

**НОВЫЙ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД ПОИСКА И СКРИНИНГА НОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ НА БАЗЕ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ*****А. В. Яницкая, И. Ю. Митрофанова, Д. В. Бутенко****Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармакогнозии и ботаники,
Волгоградский государственный технический университет*

Нами была изучена возможность использования нового методологического подхода к выбору, первичному скринингу и углубленному исследованию растений для расширения номенклатуры официальных лекарственных растений. Применение современных информационных технологий позволяет минимизировать трудовые затраты и автоматизировать поиск, исследование новых растительных объектов и создание на их основе лекарственных препаратов с научно обоснованной терапевтической эффективностью.

Ключевые слова: фитотерапия, лекарственные растения, метод анализа иерархий, когнитивные технологии, фармако-терапевтический эффект.

**METHODOLOGICAL APPROACH TO SEARCH
AND SREENING NEW HERBS BASED ON INFORMATION TECHNOLOGY*****A. V. Yanitskaya, I. Yu. Mitrofanova, D. V. Butenko***

We studied the possibility of a methodological approach to biologically active substances choice, screening and in-depth study to broaden the nomenclature of medical herbs. Usage of modern information technologies allows a minimization of time expenditures and an automation of plants choice, in-depth study and development of drugs with scientifically proven therapeutic effectiveness.

Key words: phytotherapy, medicinal plants, analytic hierarchy process.

В настоящее время отмечается неуклонный рост спроса на лекарственное растительное сырье как в России, так и за ее пределами [2]. С одной стороны, средства растительного происхождения занимают важное место в терапии различных заболеваний, в том числе социально значимых [6]. Удельный вес фитопрепаратов в таких фармакотерапевтических группах отечественных лекарственных средств, как лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (лекарственные формы из сырья наперстянки, ландыша, горицвета, валерианы, Melissa лекарственной, пустырника, боярышника и др.), достигает 70—80 %. Значительную долю составляют растительные препараты среди бронхолегочных, слабительных, желчегонных, седативных, витаминных и других лекарственных средств [2].

С другой стороны, одновременно с ростом потребности в лекарственных препаратах природного происхождения во многих странах мира, в том числе и в России, в последние годы наблюдается бурное развитие товарного рынка биологически активных добавок с использованием как официальных лекарственных растений, так и неофициальных видов, мало изученных с точки зрения химического состава, эффективности, безопасности и не имеющих нормативной документации, регламентирующей их подлинность, качество и стандартизацию. С этих позиций, несмотря на популярность биологически активных добавок в России, о степени которой свидетельствует емкость их рынка, составляющая око-

ло 2 млрд долларов (на фоне 3 млрд в случае лекарственных средств), их применение в ряде случаев является небезопасным [2].

Следует отметить, что хотя лекарственное растительное сырье и фитопрепараты имеет продолжительную историю применения, но в настоящее время практически отсутствует доказательная база эффективности и безопасности применения большинства из них. Главная причина такого научного упущения состоит в том, что многие лекарственные средства растительного происхождения имеют многокомпонентный состав и не вполне выясненный механизм действия. Как известно, только около 10—15 % видов произрастающих на Земле высших растений исследовано на наличие фармакологической активности. Проводить скрининговые исследования остальных 85—90 % видов не рационально и требует серьезного вложения материальных средств [6].

Вместе с тем, глубокие внутренние изменения, происходящие сегодня в жизни и в науке, привели к переосмыслению концептуальной, а вслед за ней и методической базы исследований. Развитие вычислительной техники и прикладной математики существенно ускорило практическое внедрение системной идеологии, и к началу третьего тысячелетия сформировались все необходимые предпосылки для прорыва информационных технологий практически во все сферы человеческой деятельности, ознаменовав переход от одномерной к принципиально новой — многомерной научной парадигме [4]. При этом первостепенное зна-

чение приобретают анализ информации о растениях, уже накопленной в академической и народной медицине, и разработка системного подхода к ее оценке, позволяющие объективно оценить перспективность включения различных видов растений и лекарственного растительного сырья в число официальных [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Учитывая наметившуюся тенденцию, представляется целесообразным разработка и использование нового методологического подхода к выбору, первичному скринингу и углубленному исследованию растительных объектов для расширения номенклатуры официальных лекарственных растений и лекарственного растительного сырья, а также создание на их основе лекарственных препаратов с научно обоснованной терапевтической эффективностью.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из перспективных инструментов в области фармакогностических исследований для обоснования выбора растительных объектов и возможности их использования в фармацевтической и медицинской практике нам представляется метод анализа иерархий Т. Саати [1, 5]. Он является замкнутой логической конструкцией, обеспечивающей анализ сложных проблем во всем их разнообразии и приводящей к более обоснованным решениям многокритериальных задач в сложной обстановке с осязаемыми и неосязаемыми факторами, чем подход, основанный на линейной логике. Применяя дедуктивную логику, данный метод позволяет включить в иерархию не только все имеющееся у исследователя по рассматриваемой проблеме знания, но и суждения предикативного характера. Кроме того, он позволяет составлять приоритеты среди традиционно несравнимых объектов по общим для них характеристикам, выявляя степень предпочтения как в зависимости от объективных, так и субъективных факторов [1, 5].

Предложенная нами методология базируется на применении метода анализа иерархий, который предусматривает оценку альтернатив с точки зрения наиболее важных современных требований, предъявляемых к растительному объекту как источнику фитопрепаратов с использованием компьютерных технологий. Для информационного обеспечения процесса выбора и исследования растительного объекта нами разработана автоматизированная система «Программная система поддержки принятия решений при выборе и исследовании растительных объектов в качестве источников фитопрепаратов» и составлена электронная база данных, содержащая информацию о химическом составе и фармакологических свойствах лекарственных растений и препаратов на их основе, позволяющая автоматизировать поиск необходимой информации по заданным характеристикам. Целесообразность использования предлагаемого системного подхода обусловлена возможностью минимизации трудовременных затрат при

поиске, скрининге, исследовании новых растительных объектов и создании на их основе лекарственных препаратов с научно обоснованной терапевтической эффективностью за счет применения современных информационных технологий.

Применение лекарственного препарата для лечения или профилактики той или иной патологии обусловлено его способностью воздействовать на причины заболевания, препятствовать его развитию или восполнить дефицит естественных биогенных веществ в организме, устраняя нежелательные симптомы и повышая качество жизни больного. Указанные свойства лекарственных препаратов с позиций системного подхода обозначены нами понятием «фармако-терапевтический эффект» или, что семантически тождественно, «клинически значимый фармакологический эффект». Согласно построенной нами системологической модели фармакологического эффекта, любой клинически значимый фармакологический эффект, равно как и возможные побочные действия лекарственного препарата является результатом его взаимодействия с организмом больного в определенных условиях окружающей среды и фазу биологического ритма.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате парных сравнений структурных единиц значимого фармакологического эффекта установлено, первостепенную роль в развитии терапевтически значимого фармакологического эффекта играет лекарственный препарат. Фармакологический эффект последнего определяется его клинко-фармакологическим (фармакотерапевтическим) потенциалом, который, в свою очередь, детерминирован совокупностью его фармакодинамических и фармакокинетических показателей, обусловленными его ключевыми характеристиками (химическое строение (последовательность атомов и пространственная организация), физико-химические свойства, доза, лекарственная форма, способ и скорость введения, длительность применения).

Лекарственное растительное сырье и препараты на его основе в отличие от синтетических препаратов характеризуются сложным многокомпонентным составом. Поэтому необходимо учитывать, что в отличие от индивидуальных лекарственных веществ фармакологический эффект растительного сырья и препаратов на его основе обусловлен не одним активным веществом, а обусловлен вкладом нескольких групп биологически активных соединений [2].

Все входящие в состав растений вещества, согласно современным представлениям [2], можно разделить на биологически активные вещества (так называемые действующие) и сопутствующие вещества, которые, в свою очередь, подразделяются на потенциально биологически активные и балластные.

Действующими веществами принято считать одно или несколько биологически активных веществ, опре-

деляющих терапевтическую ценность растения [2]. Зная действующие биологически активные соединения, можно объяснить все особенности фармакотерапевтического действия фитопрепарата, а также прогнозировать неизвестные для данного растения эффекты в случае содержания в растительном сырье нескольких химических групп веществ, обладающих различной биологической активностью. Так, в траве Melissa лекарственной в качестве ведущей группы биологически активных соединений принято считать эфирное масло, отвечающее в основном за седативный и спазмолитический эффекты, однако присутствие второй группы биологически активных соединений — фенилпропаноидов, в частности, розмариновой кислоты, — позволяет объяснять особенности фармакотерапевтического действия (сочетание иммуномодулирующих, противовирусных, антимикробных и антигистаминных свойств).

Действующие вещества, наряду с основным действием, могут давать желательный или нежелательный сопутствующий эффект, а также какое-либо побочное или даже токсическое действие, особенно при применении растений, содержащих сильнодействующие (чистотел большой, ландыш майский и др.) или ядовитые вещества (наперстянка, морозник, красавка, белена черная и др.).

Все другие вещества, содержащиеся наряду с действующими, называются сопутствующими. Роль и значение их могут быть различны. Одни из них оказываются полезными, проявляя свое благоприятное воздействие на организм, например витамины, органические кислоты, минеральные вещества, сахара и др. Некоторые сопутствующие вещества могут в определенной степени влиять на эффективность проявления фармакологического действия основных действующих веществ, вступая с ними в антагонистические или синергетические взаимодействия. Сопутствующие вещества, в одном случае, могут усиливать основное действие, например, за счет присутствия полисахаридов в настое цветков бессмертника отмечается усиление желчегонного эффекта флавоноидов, а также оказывать дополнительный сопутствующий эффект, способствующий усилению действия (противовоспалительное действие полисахаридов цветков бессмертника при лечении холециститов). Кроме того, сопутствующие вещества могут изменять выраженность фармакологического эффекта действующих веществ, влияя на их кинетические параметры. Например, сапонины, содержащиеся в листьях наперстянки, способствуют растворению и всасыванию сердечных гликозидов, ускоряя их действие. Растворимые или набухающие полисахариды, дубильные вещества, наоборот, способствуют пролонгированию лечебного эффекта действующих веществ [3].

С другой стороны, не исключены побочные и токсические эффекты сопутствующих веществ. Так, в свежесобранной коре крушины ольховидной содержится первичный атраглицозид — франгуларозид, который вызы-

вает рвотное действие, в семенах клецковины токсальбумин — ризин, обуславливающий их токсичность [2].

Иногда факт наличия ядовитых сопутствующих веществ, например, алкалоидов в листьях мать-и-мачехи, приводит к неправильным выводам, в соответствии с которыми данное растение является небезопасным. А ведь на самом деле, низкое содержание алкалоидов в листьях мать-и-мачехи (около 0,01 %), что подтверждается данными токсикологических исследований, проведенных отечественными и зарубежными учеными, свидетельствует о целесообразности применения настоя листьев мать-и-мачехи в качестве отхаркивающего средства [2].

В содержащемся в растениях комплексе веществ имеются и такие, присутствие которых не отражается на действии основных веществ и сами по себе они фармакологически индифферентны. Такие вещества принято называть балластными. Однако следует отметить, что понятие «балластное вещество» весьма условное [3].

Растительные объекты, содержащие одну и ту же группу действующих веществ, не обязательно тождественны с точки зрения их фармакологической активности, равно как и части одного растения могут выступать источниками разных групп фармакологически активных веществ. Например, трава донника, плоды пастернака, укропа огородного, амми большой, семена конского каштана являются источниками кумаринов. При этом кумарины донника лекарственного обладают выраженными антикоагулянтными свойствами, пиранокумарины плодов пастернака и укропа огородного проявляют коронарорасширяющие свойства, фуранокумарины амми большой — фотосенсибилизирующую активность, тогда как семена конского каштана характеризуются выраженной капилляроукрепляющей и вентонизирующей активностью. Следует отметить, что не всегда содержание того или иного компонента в большем количестве в одном растении по сравнению с другим свидетельствует о меньшей терапевтической активности последнего.

Исходя из этого, прогноз фармакотерапевтического действия возможен только с учетом комплексной оценки вклада всех компонентов растительного объекта, суммарного или комбинированного фитопрепарата в его фармакологический эффект. Следовательно, фармакотерапевтический потенциал растительного объекта неразрывно связан с химической природой его биологически активных (действующих) и сопутствующих веществ.

Поэтому, учитывая вышесказанное, наряду с качественным химическим составом растительных объектов (или их части) необходимо учитывать количественное соотношение компонентов, их биологическую активность и особенности фармакологического взаимодействия, что позволит с достаточной точностью прогнозировать возможные фармакологические эффекты, объяснять особенности фармакотерапевтического действия и осуществлять целенаправленный поиск растений как потенциальных источников эффектив-

ных лекарственных средств с научно-обоснованным фармакологическим эффектом. В этой связи, нам представляется целесообразным осуществлять выбор перспективных растительных объектов по результатам процедуры парных сравнений по методу анализа иерархий с точки зрения фармакологически значимых характеристик их биологически активных и сопутствующих веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, была изучена возможность использования нового методологического подхода к выбору, первичному скринингу и углубленному исследованию растений для расширения номенклатуры официальных лекарственных растений. Нами обоснована целесообразность применения компьютерных технологий при выборе и исследовании растительных объектов в качестве источников фитопрепаратов. Данный когнитивный проект, представляющий собой интеграцию современных информационных технологий и фармакогнозии, позволяет минимизировать трудовые затраты и автоматизировать поиск, исследование новых растительных объектов и создание на их основе лекарственных препаратов с научно обоснованной терапевтической эффективностью за счет концептуаль-

ной структуризации непрерывного информационного потока и формализации фармакогностических знаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутенко Д. В., Большаков А. Л. // Программные продукты и системы. — 2010. — № 2. — С. 148—149.
2. Куркин В. А. Фармакогнозия: Учебник для студ. фарм. вузов. — Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2004. — 1180 с.
3. Муравьева Д. А., Самылина И. А., Яковлев Г. П. Фармакогнозия. — М.: Медицина, 2002. — 656 с.
4. Новосельцев В. И. Системный анализ: современные концепции. Изд. второе, испр. и доп. — Воронеж: Издательство «Кварт», 2003. — 360 стр.
5. Саати Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий / Пер. с англ. — М.: Радио и связь, 1993. — 320 с.
6. Смирнова Ю. А., Киселева Т. Л. // Фармация. — 2009. — № 7. — С. 6—7.

Контактная информация

Митрофанова Ирина Юрьевна — старший преподаватель кафедры фармакогнозии и ботаники, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: I.U.Mitrofanova@yandex.ru

УДК 616.366-003.7-089

ТАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЗИДУАЛЬНЫМ И РЕЦИДИВНЫМ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ

**А. Г. Бебуришвили, Е. Н. Зюбина, В. В. Мандриков,
А. Н. Акинчиц, М. И. Туровец, А. Н. Овчаров**

*Волгоградский государственный медицинский университет,
Клиника факультетской хирургии*

В проспективное когортное исследование включены 177 пациентов, которым проведена эндохирургическая коррекция холедохолитиаза. Больные разделены на группы в зависимости от характера заболевания. В первую группу ($n = 50$) вошли пациенты, у которых диагностирован резидуальный холедохолитиаз, во вторую группу ($n = 127$) — больные с рецидивным холедохолитиазом. Результаты исследования показали, что у больных с холедохолитиазом применение эндоскопических транспапиллярных вмешательств в сочетании с грудной эпидуральной анальгезией эффективно и безопасно, вне зависимости от причины заболевания.

Ключевые слова: холедохолитиаз, эндоскопическое транспапиллярное вмешательство, грудная эпидуральная анальгезия.

TACTICAL QUESTIONS OF TREATMENT OF RESIDUAL AND RECURRENT CHOLEDOCHOLITHIASIS

A. G. Beburishvili, E. N. Ziubina, V. V. Mandrikov, A. N. Akinchits, M. I. Turovets, A. N. Ovcharov

177 patients were included in the prospective cohort study, the patients received endosurgery for choledocholithiasis. The patients are divided into groups depending on the nature of disease. In the first group ($n = 50$) we included patients with residual choledocholithiasis, in the second group ($n = 127$) — patients with recurrent choledocholithiasis. The results of the study have shown that in patients with choledocholithiasis endoscopic transpapillary surgery in combination with thoracic epidural analgesia was effective and safe, irrespective of the cause of the disease.

Key words: choledocholithiasis, endoscopic transpapillary surgery, thoracic epidural analgesia.

По мнению многих исследователей, одним из наиболее частых осложнений оперативного лечения больных с холелитиазом до настоящего времени является резидуальный (РХЛ) и рецидивный холедохолитиаз, с