Стратегии Фарма 2020»: повысить долю фармацевтической продукции отечественного производства на российском рынке к 2020 г., решить проблему импортозамещения, а также повысить обороноспособность страны, т.к. эти препараты в военное время могут использоваться для оказания медицинской помощи пораженным ионизирующим излучением и боевыми отравляющими веществами.

**Цель работы:** разработка состава и технологии гранул с адсорбционным действием.

**Материалы исследования:** монтмориллонитовая глина (МГ) Белгородского месторождения. Для использования в фармацевтических целях минеральное сырье предварительно подвергли очистке и контролю по содержанию основных химических элементов и примесей.

**Методы исследования:** физико-химические, технологические, биофармацевтические.

**Задачи исследования:**

1) разработать состав и технологию гранул с адсорбционным действием;



2) определить технологические характеристики гранул;

3) определить адсорбционную активность гранул;

4) провести биофармацевтические исследования *in vitro* адсорбционной активности гранул.

## Результаты исследования и их обсуждение

Порошок как лекарственная форма для внутреннего применения имеет ряд отрицательных показателей: низкую стабильность и неудовлетворительные органолептические показатели. При приготовлении суспензии глина в воде образует комкообразные агрегаты и плохо распределяется в жидкой фазе. Нами предложена лекарственная форма с адсорбционным действием на основе монтмориллонитовой глины в виде гранул, а также экспериментально обоснован состав гранул МГ.

Согласно технологической и дисперсологической характеристике лекарственных форм по Прозоровскому А.С., гранулы как твердые пористые тела относят к связнодисперсной системе без дисперсионной среды, что обуславливает ряд их положительных свойств: гранулы более стабильны, чем порошки, имеют оптимальные технологические показатели [2]. Получают гранулы сухим или влажным гранулированием. При сухом гранулировании глины получаемые гранулы не соответствуют требованиям фармакопейной статьи на гранулы. При влажном гранулировании глины наблюдается укрупнение частиц и, как следствие, уменьшение ее удельной поверхности и адсорбционной емкости. Изготовление гранул МГ проводили с учетом природы и физико-химических свойств основного и вспомогательных веществ. Процесс изготовления осуществляли в строгом соответствии с технологическим регламентом. Все сырье (основное и вспомогательное), упаковочные материалы подвергались входному контролю в соответствии с действующей документацией.

МГ по своим физико-химическим показателям может гранулироваться без

связующего вещества, но получаемые таким образом гранулы плохо гранулируются, переувлажняются, на выходе получаются гранулы различного размера, при хранении они не сохраняют стабильность. Для улучшения технологических характеристик и повышения качества получаемого продукта в состав гранулирующей жидкости были добавлены вспомогательные вещества.

В качестве гранулирующей жидкости были взяты вода очищенная, растворы натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), гидроксипропил-метилцеллюлозы (ГПМЦ), поливинилового спирта (ПВС) в концентрациях 1 %, 3 % и 5 %. Гранулы МГ получены методом влажного гранулирования, который заключается в увлажнении ингредиентов гранулирующим раствором с последующим продавливанием и получением из влажной массы гранул определенной величины. Формование гранул осуществляли продавливанием увлажненных масс через сито с диаметром отверстий 1 мм с помощью полимерной пластинки. Сушку гранул проводили в сушильном шкафу при температуре 40-50 °С до остаточной влажности не более 8 %. В период сушки перемешивали гранулы через каждые 10-15 минут. Сухие гранулы должны быть достаточно твердыми, оказывающими заметное сопротивление при сжатии, а также должны соответствовать требованиям ГФ XI. При изготовлении модельных смесей 5, 9 и 13 МГ и вспомогательное вещество (30 : 0,3) подвергали механической обработке в шаровой мельнице до получения гомогенной массы. В качестве гранулирующей жидкости использовали воду очищенную.

Получено 13 модельных смесей гранул. Для каждой модели проводили исследования технологических характеристик, таких как: размер гранул, максимальная насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, истираемость и распадаемость. Экспериментальные технологические исследования проводили при температуре 20 °С и относительной влажности 720 мм рт. ст., распадаемость определяли при 37 °С. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Технологические характеристики модельных смесей гранул**

Table 1

**Technological characteristics of model compounds of granules**

| №<br>п/п | Модельная смесь               | Технологические характеристики |                                  |                   |                            |                      |                         |
|----------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|
|          |                               | размер<br>гранул, мм           | макс. нас.<br>плотность,<br>г/мл | сыпучесть,<br>г/с | угол естеств.<br>откоса, ° | истирае-<br>мость, % | распадае-<br>мость, мин |
| 1        | ММГ - вода очищ.              | 1,0-2,0                        | 0,760                            | 5,5               | 31-35                      | 1,2                  | 2                       |
| 2        | ММГ - раствор 1%<br>Na-КМЦ    | 1,0-2,0                        | 0,759                            | 5,6               | 31-35                      | 1,0                  | 4                       |
| 3        | ММГ - раствор 3%<br>Na-КМЦ    | 1,0-2,0                        | 0,760                            | 5,8               | 31-35                      | 0,9                  | 5                       |
| 4        | ММГ - раствор 5%<br>Na-КМЦ    | 1,0-2,0                        | 0,760                            | 5,9               | 31-35                      | 0,9                  | 6                       |
| 5        | ММГ - Na-КМЦ -<br>вода очищ.* | 1,0-2,0                        | 0,759                            | 5,8               | 31-35                      | 1,1                  | 5                       |
| 6        | ММГ - раствор 1%<br>ГПМЦ      | 1,0-2,0                        | 0,759                            | 5,7               | 31-35                      | 0,8                  | 4                       |
| 7        | ММГ - раствор 3%<br>ГПМЦ      | 1,0-2,0                        | 0,759                            | 5,8               | 31-35                      | 0,8                  | 5                       |
| 8        | ММГ - раствор 5%<br>ГПМЦ      | 1,0-2,0                        | 0,761                            | 5,9               | 31-35                      | 0,7                  | 5                       |
| 9        | ММГ - ГПМЦ -<br>вода очищ.*   | 1,0-2,0                        | 0,759                            | 5,8               | 31-35                      | 1,1                  | 5                       |
| 10       | ММГ - раствор 1 %<br>ПВС      | 0,5-1,0                        | 0,761                            | 5,8               | 31-35                      | 0,9                  | 3                       |
| 11       | ММГ - раствор 3 %<br>ПВС      | 0,5-1,0                        | 0,761                            | 6,0               | 25-30                      | 0,8                  | 3                       |
| 12       | ММГ - раствор 5 %<br>ПВС      | 0,5-1,0                        | 0,761                            | 6,0               | 25-30                      | 0,8                  | 3                       |
| 13       | ММГ - ПВС - вода<br>очищ.*    | 0,5-1,0                        | 0,760                            | 5,6               | 25-30                      | 1,0                  | 3                       |

\*Для трех модельных смесей применяли технологию совместной механической обработки МГ и вспомогательных веществ в шаровой мельнице до получения гомогенной массы, в качестве гранулирующей жидкости использовали воду очищенную

Из таблицы 1 следует, что оптимальный размер имеют гранулы модельных смесей № 10, 11, 12. Максимальная насыпная плотность у всех модельных смесей составляет от 0,759 г/мл до 0,761 г/мл. Гранулирование в 2 раза увеличивает сыпучесть получаемых гранул, по сравнению с порошком. Сыпучесть составила от 5,5 г/с до 6,0 г/с. Угол естественного откоса составил 30-35° для модельных смесей № 1-10, 13 и 25-30° для модельных смесей № 11-12, что указывает на хорошую сыпучесть в первом случае и очень хорошую во втором. Истираемость модельных смесей № 1, 5 и 9 составила более 1 %, что является неудовлетворительным показателем. Гранулы модельных смесей № 10-12 с ПВС легко поддаются структурированию, получают однородными по окраске и достаточно

однородными по размерам, с показателем сыпучести 5,8-6,0 г/с, количество более мелких и более крупных гранул не превышает 5 %.

Следующий этап работы был направлен на изучение адсорбционной активности модельных смесей гранул. В качестве маркеров, позволяющих определить эффективность действия сорбентов в отношении среднемолекулярных токсинов, использовали красители метиленовый синий, феноловый красный и метиленовый оранжевый. Полученные данные представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, модельные смеси гранул с Na-КМЦ и ГПМЦ обладают низкой адсорбционной способностью. Данный факт мы объяснили взаимодействием указанных полимеров с активными сорбционными центрами МГ.

Максимальной адсорбционной активностью по отношению к метиленовому синему, феноловому красному, емкостью ионного обмена обладают

смеси № 10 и № 11. Учитывая их технологические свойства, можно утверждать, что модельная смесь № 11 обладает оптимальным составом.

Таблица 2

**Адсорбционная активность модельных смесей гранул**

Table 2

**Adsorption activity model for compounds of granules**

| №<br>п/п | Модельная смесь            | Адсорбционная активность, мг/г |                      |                                   | Емкость катионного обмена,<br>мг×экв на 100 г глины |
|----------|----------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
|          |                            | метиленовый<br>синий           | феноловый<br>красный | метиловый<br>оранжевый            | метиленовый синий                                   |
| 1        | ММГ - вода очищ.           | 57,2±0,1                       | 18±0,1               | адсорбция<br>слабая<br>(2-3 мг/г) | 17,9                                                |
| 2        | ММГ - раствор 1% Na-КМЦ    | 45,0±0,2                       | 12±0,1               |                                   | 14,1                                                |
| 3        | ММГ - раствор 3% Na-КМЦ    | 43,0±0,3                       | 12±0,3               |                                   | 13,4                                                |
| 4        | ММГ - раствор 5% Na-КМ.    | 40,1±0,3                       | 11±0,2               |                                   | 12,5                                                |
| 5        | ММГ - Na-КМЦ - вода очищ.* | 40,2±0,2                       | 16±0,2               |                                   | 12,6                                                |
| 6        | ММГ - раствор 1% ГПМЦ      | 45,0±0,1                       | 19±0,1               |                                   | 14,1                                                |
| 7        | ММГ - раствор 3% ГПМЦ      | 44,2±0,2                       | 18±0,2               |                                   | 13,8                                                |
| 8        | ММГ - раствор 5% ГПМЦ      | 42,3±0,2                       | 16±0,2               |                                   | 13,2                                                |
| 9        | ММГ - ГПМЦ - вода очищ.*   | 42,0±0,2                       | 16±0,2               |                                   | 13,1                                                |
| 10       | ММГ - раствор 1 % ПВС      | 60,0±0,2                       | 20±0,1               |                                   | 18,8                                                |
| 11       | ММГ - раствор 3 % ПВС      | 60,5±0,2                       | 21±0,2               |                                   | 18,9                                                |
| 12       | ММГ - раствор 5 % ПВС      | 60,1±0,2                       | 20±0,2               |                                   | 18,8                                                |
| 13       | ММГ - ПВС - вода очищ.*    | 59,4±0,2                       | 20±0,2               |                                   | 18,6                                                |

\*Для трех модельных смесей применяли технологию совместной механической обработки МГ и вспомогательных веществ в шаровой мельнице до получения гомогенной массы, в качестве гранулирующей жидкости использовали воду очищенную.

При приеме внутрь энтеросорбент входит в состав химуса и оказывает адсорбирующее действие на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Для определения влияния температуры и *pH* среды на адсорбционную активность проведены биофармацевтические исследования в опытах *in vitro* в растворах,

имитирующих физиологические среды. *pH* желудка моделировали соляной кислотой до 2,0 (время опыта – 20 мин); *pH* 12-перстной кишки моделировали тоже соляной кислотой до 7,5, т.к. исходная *pH* – 8,5 (время опыта – 20 мин). Температура опытов составляла 37°С. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Результаты биофармацевтических исследований в опытах *in vitro* по определению адсорбционной активности**

Table 3

**Results of biopharmaceutical studies *in vitro* experiments on determination of adsorption activity**

| Вид модели                     | Желудок                                      | Кишечник                                     | Обычные условия                             |
|--------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Характеристика модели          | <i>t</i> =37 °С, <i>pH</i> 2,0, время 20 мин | <i>t</i> =37 °С, <i>pH</i> 7,5, время 20 мин | <i>t</i> =20°С, <i>pH</i> 8,5, время 20 мин |
| Адсорбционная активность, мг/г | 57,3±0,3                                     | 58,9±0,2                                     | 60,5±0,2                                    |

Как следует из таблицы 3, адсорбционная активность в модели желудка составила 57,3±0,3 мг/г, модели кишечника – 58,9±0,2 мг/г.

На рисунке представлена диаграмма зависимости адсорбционной активности гранул МГ в моделях желудка, кишечника и в обычных условиях.

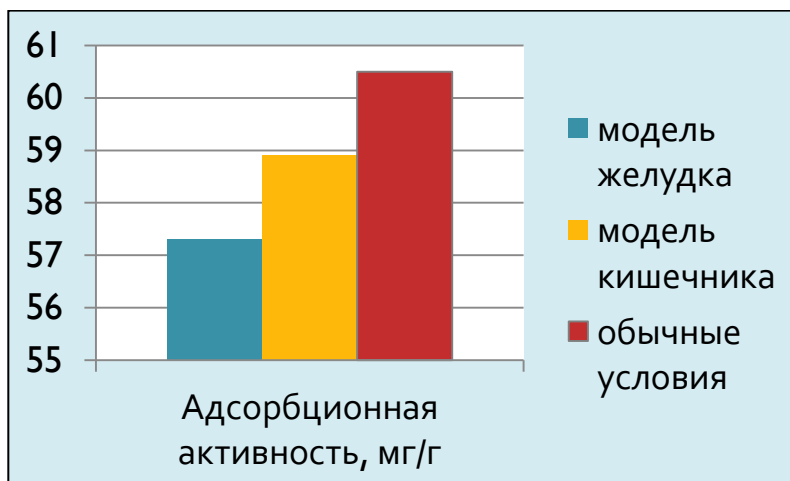


Рис. Адсорбционная активность гранул МГ в моделях желудка, кишечника и в обычных условиях  
Fig. Adsorption activity of the granules of montmorillonite clay in the stomach, intestine and in normal conditions

Как видно из рисунка 1, в среде желудка и среде кишечника замечена высокая адсорбционная активность, но при повышении температуры и сдвиге pH среды в кислую сторону наблюдается уменьшение адсорбционной активности. Рабочая гипотеза гранулирования глины основана на замедлении этого процесса и сохранения заявленной адсорбционной активности при употреблении гранул *per os*.

Научные исследования выполнены в рамках научного направления НИУ «БелГУ»: «Разработка методологических подходов к анализу природных и синтетических биологически активных соединений в объектах различного происхождения. Изучение фармакологических аспектов использования данных биологически активных соединений».

### Заключение

1. Разработаны состав и технология получения гранулированной лекарственной формы с адсорбционным действием на основе российского минерального сырья – монтмориллонитовой глины;

2. Определены технологические характеристики гранул. Гранулы модельных смесей № 10-12 с ПВС легко поддаются структурированию, получают однородными по окраске и достаточно однородными по размерам, с показателем сыпучести 5,8-6,0 г/с, количество более мелких и более крупных гранул не превышает в сумме 5 %.

3. Определена адсорбционная активность гранул. Адсорбционная активность гранул по метиленовому синему составила 60,5 ± 0,2 мг/г. Проведенные экспериментальные исследования по изучению ряда вспомогательных веществ и модельных смесей показали, что в наибольшей

степени предъявляемым к гранулам технологическим требованиям и адсорбционной активности соответствует модельная смесь № 11. Предложен следующий оптимальный состав гранул: медицинская монтмориллонитовая глина – 3,0 г, поливиниловый спирт – 0,03 г.

4. Проведены биофармацевтические исследования *in vitro* адсорбционной активности гранул. Адсорбционная активность у модели желудка составила 57,3 ± 0,3 мг/г, модели кишечника – 58,9 ± 0,2 мг/г. Полученные данные внесены в проект технологического регламента на лекарственный препарат «гранулы медицинской монтмориллонитовой глины с адсорбционным действием».

### Список литературы

1. Бондарев А.В. Анализ российского фармацевтического рынка энтеросорбционных лекарственных препаратов // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2013. № 10, ч. 2. С. 259-261.
2. Бондарев А.В., Жиликова Е.Т. Экспериментально-теоретическое обоснование и разработка энтеросорбента на основе медицинских глин // Молодая фармация – потенциал будущего : материалы III всеросс. науч. конф. студентов и аспирантов с междунар. уч., (Санкт-Петербург), 25-26 апреля 2013 г. С. 150.
3. Жиликова Е.Т., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Бондарев А.В. Обзор российских энтеросорбционных лекарственных средств // Ремедиум. 2014. № 10. С. 40-47.
4. Маев И.В., Аспекты клинического применения энтеросорбента Неосмектин // Болезни органов пищеварения. 2008. № 2. С. 62-64.
5. Триа Ж.М., Марсель С.Ж., Дюбук Ж.П. Терапевтическое применение медицинских глин в гастроэнтерологии // Болезни органов пищеварения. 2006. Т. 8, № 1. С. 35-38.



6. Урсова Н.И., Горелов А.В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14, № 19. С. 1391-1396.

7. 10 ведущих причин смерти в мире / Всемир. орг. здравоохранения (ВОЗ). (Информ. бюл.; № 310) – Женева, 2014. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru> (дата обращения 17.08.2016).

8. Liashenko N.V. Peculiarities of enterosorption via nasointestinal probe using sorbent diosmectite. Klin. Khir. 2014. Vol. 12. Pp. 16-18.

9. Poisoning statistics. National capital poisoning center. – Washington, DC, 2001-2016. – URL: <http://www.poison.org/stats> (date of access: August 17, 2016).

10. Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children / H. Szajewska, // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 23. № 2. Pp. 217-227.

#### References

1. Bondarev A.V. Analysis of the Russian Pharmaceutical Market of Enterosorption Medicines. Current Problems of Humanitarian and Natural Sciences. 2013. N. 10, part 2. Pp. 259-261.

2. Bondarev A.V., Zhilyakova E.T. Experimental and Theoretical Substantiation and Development of the Enterosorbent on the Basis of Medical Clays. Young Pharmacy – the Potential of the Future: materials of the III all-Russian. Scientific. Conf. students and post-graduates with Intern. education, (St. Petersburg), 25-26 April 2013. P. 150.

3. Zhilyakova E.T., Bondarev A.V. Review of the Russian Enterosorption Drugs. Remedium. 2014. N. 10. Pp. 40-47.

4. Maev I.V., Samsonov A.A., Golubev N.N. Aspects of Clinical Application of the Enterosorbent Neosmectin. Diseases of the Digestive System. 2008. N. 2. Pp. 62-64.

5. Tria J.M., Marseille C.J., Dubuque J.P. the Therapeutic Use of Medical Clays in Gastroenterology. Diseases of the Digestive System. 2006. Vol. 8, N. 1. Pp. 35-38.

6. Ursova N.I. Gorelov A.V. A Contemporary View on the Issue of Enterosorption. The Best Approach to Drug Selection. Russian MEDICAL JOURNAL. 2006. Vol. 14, N. 19. Pp. 1391-1396.

7. 10 Leading Causes of Death in the World / ed. org. health (WHO). (bull.; N. 310) – Geneva, 2014. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru> (date of access: August 17, 2016).

8. Liashenko N.V. Peculiarities of enterosorption via nasointestinal probe using sorbent diosmectite. Klin. Khir. 2014. Vol. 12. Pp. 16-18.

9. Poisoning statistics. National capital poisoning center. – Washington, DC, 2001-2016. URL: <http://www.poison.org/stats> (date of access: August 17, 2016).

10. Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 23. № 2. Pp. 217-227.

**Бондарев Александр Васильевич** старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, кандидат фармацевтических наук

**Жилиякова Елена Теодоровна** заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Новиков Олег Олегович** заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Малютина Анастасия Юрьевна** старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

**Bondarev Alexander Vasilevich**, PhD in Pharmacy, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology,

**Zhilyakova Elena Teodorovna**, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology, Professor

**Novikov Oleg Olegovich**, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy,

**Malyutina Anastasiya Yurievna**, PhD in Pharmacy, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

УДК 615.1.66

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-108-114

Жилякова Е.Т.  
Баскакова А.В.  
Васильев Г.В.

## ИЗУЧЕНИЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОВОЛОКОН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ КОНЪЮНКТИВИТОВ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия  
E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

### Аннотация

В статье представлены результаты изучения метода электроформования для разработки офтальмологических лекарственных форм. Методом электроформования получены два типа волокон с активными компонентами: ацикловиром, ципрофлоксацином и цианокобаламином, а также комбинации этих субстанций. Один тип волокон, используется как гидрофильный (поливинилпирролидон, ПВП), нитеобразующий полимер, в то время как второй тип волокон - поликапролактон (ПСЛ), использовался как медленно деградирующий полимер. В ходе изучения высвобождения лекарственных веществ испытывали в валидированной модели глаза, и обнаружили, что это расширяет возможности применения этого метода для оценки влияния при биофармацевтических испытаниях. Мы предполагаем, что электроформованные матрицы, полученные в этой работе, могут быть потенциально использованы в качестве интравитреальных имплантов, высвобождающих активные фармацевтические субстанции пролонгированно.

**Ключевые слова:** вирусные конъюнктивиты; ацикловир; нановолокна; биофармация.

Zhilyakova E.T.  
Baskakova A.V.  
Vasiliev G.V.

## THE STUDY OF BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES OF NANOFIBERS FOR THE TREATMENT OF VIRAL CONJUNCTIVITES

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

### Abstract

Two series of fibers containing the active ingredients acyclovir, ciprofloxacin and cyanocobalamin, and combinations of these drugs, were prepared by electrospinning. One set was used as a hydrophilic poly(vinylpyrrolidone) (PVP) filament-forming polymer, while the other – poly (ε-caprolactone) (PCL) – was used as a slow-dissolving polymer. The drug release from various fibers was tested in a validated in vitro outflow model of the eye, and the fiber formulations were found to be capable of extending the drug release. Thus we conclude that electrospun matrices, such as those prepared in this work, have a potential for use as intravitreal implants.

**Keywords:** Red-Eye Syndrome; acyclovir; nanofibers; biopharmaceutical.

### Введение

В настоящее время в мировом научном сообществе общепризнанным критерием наноматериала, или наноструктуры, или наноустройства является критерий «<100 нм», когда, по крайней мере, один из размеров объекта не превышает 100 нм. В тоже время в промышленности этот критерий имеет более широкий диапазон и достигает 300 нм, а порой и 500 нм, что в научной среде классифицируется уже как субмикронный диапазон [5,6,7].

**Цель работы:** разработка состава и технологии нановолокон для лечения вирусных конъюнктивитов

**Материалы исследования:** ацикловир USP 30, PVP USP 30, PCL USP 30, ципрофлоксацин USP 30, цианокобаламин USP 30.

**Методы исследования:** технологические, статистические

Задачи исследования:

1. Разработать состав нановолокон
2. Разработать методику получения нановолокон
3. Изучить биофармацевтические характеристики нановолокон на модели глаза РК-ЕYE.

Учитывая все вышесказанное, становится ясной актуальность разработки методов получения

нановолокон, в том числе, и полимерных. С одной стороны, такие волокна представляют самостоятельный интерес для различных применений, т.к. имеют улучшенные физические свойства (прочность, эластичность и др.) по сравнению с их «толстыми» аналогами [23]. Любой процесс получения волокон включает три обязательные стадии: перевод формуемого материала в вязко-текучее состояние, формование волокон и их отверждение. Вязко-текучее состояние определяет способность материала к волоконнообразованию и характеризуется определенными значениями вязкости и поверхностного натяжения, согласованными между собой [16, 17]. В разных методах формования волокон значения вязкости и поверхностного натяжения этих материалов варьируются по-разному: за счет изменения температуры, или концентрации (при формовании растворов полимеров [18, 19]. Соответственно проводится за счет удаления растворителя (путем его испарения или замещения).

Электроформование (ЭФ) – это процесс, приводящий к формированию нановолокон в результате действия электростатических сил на электрически заряженную струю полимерного раствора или расплава [32]. Электрическое напряжение от единиц до ста киловольт (типично: 10-60 кВ) прикладывается к раствору (расплаву) полимера, который при помощи дозатора подается через капилляр. Высокое напряжение индуцирует в растворе полимера одноименные электрические заряды, которые, в результате кулоновского электростатического взаимодействия, приводят к вытягиванию раствора полимера в тонкую струю [32].

Полученные струи отверждаются за счет испарения растворителя или в результате охлаждения, превращаясь в волокна, и под действием электростатических сил дрейфуют к заземленной подложке, имеющей противоположное значение электрического потенциала.

В последнее время в фармации используется прием улучшения растворимости фармацевтических субстанций путем получения дисперсных систем. В качестве носителей широко исследованы полиэтиленгликоли с различной степенью полимеризации. Характерной особенностью данного полимера является его хорошая растворимость в воде.

К группе коллидонов (мономеров N-винилпирролидинона) относят растворимые повидоны и нерастворимые кросповидоны. Коллидон марки 12 PF и коллидон марки 17 PF

представляют собой низкомолекулярные марки повидонов, способные к формированию растворимых комплексов активного ингредиента и повидона, представлены в виде апиrogenных порошков, пригодных для применения в составе растворов для инъекций. Марки коллидона 25, 30 и 90 F могут применяться в офтальмологических препаратах, марки 25 и 30 используют в составе глазных капель. Уникальная особенность повидонов представлена их свойством комплексообразования, благодаря чему они могут улучшать растворимость многих лекарственных веществ [2]. Однако, в современной литературе встречаются данные об улучшении растворимости ацикловира в ходе проведения экспериментов различными группами ученых [27, 28, 29].

Так же имеются данные о том, что активные противовирусные свойства ацикловира в сочетании с БЦД не теряют своей фармакологической активности, и даже её увеличивают, что было подтверждено в ходе доклинических испытаний на крысах Koevargy et al [14]. Группой индийских ученых рассматривались последствия использования наиболее широко используемых солюбилизаторов для достижения растворимости ацикловира (БЦД, ПЭГ-6000, К-25, ДМСО) [9, 10, 11]. Главным результатом стало обнаружение возможности увеличения растворимости соответствующих растворов и дисперсий в 2-4 раза [19, 25, 26]. Такие результаты позволяют добиваться заявленных значений растворимости при меньших расходах веществ, что увеличивает экономическую эффективность производственного процесса [12, 13]. Особенно важно, что стабильность дисперсий после обработки их компонентов оставалась прежней [31, 33]. Таким путем можно свести количества вспомогательных материалов в составе лекарственной формы до минимума.

Однако механохимические процессы в растворах ацикловира с солюбилизаторами, подвергнутыми механохимическим превращениям, изучены мало [20, 21, 22].

На базе UCL School of Pharmacy была разработана модель глаза PK-EYE Sahar Awwad, которая позволяет проводить исследования с доказанной степенью [30] эффективности, моделируя прохождение активными компонентами глазных капель через орган зрения. Модель глаза состоит из двух камер, между которыми установлена полунепроницаемая мембрана. При инстиляции в переднюю камеру частиц волокна и буферных растворов,

моделирующих состав биологических жидкостей, происходит наблюдение за высвобождением компонентов и последующим анализом проб методом ВЭЖХ с построением кривых, соответствующих высвобождению компонентов.

Ацикловир был добавлен внутрь волокон с PCL и PVP. Когда оба типа волокон тестировались в РК-Еуе со скоростью 2.0 мкл/мин, при pH 7.4 в задней полости, моно-экспоненциальное уменьшение наблюдалось на первой кривой. PVP-ACU волокна наблюдались около  $0.95 \pm 0.12$  дней (примерно 23 часа) в модели с наивысшей концентрацией  $48.5 \pm 23.5$  мг/мл около 23 часов. Наименьшая концентрация вещества была установлена  $0.028 \pm 0.004$  мг/мл и после примерно 197 часов (~8 дней).

Двойная доза ацикловира в PCL волокнах (PCL-ACU) показала время высвобождения около  $3.67 \pm 1.4$  дней, с наибольшей концентрацией около  $40.4 \pm 21.6$  мг/мл. Наименьшая концентрация была обнаружена в системе с волокнами с концентрацией около  $5.8 \pm 3.3$  мг/мл после примерно 32 часов.

Во время испытания других противовирусных препаратов (например, ганцикловира) на предварительных этапах РК-Еуе, период полураспада составлял несколько часов, предполагалось, что у субстанций с небольшой молекулярной массой время полураспада зависит от модели.

Результаты этого исследования является перспективными, особенно в модели PCL-ACU, а это предполагает, что волокна были в состоянии задержать высвобождение ацикловира на длительное время.

Ципрофлоксацин обладает широким спектром действия на грамотрицательные бактерии и используется при лечении различных клинических инфекций. Это подтверждает эффективность лечения внутриглазных инфекций и профилактики, что также было показано в нетоксичном действии на сетчатку кролика.

Ципрофлоксацин имеет молекулярный вес около 331.3 г/моль и период жизни около 4.0-5.0 дней в глазу кролика, что отражено в некоторых статьях, хотя другие пишут о периоде жизни около 2.2 часов и 1 часе в нормальном афакальном глазу. Как и ацикловир, ципрофлоксацин плохо растворяется при низком pH. Он также почти нерастворим в нейтральной среде, однако растворимость повышается с возрастанием pH. (примерно 30 мг/мл около pH 11) [3].

Исходный раствор 500 мг/мл ципрофлоксацина был приготовлен с 2% уксусной кислотой в воде и с серийными разведениями были сделаны

концентрации около 0.49 мг/мл. Калибровочная кривая имела  $R^2$  значение 0.991 и это было использовано для расчета кинетики ципрофлоксацина в модели.

Оба варианта PVP-CIP и PCL-CIP волокон показали расширение периода полураспада, которые следовали кинетике первого порядка. РК-Еуе. PVP-CIP показал время высвобождения около  $1.36 \pm 0.4$  дней, с наибольшей концентрацией около  $0.61 \pm 0.35$  мг/мл и 32 часов. Это заняло около 190 часов (~8 дней) для вещества без обнаружения методом ВЭЖХ. PCL-CIP показал небольшое время увеличения высвобождения РК-Еуе по сравнению с PVP-CIP, с временем высвобождения около  $2.1 \pm 0.68$  дней.

Максимальная концентрация, обнаруживаемая методом ВЭЖХ из этих волокон, составила  $1.06 \pm 0.47$  мг/мл около 24 часов и составила около 190 часов (~8 дней),  $99.3 \pm 1.17$  % субстанции высвобождалось.

Исходный раствор 1,0 мг/мл было приготовлен с pH 7,4[92, 93], подготовили серийные разведения до 0,49 мкг/мл. Калибровочная кривая имела  $R^2$  значение 0,9997, и это было использовано для вычисления неизвестных концентраций в различные моменты времени.

PVP-B12 и B12-PCL оба имели высокую концентрацию около 30 часов ( $2,01 \pm 0,79$  мкг / мл) и 21 часов ( $8,21 \pm 4,7$  мкг / мл), соответственно. B12 в обоих волокнах моноэкспоненциально снижался. Для сравнения, PVP-B12 имело более медленное высвобождение, чем PCL-B12, с наблюдаемым временем  $2,32 \pm 0,78$  дня и  $0,80 \pm 0,21$  дня соответственно.

Все три субстанции были помещены внутрь одного из волокон PVP или PCL соответственно и были протестированы РК-Еуе (рисунок). Неизвестная концентрация для каждой субстанции была определена методом ВЭЖХ, должным образом ранее [4, 5].

Концентрация в волокнах из PVP составляла  $355.3 \pm 6.4$  мг/мл,  $91.8 \pm 3.5$  мг/мл и  $199.5 \pm 1.5$  мг/мл ацикловира, B12 и ципрофлоксацина соответственно. В результате, наивысшая концентрация ацикловира, B12 и ципрофлоксацина была  $46.4 \pm 10.2$  мг/мл (~25 часов),  $21.3 \pm 7.4$  мг/мл (~25 часов) и  $3.5 \pm 0.08$  мг/мл (~233 часов). Индивидуальное время высвобождения каждого вещества из PVP волокон регистрировалось  $1.36 \pm 0.08$  дней,  $5.85 \pm 0.3$  дней и  $2.8 \pm 0.15$  дней соответственно. Ацикловир и B12 высвобождались из модели моноэкспоненциально, а ципрофлоксацин высвобождался линейно.



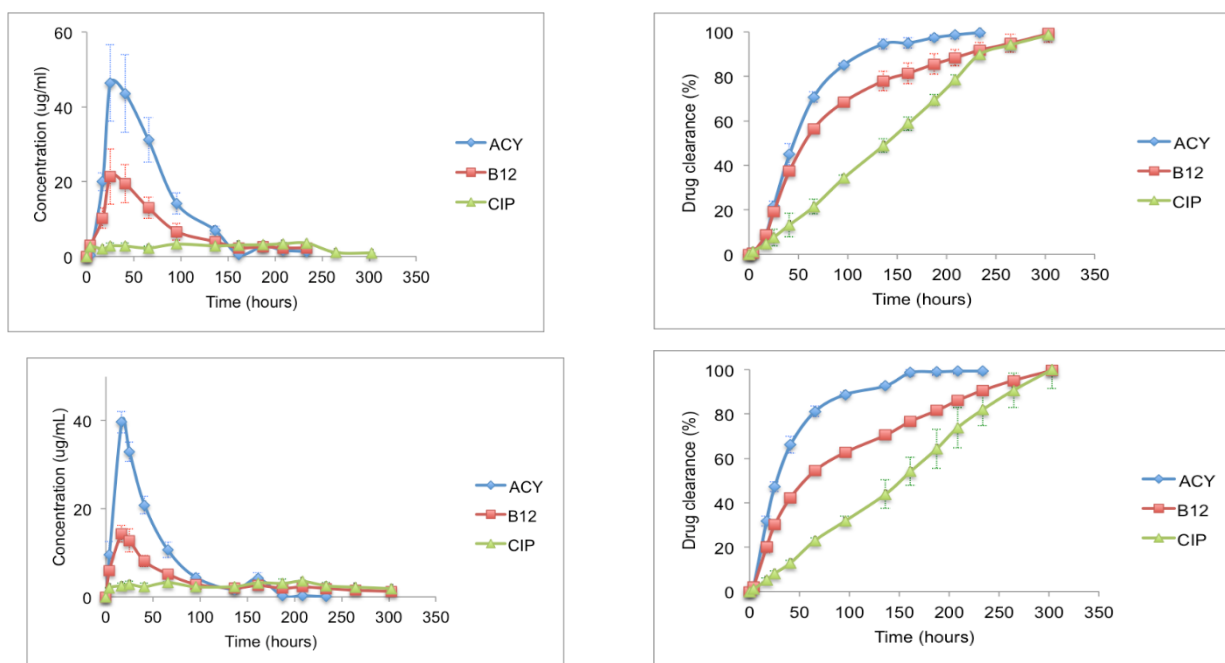


Рис. Результаты высвобождения субстанций из PVP и PCL волокон, содержащих ацикловир (ACY, Верхний ряд) ципрофлоксацин (CIP, средняя панель) и цианокобаламин (B12, нижняя панель) в РК-Eye, pH 7.4 в камере модели  
Fig. Results of releasing substances from PVP and PCL fibers containing acyclovir (ACY, upper line of ciprofloxacin (CIP, medium panel) and cyanocobalamine (B12, lower panel) in PK-Eye, pH 7.4 in the model chamber

Ципрофлоксацин показал самую медленную и продолжительную высвобождаемость из волокон с PVP. Это высвобождение было постоянным, с поддерживающейся концентрацией  $\sim 1.0$ - $3.5$  мг/мл. Высвобождение веществ из волокон с PCL имело похожие результаты, как и у PVP волокон. Максимальная концентрация ацикловира, B12 и ципрофлоксацина был зарегистрирована в модели  $39.7 \pm 2.4$  мг/мл ( $\sim 17$  часов),  $14.3 \pm 1.9$  мг/мл ( $\sim 17$  часов) and  $3.6 \pm 0.12$  мг/мл ( $\sim 208$  часов) соответственно.

Количество ацикловира, B12 и ципрофлоксацина, содержащегося в этих PCL волокнах, составила  $208.7 \pm 12.4$  мг/мл,  $94.0 \pm 8.01$  мг/мл и  $125.6 \pm 0.8$  мг/мл соответственно.

Время высвобождения для ацикловира, B12 и ципрофлоксацина и составляло  $1.4 \pm 0.08$  дней,  $6.16 \pm 0.6$  дней и  $2.99 \pm 0.19$  дней соответственно. По сравнению с PVP волокнами, время высвобождения из этих волокон было наиболее продолжительным.

## Определение кинетических параметров, определяющих использование РК-EYE модели

Таблица

Table

### Kinetic parameters determining the use of PK-EYE model

| Kinetic parameters determining the use of PVP-B12 model |                                                  |                  |                               |                          |                              |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Состав                                                  | Масса высвободившейся субстанции / $\mu\text{g}$ |                  | Скорость высвобождения, UNITS | Период высвобождения / d | % высвободившейся субстанции |
| PVP-ACY                                                 |                                                  | $248.4 \pm 27.7$ | $0.031 \pm 0.004$             | $0.95 \pm 0.12$          | 71.1                         |
| PVP-CIP                                                 |                                                  | $3.82 \pm 0.05$  | $0.022 \pm 0.008$             | $1.36 \pm 0.4$           | 3.51                         |
| PVP-B12                                                 |                                                  | $19.1 \pm 1.9$   | $0.014 \pm 0.005$             | $2.32 \pm 0.8$           | 26.2                         |
| PVP-ABC                                                 | ACY                                              | $355.3 \pm 6.4$  | $0.02 \pm 0.001$              | $1.36 \pm 0.08$          | 104                          |
|                                                         | CIP                                              | $91.8 \pm 3.5$   | $0.33 \pm 0.016$              | $5.85 \pm 0.3$           | 89.6                         |
|                                                         | B12                                              | $199.5 \pm 1.5$  | $0.01 \pm 0.0006$             | $2.80 \pm 0.15$          | 292                          |
| PCL-ACY                                                 |                                                  | $543.7 \pm 40.4$ | $0.009 \pm 0.004$             | $3.67 \pm 1.4$           | 81.7                         |
| PCL-CIP                                                 |                                                  | $8.15 \pm 0.1$   | $0.015 \pm 0.005$             | $2.02 \pm 0.7$           | 3.75                         |
| PCL-B12                                                 |                                                  | $34.3 \pm 4.1$   | $0.038 \pm 0.010$             | $0.80 \pm 0.2$           | 23.3                         |
| PCL-ABC                                                 | ACY                                              | $208.7 \pm 12.4$ | $0.021 \pm 0.02$              | $1.4 \pm 0.08$           | 33.2                         |
|                                                         | CIP                                              | $94.0 \pm 8.01$  | $0.32 \pm 0.03$               | $6.16 \pm 0.6$           | 49.8                         |
|                                                         | B12                                              | $125.6 \pm 0.8$  | $0.01 \pm 0.0006$             | $2.99 \pm 0.19$          | 99.9                         |

Таким образом, как видно из таблицы, при испытании в модели РК-Еуе ацикловир высвобождается из волокон с PVP полностью, и показывает худшие результаты в волокнах с PCL. Ципрофлоксацин и цианокобаламин также показывают лучшую высвобождаемость в волокнах с PVP, что является оптимальным при разработке состава и технологии перспективной лекарственной формы.

## Список литературы

1. Рыжонков, Д.И., Левина В.В., Дзидзигури Э.Л. Наноматериалы: учеб. пособие– 2-е изд. – Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2010. 365 с.
2. Ханчич О. А., Кузнецова С. А. Наночастицы и надмолекулярная структура полимеров // Cloud of science. 2013. №1. С.30-32.
3. Berkner S., Thierbach C. Biodegradability and transformation of human pharmaceutical active ingredients in environmentally relevant test systems // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2014. Vol. 21. № 16. Pp. 9461-9467.
4. Doan T.A., Chao J.R. woman with bilateral maculopathy and acquired vitamin B12 deficiency. Eye (Lond). 2014. Vol. 28, № 7. Pp. 905-906.
5. Electrohydrodynamics: a facile technique to fabricate drug delivery systems / S. Chakraborty, I. C. Liao, A. Adler [et al.] // Adv. Drug Del. Rev. 2009. Vol. 61. № 12. Pp. 1043-1054.
6. Electrospun core-shell solid dispersions of acyclovir fabricated using an epoxy-coated concentric spray head / Z.-P. Liu, L. Cui, D.-G. Yu [et al.] Int. J. Nanomedicine. 2014. Vol. 9. Pp. 1967-1977.
7. Electrospun nanofibers in drug delivery: recent developments and perspectives / G. R. Williams, N. P. Chatterton, T. Nazir [et al.] Ther. Deliv. 2012. Vol. 3. № 4. Pp. 515-533.
8. Electrospun/electrospun polyurethane biomembranes with ciprofloxacin and clove oil extract for urinary devices / D. Macocinschi, D. Filip, S. Vlad [et al.] // J. Bioact. Compat. Polym. 2015. Vol. 30, № 5: 509-523. URL: <http://jbc.sagepub.com/content/early/2015/04/10/0883911515581508.full.pdf+html> (date of access: August 15, 2016).
9. Enhancement of solubility of acyclovir by solid dispersion and inclusion complexation methods [Text] / N.K. Sachan, S. S. Solanki, P. Kannoja [et al.] World Appl. Sci. J. 2010. Vol. 11. № 7. Pp. 857-864.
10. Haghighi N.M., Abdekhoodaie J., Cheng Y.L. Retina-choroid-sclera permeability for ophthalmic drugs in the vitreous to blood direction: quantitative assessment. Pharm. Res. 2013. Vol. 30. № 1. Pp. 41-59.
11. Harvey R.P., Champe C., Fisher B. Microbiology [Text] / R. P. Harvey, P. . – 2nd ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 438 p. – (Lippincott's Illustrated Reviews).
12. John B. Intravitreal injection [Text] / B. John // Kerala Journal of Ophthalmology. 2007. Vol. 19. № 1. Pp. 46-57.
13. Jouan M., Katlama C. Management of CMV retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Int. J. Antimicrob. Agents. 1999. Vol. 13. № 1. Pp. 1-7.
14. Kuno N., Fujii S. Recent advances in ocular drug delivery systems Polymers. 2011. Vol. 3. № 1. Pp. 193-221.
15. Leach A.R. Gillet V.J. An Introduction to chemoinformatics / A.R. Leach,. – Dordrecht; Kluwer Academic Publ., 2003. 259 p.
16. Patel D. Sawant K. K. Oral bioavailability enhancement of acyclovir by self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS). Drug Dev. Ind. Pharm. 2007. Vol. 33 № 12. Pp. 1318-1326.
17. Pearson P.A., Hainsworth D.P., Ashton P. Clearance and distribution of ciprofloxacin after intravitreal injection. Retina. 1993. Vol. 13. № 4. Pp. 326-330.
18. Peyman G.A., Lad E.M., Moshfeghi D.M. Intravitreal injection of therapeutic agents G. A. Peyman, // Retina. 2009. Vol. 29. № 7. Pp. 875-912.
19. Pharmacokinetics of sparflaxacin in the serum and vitreous humor of rabbits: physicochemical properties that regulate penetration of quinolone antimicrobials / W. Liu, Q. F. Liu, R. Perkins [et al.] Antimicrob. Agents Chemother. 1998. Vol. 42. № 6. Pp. 1417-1423.
20. Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersions of ketoprofen with PVP K30 and d-mannitol / P.S. Yadav, Vikas Kumar, Udaya Pratap Singh [et al.]. Saudi Pharm. J. 2013. Vol. 21. № 1. Pp. 77-84.
21. Pollard, R.B. CMV retinitis: ganciclovir/monoclonal. Antiviral. Res. 1996. Vol. 29. № 1. Pp. 73-75.
22. Polymorphs and hydrates of acyclovir / K. M. Lutker, R. Quiñones, J. Xu [et al.] J. Pharm. Sci. 2011. Vol. 100. № 3. Pp. 949-963.
23. Preparation, Characterization and Stability Studies of Glassy Solid Dispersions of Indomethacin using PVP and Isomalt as carriers / E. Khodaverdi, N. Khalili, F. Zangiabadi [et al.] Iran. J. Basic Med. Sci. 2012. Vol. 15. № 3. Pp. 820-832.
24. Sareen S., Mathew G., Joseph L. Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. Int. J. Pharm. Investig. 2012. Vol. 2. № 1: 12-17.
25. Savjani K.T., Gajjar A. K., Savjani J.K. Drug solubility: importance and enhancement techniques. ISRN Pharm. 2012. Vol. 2012. Art. 195727.
26. Sharma A., Jain C.P. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. Res. Pharm. Sci. 2010. Vol. 5. 1. Pp. 49-56.
27. Song F. Wang X.L, Wang Y.Z. Poly (N-isopropylacrylamide)/poly (ethylene oxide) blend nanofibrous scaffolds: thermo-responsive carrier for controlled drug release. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2011. Vol. 88. № 2. Pp. 749-754.
28. Stella V.J., He Q. Cyclodextrins. Toxicol. Pathol. 2008. Vol. 36. № 1. Pp. 30-42.
29. The compatibility of acyclovir with polyacrylonitrile in the electrospun drug-loaded nanofibers

/ D.-G. Yu, C. Branford-White, L. Li et al. J. Appl. Polym. Sci. 2010. Vol. 117. Pp. 1509-1515.

30. The PK-Eye: A novel in vitro ocular flow model for use in preclinical drug development / S. Awwad, A. Lockwood, S. Brocchini et al. J. Pharm. Sci. 2015. Vol. 104. № 10. Pp. 3330-3342.

31. Tiwari G., Rai A.K., Tiwari R. Cyclodextrins in delivery systems: applications / G. Tiwari, J. Pharm. Bioallied. Sci. 2010. Vol. 2. № 2. Pp. 72-79.

32. Wound-dressing materials with antibacterial activity from electrospun polyurethane-dextran nanofiber mats containing ciprofloxacin HCl / A.R. Unnithan, N.A. Barakat, P.B. Pichiah [et al.]. Carbohydr. Polym. 2012. Vol. 90. № 4. Pp. 1786-1793.

33. Wright J., Wightman J.M. Red and painful eye. Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice - Philadelphia, PA, 2013. Chapt. 22. Pp. 184-197.

## References

1. Ryzhonkov D. I., Levin V.V., Dzidziguri E. L. Nanomaterials: a Study Guide. 2nd ed. Moscow: Beanom. Knowledge Laboratory. 2010. 365 p.

2. Khanchich O.A., Kuznetsova S.A., Nanoparticles and the Supramolecular Structure of Polymers. Cloud of science. 2013. №1. Pp. 30-32.

3. Berkner S., Thierbach C. Biodegradability and transformation of human pharmaceutical active ingredients in environmentally relevant test systems // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2014. Vol. 21. № 16. Pp. 9461-9467.

4. Doan T.A., Chao J.R. woman with bilateral maculopathy and acquired vitamin B12 deficiency. Eye (Lond). 2014. Vol. 28, № 7. Pp. 905-906.

5. Electrohydrodynamics: a facile technique to fabricate drug delivery systems / S. Chakraborty, I. C. Liao, A. Adler [et al.] // Adv. Drug Del. Rev. 2009. Vol. 61. № 12. Pp. 1043-1054.

6. Electrospayed core-shell solid dispersions of acyclovir fabricated using an epoxy-coated concentric spray head / Z.-P. Liu, L. Cui, D.-G. Yu [et al.] Int. J. Nanomedicine. 2014. Vol. 9. Pp. 1967-1977.

7. Electrospun nanofibers in drug delivery: recent developments and perspectives / G. R. Williams, N. P. Chatterton, T. Nazir [et al.] Ther. Deliv. 2012. Vol. 3. № 4. Pp. 515-533.

8. Electrospun/electrospayed polyurethane biomembranes with ciprofloxacin and clove oil extract for urinary devices / D. Macocinschi, D. Filip, S. Vlad [et al.] // J. Bioact. Compat. Polym. 2015. Vol. 30, № 5: 509-523. URL:

<http://jbc.sagepub.com/content/early/2015/04/10/08839115.15581508.full.pdf+html>

(date of access: August 15, 2016).

9. Enhancement of solubility of acyclovir by solid dispersion and inclusion complexation methods [Text] / N.K. Sachan, S. S. Solanki, P. Kannoja [et al.] World Appl. Sci. J. 2010. Vol. 11. № 7. Pp. 857-864.

10. Haghighi N.M., Abdekhoodaie J., Cheng Y.L. Retina-choroid-sclera permeability for ophthalmic drugs in

the vitreous to blood direction: quantitative assessment. Pharm. Res. 2013. Vol. 30. № 1. Pp. 41-59.

11. Harvey R.P., Champe C., Fisher B. Microbiology [Text] / R. P. Harvey, P. . – 2nd ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 438 p. – (Lippincott's Illustrated Reviews).

12. John B. Intravitreal injection [Text] / B. John // Kerala Journal of Ophthalmology. 2007. Vol. 19. № 1. Pp. 46-57.

13. Joana M., Katlama C. Management of CMV retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Int. J. Antimicrob. Agents. 1999. Vol. 13. № 1. Pp. 1-7.

14. Kuno N., Fujii S. Recent advances in ocular drug delivery systems Polymers. 2011. Vol. 3. № 1. Pp. 193-221.

15. Leach A.R. Gillet V.J. An Introduction to chemoinformatics / A.R. Leach, . – Dordrecht; Kluwer Academic Publ., 2003. 259 p.

16. Patel D. Sawant K.K. Oral bioavailability enhancement of acyclovir by self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS). Drug Dev. Ind. Pharm. 2007. Vol. 33 № 12. Pp. 1318-1326.

17. Pearson P.A., Hainsworth D.P., Ashton P. Clearance and distribution of ciprofloxacin after intravitreal injection. Retina. 1993. Vol. 13. № 4. Pp. 326-330.

18. Peyman G.A., Lad E.M., Moshfeghi D.M. Intravitreal injection of therapeutic agents G. A. Peyman, // Retina. 2009. Vol. 29. № 7. Pp. 875-912.

19. Pharmacokinetics of sparfloxacin in the serum and vitreous humor of rabbits: physicochemical properties that regulate penetration of quinolone antimicrobials / W. Liu, Q. F. Liu, R. Perkins [et al.] Antimicrob. Agents Chemother. 1998. Vol. 42. № 6. Pp. 1417-1423.

20. Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersions of ketoprofen with PVP K30 and d-mannitol / P.S. Yadav, Vikas Kumar, Udaya Pratap Singh [et al.]. Saudi Pharm. J. 2013. Vol. 21. № 1. Pp. 77-84.

21. Pollard, R.B. CMV retinitis: ganciclovir/monoclonal. Antiviral. Res. 1996. Vol. 29. № 1. Pp. 73-75.

22. Polymorphs and hydrates of acyclovir / K. M. Lutker, R. Quiñones, J. Xu [et al.] J. Pharm. Sci. 2011. Vol. 100. № 3. Pp. 949-963.

23. Preparation, Characterization and Stability Studies of Glassy Solid Dispersions of Indomethacin using PVP and Isomalt as carriers / E. Khodaverdi, N. Khalili, F. Zangabadi [et al.] Iran. J. Basic Med. Sci. 2012. Vol. 15. № 3. Pp. 820-832.

24. Sareen S., Mathew G., Joseph L. Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. Int. J. Pharm. Investig. 2012. Vol. 2. № 1: 12-17.

25. Savjani K.T., Gajjar A. K., Savjani J.K. Drug solubility: importance and enhancement techniques. ISRN Pharm. 2012. Vol. 2012. Art. 195727.

26. Sharma A., Jain C.P. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. Res. Pharm. Sci. 2010. Vol. 5. 1. Pp. 49-56.

27. Song F. Wang X.L, Wang Y.Z. Poly (N-isopropylacrylamide)/poly (ethylene oxide) blend

nanofibrous scaffolds: thermo-responsive carrier for controlled drug release. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2011. Vol. 88. № 2. Pp. 749-754.

28. Stella V.J., He Q. Cyclodextrins. Toxicol. Pathol. 2008. Vol. 36. № 1. Pp. 30-42.

29. The compatibility of acyclovir with polyacrylonitrile in the electrospun drug-loaded nanofibers / D.-G. Yu, C. Branford-White, L. Li et al. J. Appl. Polym. Sci. 2010. Vol. 117. Pp. 1509-1515.

30. The PK-Eye: A novel in vitro ocular flow model for use in preclinical drug development / S. Awwad, A. Lockwood, S. Brocchini et al. J. Pharm. Sci. 2015. Vol. 104. № 10. Pp. 3330-3342.

31. Tiwari G., Rai A.K., Tiwari R. Cyclodextrins in delivery systems: applications / G. Tiwari, J. Pharm. Bioallied. Sci. 2010. Vol. 2. № 2. Pp. 72-79.

32. Wound-dressing materials with antibacterial activity from electrospun polyurethane-dextran nanofiber mats containing ciprofloxacin HCl / A.R. Unnithan, N.A. Barakat, P.B. Pichiah [et al.]. Carbohydr. Polym. 2012. Vol. 90. № 4. Pp. 1786-1793.

33. Wright J., Wightman J.M. Red and painful eye. Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice - Philadelphia, PA, 2013. Chapt. 22. Pp. 184-197.

**Жилякова Елена Теодоровна** заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

**Баскакова Александра Вячеславовна**, аспирант кафедры фармацевтической технологии

**Васильев Георгий Владимирович**, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии

**Zhilyakova Elena Teodorovna**, PhD in Pharmacy, Professor Head of Department of Pharmaceutical Technology

**Baskakova Alexandra Vyacheslavovna**, PhD Student, Department of Pharmaceutical Technology

**Vasiliev Georgiy Vladimirovich**, Senior Lecturer, Department of Chemistry and Pharmacognosy