

## ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал  
Периодичность 6 номеров в год  
2 (3) март-апрель  
2014

Свидетельство регистрации СМИ: ПИ № ФС 77 – 53041 от 04.03.2013

### Главный редактор

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

### Заместители главного редактора

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

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

### Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Ответственный секретарь

Ларский М.В. кандидат фармацевтических наук (г. Пятигорск)

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

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

Телефон: (8793) 32-44-74

E-mail: [pharmjournal@mail.ru](mailto:pharmjournal@mail.ru); [rio.pmf@gmail.com](mailto:rio.pmf@gmail.com)

Формат А4, тираж 1000 экз.

**Журнал зарегистрирован в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ)**

© ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный  
медицинский университет» Минздрава России, 2014

© Пятигорский медико-фармацевтический  
институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава  
России, 2014

© Авторы, 2014

ISSN 2307-9266

**СОДЕРЖАНИЕ**

**Фармацевтическая технология и биофармация**

<i>Жилякова Е.Т., Бондарев А.В.</i> ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИИ И ПОРИСТОЙ СТРУКТУРЫ МЕДИЦИНСКИХ ГЛИН.....3	<i>Zhilyakova E.T., Bondarev A.V.</i> INVESTIGATION OF MORPHOLOGY AND POROUS STRUCTURE OF MEDICAL CLAYS.....3
<i>Бондарев А.В., Жилякова Е.Т.</i> ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕДИЦИНСКИХ ГЛИН ДЛЯ КОСМЕТИКИ.....6	<i>Bondarev A.V., Zhilyakova E.T.</i> INVESTIGATION OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF MEDICAL CLAYS FOR COSMETICS.....6

**Управление и экономика фармации**

<i>Кучмистов В.А., Кучмистова Е.Ф.</i> ИЗУЧЕНИЕ РЫНОЧНОЙ ПОЗИЦИИ ПРЕПАРАТА «АМИНАЛОН-ФАРМАК» НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ: ИНФОРМАЦИОННЫЙ ОБЗОР.....10	<i>Kuchmistov V.A., Kuchmistova E.F.</i> RESEARCH OF THE PREPARATION «AMINALON- FARMAK» ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF THE UKRAINE: INFORMATION REVIEW.....10
<i>Хомутецкая Н.И., Голуб А.Г.</i> АДАПТАЦИЯ ВОЕННЫХ ПРОВИЗОРОВ К ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ.....19	<i>Khomutetskaya N.I., Golub A.G.</i> ADAPTING OF THE MILITARY PHARMACEUTISTS TO LABOUR ACTIVITY.....19

**Фармакогнозия, ботаника**

<i>Коновалов Д.А., Насухова Н.М.</i> СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ ЛИСТЬЕВ И ПЛОДОВ LAURUS NOBILIS L. (ЛАВРА БЛАГОРОДНОГО).....23	<i>Konovалov D.A., Nasukhova N.M.</i> SESQUITERPENE LACTONES OF LEAVES AND FRUITS OF LAURUS NOBILIS L.....23
<i>Коновалов Д.А., Насухова А.М.</i> ПОЛИАЦЕТИЛЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ У ВИДОВ РОДА VIDENS.....34	<i>Konovалov D.A., Nasukhova A.M.</i> POLYACETYLENE COMPOUNDS IN SPECIES OF GENUS BIDENS.....34

**Фармакология, клиническая фармакология**

<i>Бунятян Н.Д., Бобиев Г.М.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ КООРДИНАЦИИ ИММУНОАКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ С ИОНАМИ МЕТАЛЛОВ КАК ОСНОВЫ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.....66	<i>Bunyatyаn N.D., Bobiev G.M.</i> STUDY OF COORDINATION OF IMMUNOACTIVE PEPTIDES WITH METAL IONS AS A BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF INNOVATIVE DRUGS.....66
<i>Майборода Е.И., Брицун В.Н.</i> АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-ТИО-, 2-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ И КОМПЛЕКСОВ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА С ПЕРЕХОДНЫМИ МЕТАЛЛАМИ.....76	<i>Mayboroda E.I., Britsun V.N.</i> ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF BENZIMIDAZOLE 2-THIO, 2-AMINODERIVATIVES AND COMPLEXES OF BENZIMIDAZOLES WITH TRANSITIONAL METALS.....76
<i>Холназаров В.М., Бобиев Г.М., Бунятян Н.Д.</i> РАЗРАБОТКА НОВОГО ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА ТИМОФЕР.....88	<i>Kholnazarov V.M., Bobiev G.M., Bunyatyan N.D.</i> DEVELOPMENT OF A NEW IMMUNOMODULATING DRUG TIMOFER.....88

УДК 615.013.011.4

## ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИИ И ПОРИСТОЙ СТРУКТУРЫ МЕДИЦИНСКИХ ГЛИН

*Е.Т. Жилиякова, А.В. Бондарев*

Медицинский институт Белгородского государственного национального  
исследовательского университета, г. Белгород

В статье представлены результаты исследования морфологии и пористой структуры медицинских глин. Определены удельная поверхность, объем пор и общий размер пор.

**Ключевые слова:** глина, адсорбция, поры.

## INVESTIGATION OF MORPHOLOGY AND POROUS STRUCTURE OF MEDICAL CLAYS

*E.T. Zhilyakova, A.V. Bondarev*

Medical Institute of Belgorod State National Research University

The article presents the results of the research of morphology and porous structure of medical clays. The specific surface area, volume of pores and the average size of pores were identified.

**Key words:** clay, adsorption, pores.

Качество и экономичность энтеросорбционной терапии определяется видом применяемого энтеросорбента. Одними из перспективных энтеросорбентов являются медицинские глины. Столь высокий и стабильный интерес обусловлен наличием у данной группы широкого спектра прямых и опосредованных лечебно-профилактических эффектов, которые достигаются за счет физико-химических свойств сорбирующего вещества, способного связывать и выводить из организма токсические продукты.

Целью исследования стал поиск новых активных фармацевтических субстанций с сорбционными свойствами, а также изучение их морфологии и пористой структуры.

Объекты исследования: смектит диоктаэдрический (регистрационное удостоверение ПН 015155/01), каолиновая глина Еленского месторождения (ГОСТ 19608-84) и нативная монтмориллонитсодержащая глина (ММТ) Белгородского месторождения.

Измерение удельной площади поверхности и пористости образцов медицинских глин проводили на автоматическом газо-адсорбционном анализаторе TriStar II 3020\*. Поры диаметром меньше 0,4 нм называют субмикropорами, размером 0,4-2 нм – микropорами, 2–50 нм – мезопорами, диаметром более 50 нм – макропорами [1]. Макропоры выполняют роль каналов для проникновения веществ вглубь 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 может происходить

адсорбция.

На рисунках 1-3 представлены графики зависимости распределения пор по размерам исследуемых образцов. Ось абсцисс отражает диаметр пор в ангстремах ( $10 \text{ \AA} = 1 \text{ нм}$ ), ось ординат отражает объем пор в  $\text{см}^3/\text{г} \times \text{\AA}$ .

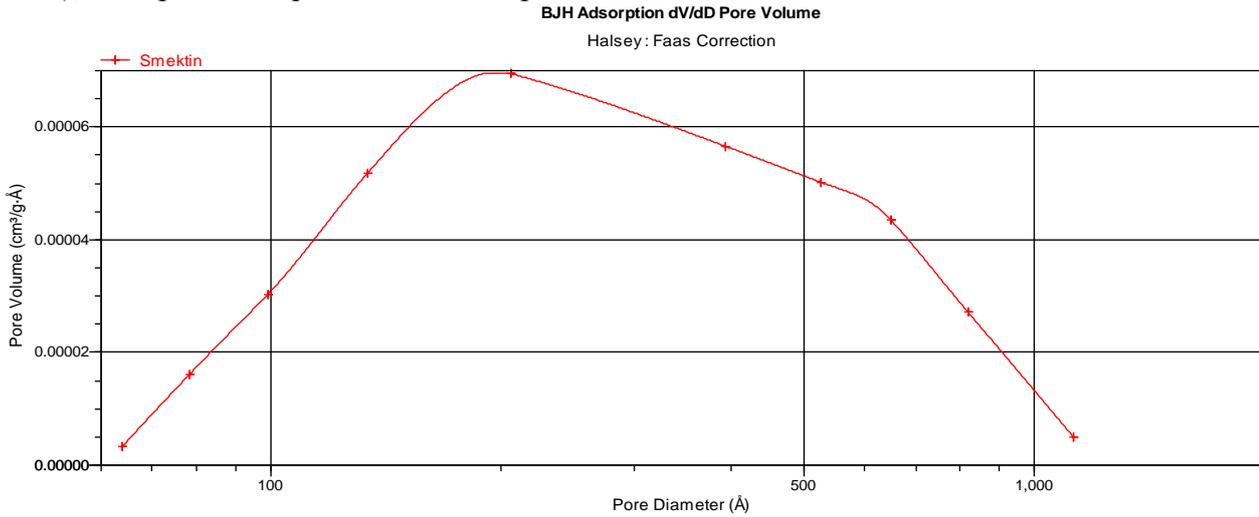


Рисунок 1 - Дифференциальная зависимость распределения пор по размерам смектита диоктаэдрического

*\*Исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования БелГУ «Диагностика структуры и свойства наноматериалов».*

Как видно из рисунка 1, смектит диоктаэдрический – это комбинированный мезо- и макропористый сорбент с преобладанием мезопор размером 29 нм.

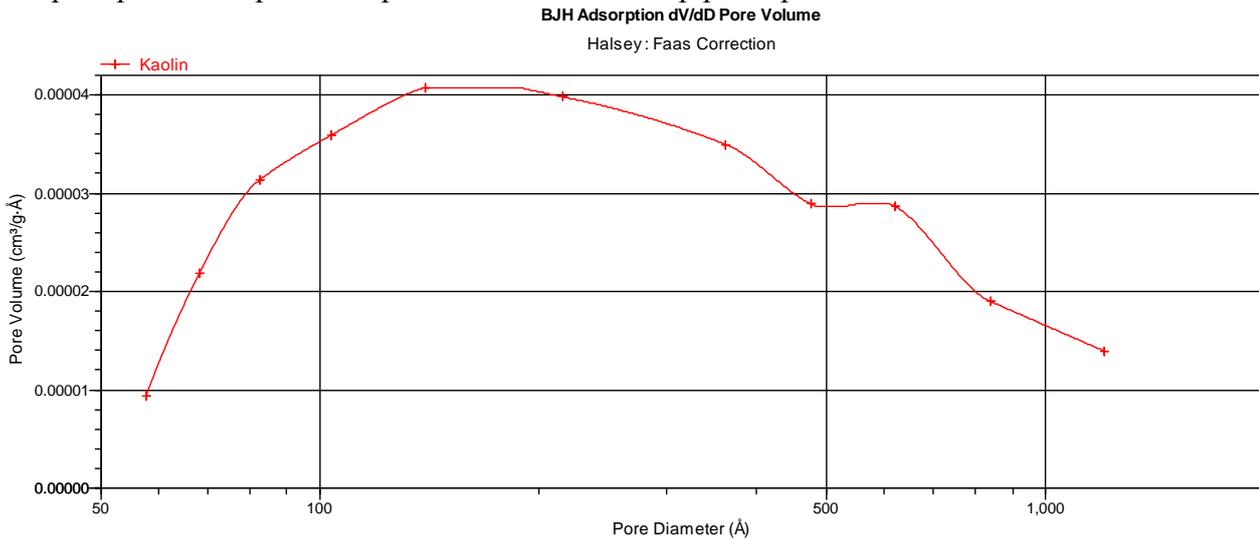


Рисунок 2 - Дифференциальная зависимость распределения пор по размерам каолина Еленского месторождения

Как видно из рисунка 2, каолиновая глина Еленского месторождения – это комбинированный мезо- и макропористый сорбент с преобладанием мезопор размером 22 нм.

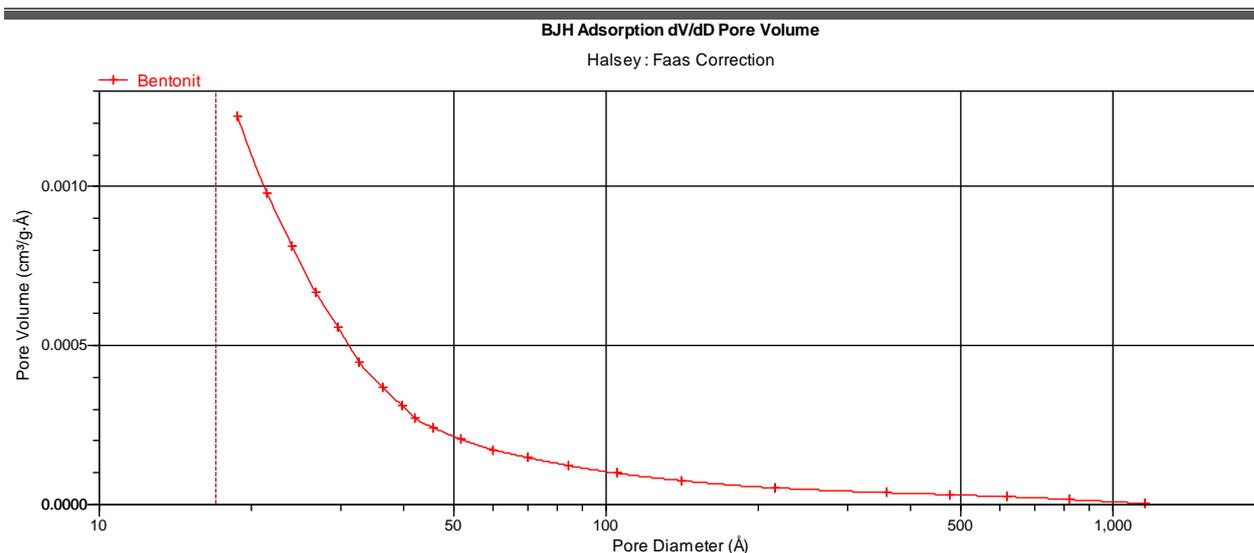


Рисунок 3 - Дифференциальная зависимость распределения пор по размерам ММТ глины Белгородского месторождения

Как видно из рисунка 3, ММТ глина Белгородского месторождения – это мезопористый сорбент с преобладанием пор размером 4,8 нм.

Анализ сорбционных характеристик образцов показал, что смектит диоктаэдрический имеет удельную поверхность 5,7774 м<sup>2</sup>/г, объем пор 0,042747 см<sup>3</sup>/г, средний размер пор 29 нм, каолиновая глина Еленского месторождения - удельную поверхность 5,4086 м<sup>2</sup>/г, объем пор 0,029896 см<sup>3</sup>/г, средний размер пор 22 нм, ММТ глина Белгородского месторождения - удельную поверхность 53,4591 м<sup>2</sup>/г, объем пор 0,064901 см<sup>3</sup>/г, средний размер пор 4,8 нм.

### Вывод

1. Проведен сравнительный анализ морфологии и пористой структуры медицинских глин: смектита диоктаэдрического, каолиновой глины Еленского месторождения и ММТ глины Белгородского месторождения. ММТ глина Белгородского месторождения имеет удельную поверхность 53,4591 м<sup>2</sup>/г, объем пор 0,064901 см<sup>3</sup>/г, средний размер пор 4,8 нм. Наличие значительного количества пор и углублений различной формы и размеров у ММТ глины Белгородского месторождения является фактором наилучшего удерживания сорбата на поверхности и в объеме сорбента.

### Библиографический список

1. Recommendations for the characterization of porous solids / J. Rouquerol, D. Avnir, C. W. Fairbridge et al.// Pure and Applied Chemistry.- 1994.- Vol. 66, Issue 8. - P. 1739-1758.

\*\*\*

*Жилякова Елена Теодоровна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии фармацевтического факультета Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета*

*Бондарев Александр Васильевич – аспирант фармацевтического факультета Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. E-mail: alexbond936@yandex.ru*

УДК 615.013, 615.011.4

## ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕДИЦИНСКИХ ГЛИН ДЛЯ КОСМЕТИКИ

*А.В. Бондарев, Е.Т. Жилиякова*

Медицинский институт Белгородского государственного национального исследовательского университета, г. Белгород

В статье представлены результаты исследования физических и химических свойств медицинских глин. Изучены форма и размеры частиц, элементарный состав.

**Ключевые слова:** глина, адсорбция, частицы.

## INVESTIGATION OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF MEDICAL CLAYS FOR COSMETICS

*A.V. Bondarev, E.T. Zhilyakova*

Medical Institute of Belgorod State National Research University

The article presents the results of the research of the physical and chemical properties of medical clays. The form and size of particles, elemental composition are studied.

**Key words:** clay, adsorption, particles.

Применение глины в косметологии насчитывает многие сотни лет. Люди давным-давно знали удивительные свойства глины – очищающие, антисептические, стимулирующие и противовоспалительные.

В косметологии глину применяют аппликационно – на кожу, раневую и ожоговую поверхность, на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и мочеполовой системы. Аппликация сорбционной матрицы на эпителий или раневую поверхность позволяет эффективно связывать и выводить с поверхности или из раны экзогенные токсические вещества, бактерии и бактериальные токсины, а также продукты распада поврежденной ткани.

В настоящее время замечено, что аппликационное применение глины всегда целесообразно комбинировать с пероральным приемом, что повышает эффективность выведения токсических веществ из организма, так как глина обладает сорбционным действием [1]. Из-за стрессов, неблагоприятной экологической обстановки и неправильного питания выделительные системы нашего тела не могут полностью очистить кровь от вредных веществ. Это приводит к общей интоксикации организма, нарушению обмена веществ, ускоряет процессы старения. Поступая в желудок и кишечник, глина удерживает на своей поверхности экзо- и эндотоксины и не дает им всасываться в кровь. Происходит процесс энтеросорбции.

Помимо энтеросорбционного действия, глина обладает и цитопротективным действием благодаря способности защищать поверхность слизистой оболочки пищеварительного канала от агрессивных механических и химических воздействий, а также от влияния патогенной микрофлоры.

Глина представляет собой мелкозернистую осадочную горную породу, состоящую из одного или нескольких минералов группы каолинита, монтмориллонита или других слоистых алюмосиликатов, содержит песчаные и карбонатные частицы.

Из литературных источников известно, что монтмориллонитсодержащая глина Белгородского месторождения хорошо сорбирует тяжелые и радиоактивные металлы, нитраты, нитриты, микроорганизмы, токсины, и на данный момент применяется в животноводстве в качестве кормовой добавки [2].

Объектами исследования были выбраны медицинские глины, так как они обладают уникальными свойствами: смектит диоктаэдрический (регистрационное удостоверение ПН 015155/01), каолиновая глина Еленского месторождения (ГОСТ 19608-84) и нативная монтмориллонитсодержащая глина (ММТ) Белгородского месторождения.

С целью изучения пространственной структуры, формы и размера частиц медицинских глин нами изучены их микроскопические характеристики на электронно-ионном сканирующем микроскопе Quanta 200 3D с электроннолучевой колонной, оснащенной вольфрамовым катодом (оборудование Центра коллективного использования БелГУ «Диагностика структуры и свойства наноматериалов»).

Были получены микрофотографии частиц медицинских глин, представленные на рисунках 1, 3, 5. На рисунках 2, 4, 6 представлены энергодисперсионные спектры исследуемых образцов.

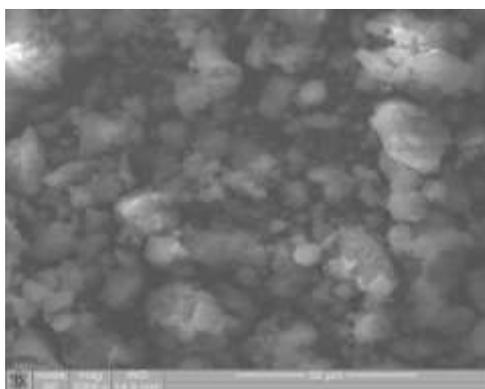


Рисунок 1 - Микрофотография смектита диоктаэдрического

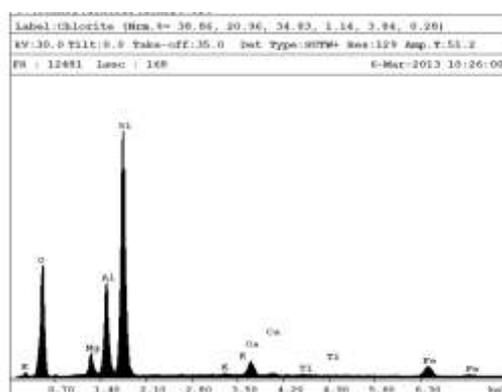


Рисунок 2 - Энергодисперсионный спектр смектита диоктаэдрического



Рисунок 3 - Микрофотография каолиновой глины Еленского месторождения

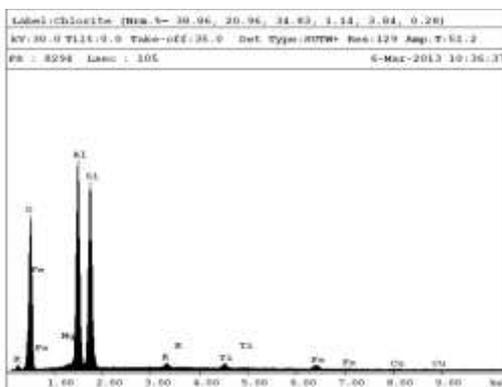


Рисунок 4 - Энергодисперсионный спектр каолиновой глины Еленского месторождения

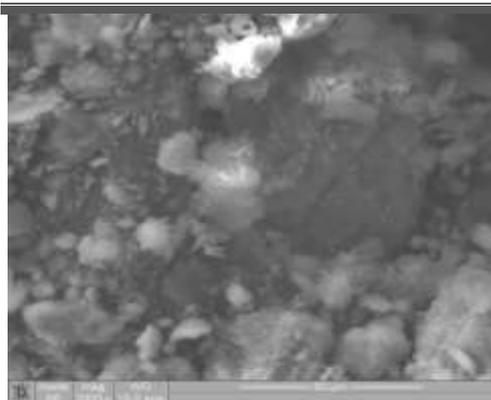


Рисунок 5 - Микрофотография ММТ глины Белгородского месторождения

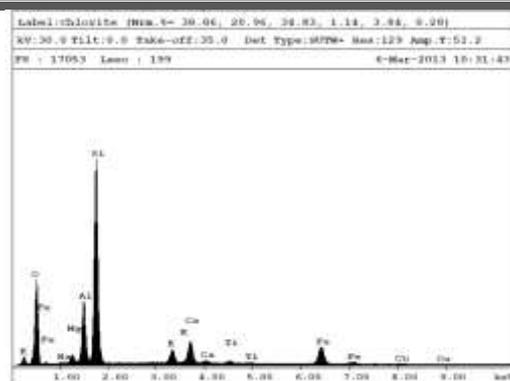


Рисунок 6 - Энергодисперсионный спектр ММТ глины Белгородского месторождения

Данные порошкообразные субстанции являются кристаллическими системами и имеют частицы различных форм и размеров. Из рисунка 1 видно, что порошок смектита диоктаэдрического морфологически представляет собой симметрические равноосные частицы в виде шаровидных образований, средний размер частиц составляет 1,12 мкм.

Порошок каолина Еленского месторождения состоит из агломератов частиц неправильной формы со средним размером 1,42 мкм (рисунок 3).

ММТ глина Белгородского месторождения представлена несимметрическими равноосными неоднородными частицами с неровной поверхностью в виде крупных и мелких чешуек в форме листовых агрегатов, многочисленными микротрещинами, средний размер частиц составляет 80 нм (рисунок 5). Встречаются агрегаты с хлопьевидными очертаниями, складчатые образования. Малый размер частиц ММТ глины Белгородского месторождения дает основание предположить большую удельную поверхность у данного образца, а неоднородная поверхность – большую реакционную способность по сравнению со смектитом диоктаэдрическим и каолином Еленского месторождения.

На основании энергодисперсионных спектров исследуемых образцов можно сделать вывод, что по содержанию основных элементов ММТ глина Белгородского месторождения близка по составу к смектиту диоктаэдрическому, но более насыщена такими ионами, как натрий, калий, кальций, титан и железо.

### Выводы

1. Проведен сравнительный анализ физико-химических свойств медицинских глин; порошок ММТ глины Белгородского месторождения имеет минимальные размеры из исследуемых образцов – 80 нм, обладает оптимальными физико-химическими показателями.
2. Установлено, что по содержанию основных элементов ММТ глина Белгородского месторождения мало отличается по составу от глин, прошедших высокую очистку и отвечающих НТД, она более насыщена такими ионами, как:  $\text{Na}^+$  – 0,13%,  $\text{K}^+$  – 2,22%,  $\text{Ca}^{2+}$  – 3,65%,  $\text{Ti}^{4+}$  – 0,65% и  $\text{Fe}^{3+}$  – 5,53%.

Таким образом, полученные данные дают возможность предположить применение ММТ глины Белгородского месторождения в качестве основы для косметических средств в виде масок для лица и тела очищающего, подсушивающего и стягивающего действий.

### Библиографический список

1. Дружинин П.В., Новиков Л.Ф. Основные принципы и методы детоксикации организма [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://on-line-wellness.com/view\\_post.php?id=116](http://on-line-wellness.com/view_post.php?id=116).

2. Насонова Д. Нанотехнологии в животноводстве [Электронный ресурс]. Российская нанотехническая сеть. – Режим доступа: [http://www.rusnanonet.ru/rosnano/montmorillonite\\_project/news/35675](http://www.rusnanonet.ru/rosnano/montmorillonite_project/news/35675)

\*\*\*

*Бондарев Александр Васильевич – аспирант фармацевтического факультета Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. E-mail: alexbond936@yandex.ru*

*Жилякова Елена Теодоровна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии фармацевтического факультета Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета*

УДК 615.214.2

## ИЗУЧЕНИЕ РЫНОЧНОЙ ПОЗИЦИИ ПРЕПАРАТА «AMINALON-FARMAK» НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ: ИНФОРМАЦИОННЫЙ ОБЗОР

*В.А. Кучмистов, Е.Ф. Кучмистова*

Украинская военно-медицинская академия, г. Киев, Украина

Среди современных лекарственных средств особое место принадлежит производным  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. Настоящая работа посвящена препарату «Аминалон», достоинством которого является сочетание ноотропного и нейропротекторного действия, что особенно ценно для гериатрической и педиатрической практик. Задачей авторов было проведение маркетингового обзора с целью обобщения информации относительно места данного препарата как сегмента фармацевтического рынка.

**Ключевые слова:** лекарственное средство, ноотропы, аминалон,  $\gamma$ -аминомасляная кислота, маркетинг, фармацевтический рынок.

## RESEARCH OF THE PREPARATION «AMINALON-FARMAK» ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF THE UKRAINE: INFORMATION REVIEW

*V.A. Kuchmistov, E.F. Kuchmistova*

The Ukrainian military-medical academy, Kiev, Ukraine

Among the contemporary medicinal remedies the derivatives of  $\gamma$ -aminobutyric acid have a special place. The present work is devoted to the remedy «Aminalon» which has a dignity of a combination of nootropic and neuroprotective actions and it has special value for the geriatric and pediatric practices. The task of the authors was a holding of a market review with the purpose to generalize the information about the place of the given remedy as a segment of the pharmaceutical market.

**Key words:** medicinal remedy, nootropics, aminalon,  $\gamma$ -aminobutyric acid, marketing, pharmaceutical market.

XXVIII Всемирная ассамблея охраны здоровья приняла резолюцию о необходимости разработки всеми странами-членами ВОЗ национальной лекарственной (фармацевтической) политики, объединяющей поиск, производство и распределение лекарственных средств (ЛС) с реальной потребностью охраны здоровья населения конкретного государства. Такая политика утверждена в 140 странах мира [1,6]. Фармацевтическая отрасль в развитых странах относится к числу наиболее динамичных и рентабельных.

На сегодняшнем этапе национальный украинский рынок работает с 570 отечественными и зарубежными фармацевтическими производителями. Среди них более 300 – из стран дальнего зарубежья, СНГ и Балтии. Из 160 отечественных производителей 22 составляют предприятия, которые занимались выпуском лекарств еще со времен Советского Союза. В Украине зарегистрировано около 5000 лекарственных препаратов, из них 1150 – отечественного производства [12]. Как показал проведенный анализ

литературных источников, нередко насыщение рынка происходит не путем предложенных новых оригинальных препаратов, а за счет уже известных лекарственных средств, которые входят в различные фирменные названия и нередко уже изготавливаются фармацевтической промышленностью. Имеют место случаи, когда фактически один и тот же препарат регистрируется и поставляется под разными торговыми названиями (существует 32 синонима аспирина, 20 - анальгина, 38 – парацетамола и т.д.) [10,14].

Более 2/3 общего количества украинских лекарств выпускает ряд базовых предприятий-производителей, среди которых одним из лидеров по объемам производства и реализации является Публичное акционерное общество (ПАО) «Фармак». История создания данного фармацевтического предприятия приближается к 90 годам. Его современная номенклатура лекарственных средств насчитывает более 80 наименований и охватывает такие разделы медицины, как кардиология, рентгенология, аллергология, эндокринология, а также химические продукты и полупродукты для синтеза субстанций, препараты для ветеринарии.

Одним из препаратов, выпускаемых в цеху твердых лекарственных форм этого предприятия, является «Аминалон» («Aminalon-Farmak») в капсулах по 0,25 г. Это высокоэффективное ноотропное и психостимулирующее средство, под воздействием которого повышаются энергетические процессы мозга, дыхательная активность тканей. Отмечается улучшение кровоснабжения и динамики нервных процессов в коре головного мозга; стимулируются процессы мышления, память и внимание человека. Препарат способствует процессам возобновления движения и речи после нарушений мозгового кровообращения; проявляет мягкое психостимулирующее, умеренно гипотензивное действие, замедляет частоту сердечных сокращений. У больных сахарным диабетом снижает уровень глюкозы в крови [2,11].

Цель обзора – определение места препарата «Aminalon-Farmak» как элемента украинского фармацевтического рынка.

Как показал анализ литературы, среди заболеваний нервной системы, приводящих к стойкой потере работоспособности, сосудистые церебральные нарушения лидируют. Среди причин общей смертности в Украине сосудистые заболевания головного мозга стоят на II месте. Более половины всех случаев возникновения инсульта отмечается в возрасте до 60-ти лет, причем работоспособными остаются не более 20-25% пациентов [4,11]. По данным статистики, частота начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга составляет 48-81% среди мужчин 20-54 лет. Одним из начальных грозных симптомов данной патологии является нарушение памяти (считается, что в норме снижение памяти наблюдается после 50 лет) [5,9,13].

Действующим веществом препарата «Аминалон» является  $\gamma$ -аминомасляная кислота ( $\gamma$ -аминобутировая кислота, ГАМК, GABA). По химической структуре «Аминалон» похож на указанную кислоту и может рассматриваться как циклический аналог. Наличие  $\gamma$ -аминомасляной кислоты в ЦНС было обнаружено в середине 50-х гг. XX ст., а в 1963 г. в Бельгии синтезировали пирацетам – циклический аналог основного медиатора торможения нервной системы ГАМК, первый из ноотропных препаратов [3,7,9]. В конце 60-х гг. под названием «Гаммалон» ГАМК предложена для применения в качестве ЛС за границей, затем – под названием «Аминалон» в Украине [10].

Ниже представлены результаты поэтапного исследования указанного препарата, проведенного авторами.

На I этапе исследований были охарактеризованы фирмы-производители препарата «Аминалон» и его возможных заменителей. Как было сказано выше, к ноотропам относят ЛС, способные оказывать прямое влияние на процессы обучения, улучшать память и умственную деятельность, а также повышать устойчивость мозга к агрессивным влияниям (согласно определению ВОЗ).

На сегодня так и не выработана единая точка зрения по вопросу: к какой из групп возможно отнести данное ЛС. Например, во Франции ноотропы относят к психотропным препаратам, в Японии – к стимуляторам ЦНС, а в Италии – к аналептикам. Кроме этого, внутри самой группы препаратов-ноотропов также отсутствует единая классификация, что обусловлено разнородностью этой группы веществ как по химическому строению, так и по механизму действия [5,8].

Фармацевтический рынок как Украины, так и за ее пределами довольно насыщен препаратами-аналогами, что прослеживается на примере анализируемого средства (табл. 1).

Таблица 1 - Перечень основных препаратов-аналогов «Аминалона»

Название препарата	Фирма-изготовитель
«Аминалон-Фармак»	ПАО «Фармак», г. Киев (Украина)
«Биотропил»	Биофарм ЛТД (Польша)
«Вазавитал»	Астрафарм, ТОВ, г. Вишневое (Украина)
«Гингиум»	Салютас Фарма ГмбХ (Германия)
«Гинкофар Актив»	Биофарм ЛТД (Польша)
«Дендрикс»	Медро Фармасютикалз Пвт. Лтд. для «Мили Хелскер» (Индия/Великобритания)
«Интеллан»	Хербион Пакистан Прайвет Лтд (Пакистан)
«Луцетам»	Егис, Фармацевтический завод (Венгрия)
«Мемозам»	Фитофарм, ПАО, г. Артемовск, Донецкая обл. (Украина)
«Ноофен 100»	«Олайнфарм» (Латвия)
«Нообут Ис»	ВАТ «ИнтерХим», г. Одесса (Украина)
«Ноозам»	Фарма Старт, ТОВ, г. Киев (Украина)
«Олатропил»	«Олайнфарм» (Латвия)
«Пантокальцин»	Валента Фармацевтика, ОАО, г. Щелково (Россия)
«Пантогам»	ТОВ «ПИК-ФАРМА», г. Москва (Россия)
«Пирацетам»	ПАО «Фармак», г. Киев (Украина)
«Сомаксон»	Медро Фармасютикалз Пвт. Лтд. для «Мили Хелскер» (Индия/Великобритания)
«Тиоцетам»	Киевмедпрепарат, ОАО, г. Киев (Украина)
«Фезам»	Балканфарма-Дупница АТ (Болгария)
«Фенотропил»	Валента Фармацевтика, ОАО, г. Щелково (Россия)
«Фесцетам»	Адифарм ЕАТ (Болгария)
«Цизам»	ПАО «Фармак», г. Киев (Украина)

Данные следующей таблицы представляют краткую характеристику нескольких препаратов-аналогов (имеют различные названия и формы выпуска, но рекомендуются для лечения подобных патологий). Причем в структуре ассортимента ноотропных лекарств присутствуют препараты как рецептурного, так и безрецептурного отпуска.

Таблица 2 - Сравнительная характеристика аналогов препарата «Аминалон»

Название препарата	Изготовитель	Показания к назначению	Форма выпуска
1	2	3	4
Аминалон-Кв	ЗАО «Киевский витаминный завод», г. Киев, Украина	Заболевания сосудов головного мозга; постинсультные нарушения, по-линеврит, состояния после травм и инфекционных поражений головного мозга; алкогольные энцефалопатии	Капсулы по 0,25 г №10, №10x5 в контурных ячеековых упаковках
Аминалон	ПАО «Витаминны», г. Умань, Черкасская обл., Украина	Аналогично	Таблетки по 0,25 г №10
Аминалон	Борисовский завод медицинских препаратов, Республика Беларусь	Остаточные явления: черепно-мозговые травмы, инсульт, энцефалопатия с нарушениями памяти, внимания, речи, головокружения и головная боль; алкогольная энцефалопатия и полиневропатия, детский церебральный паралич (ДЦП), последствия родовой травмы у детей, умственная отсталость, симптомокомплекс морской болезни	Таблетки по 0,25 г №10
Аминалон	ОАО «Монфарм», г. Монастырище, Черкасская обл., Украина	Нарушения мозгового кровообращения при атеросклерозе, гипертонии, после инсультов и травм мозга для обновления памяти, внимания, речи, повышения двигательной и психической активности больных, снятия головной боли и головокружений, при алкогольной энцефалопатии и полиневритах. Детский церебральный паралич (ДЦП), отставание умственного развития, последствия родовых травм у детей	Таблетки с оболочкой по 0,25 г №50, №100 в блистерах, №100 в контейнерах
Аминалон (γ-аминомасляная кислота)	«Kaiyuan Hengtai Fine Chemicals Factory», Китай	Изготовление готовых лекарственных форм	Порошок или субстанция в полиэтиленовых пакетах
Аминалон	ОАО «Концерн Стирол», Донецкая обл, г. Горловка, Украина; Хим. фарм. комбинат «Акрихин», Московская обл., Но-	Последствия нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм; атеросклероз; сосудистые болезни головного мозга; хроническая церебрально-сосудистая недостаточность; алкогольная энцефалопатия и полиневриты; симптомокомплекс укачиваний; ДЦП; отставания умственного развития со сниженной психической активностью	По 6-12 табл. в контурной ячейковой упаковке; по 30, 50 или 100 табл. в полимерном контейнере

	гинский район, с. Старая Купавна, Россия		
Аминалон	Борщаговский ХФЗ (Украина); Южная звезда (Россия); Органика (Россия)	Аналогично	Таблетки, покрытые оболочкой, 0,25 г
Гаммалон	Daiichi-Sankyo (Япония)	Аналогично	Таблетки 0,25 г № 100

Представленный перечень возможно было бы продолжить препаратами «Ганеврин», «Апогамма», «Энцефалон», «Габбалон», «Гамарекс», «Гамма-нейрон», «Гаммар», «Гаммасол», «Миелоген», «Миеломод» и др.

Похожие по действию препараты: нейроксимед (Neuroxumed), нейро-норм (Neuro-norm), глиатилин (Gliatilin), натрия оксибутират (Natrii oxybutyras), пиридитол (Pyriditolum).

Производители субстанции для изготовления анализируемого лекарственного препарата: «Kaiyuan Hengtai Fine Chemicals Factory» (Китай), ПАО «Фармак» (Украина) и ряд российских предприятий – опытный завод Академии наук Республики Башкортостанстан, г. Уфа, ОАО «Белгородвитамины» [3,8,10].

Возможные формы выпуска препарата «Аминалон»: субстанция кристаллическая, субстанция-порошок, капсулы, таблетки, покрытые оболочкой, таблетки с пленочным покрытием, суппозитории, раствор (во флаконах).

Согласно исследованиям последних лет, более приемлемыми являются ректальные формы аминалона. Сложность проведения разработок в этой области обоснована тем, что остаются неизученными возможности сочетания аминалона с различными основами, его стабильность в составе лекарственной формы. В то же время использование ректальной лекарственной формы (суппозиториев) аминалона позволит избежать побочных эффектов, а также увеличить его биологическую доступность [4,10,14]. Кроме того, ректальный способ введения очень удобен и безопасен в возрастной терапии – для улучшения мозгового кровообращения гериатрических пациентов.

На II этапе исследований изучался потребительский спрос на «Аминалон». В ходе изучения литературных источников авторы пришли к выводу, что современный рынок ноотропных ЛС является динамически возрастающим. По данным компании IMS Health, украинский розничный рынок этих препаратов по итогам 2012 г. увеличился на 9,8% и превысил 1,61 млрд. грн. в ценах конечного потребления. Анализ сегмента рынка препаратов-ноотропов показал, что доля аминалона ( $\gamma$ -аминомасляной кислоты) на украинском рынке составляет 58,6%, на иностранном – 41,4%. Причем российские производители твердо удерживают позиции в сегменте препаратов ноотропного действия [1]. Специалисты отмечают постоянное повышение потребительского спроса на анализируемый препарат (как представлено на рисунке 1).

Случаи обращения за «Аминалоном» имеют стойко возрастающую тенденцию – за исследованные 8 месяцев 2012-2013 гг. прирост этого показателя составил 26,03% [5]. Исследуемый препарат является высокоэффективным средством довольно широкого спектра действия, доступной стоимости, что и обуславливает его популярность среди населения.

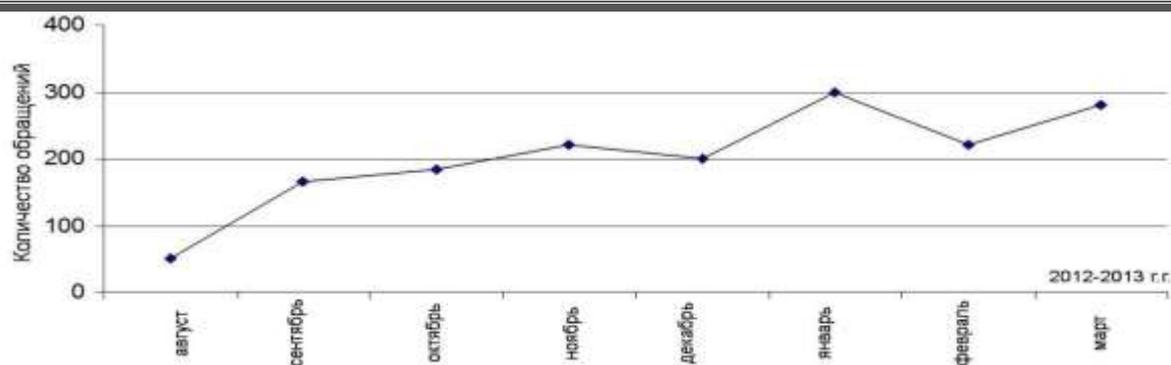


Рисунок 1 - Динамика потребности в препарате «Аминалон»

На заключительном III этапе работы проводилась сравнительная оценка стоимости препарата «Аминалон» различных фирм-производителей. Как видно из таблицы 2, препарат преимущественно выпускают в виде дозированной твердой лекарственной формы – капсул, либо таблеток [10].

Принимая во внимание идентичное содержание аминалона в 1 капсуле или таблетке (по 0,25 г), похожий фармакотерапевтический эффект, механизм действия, идентичный вид лекарственной формы (твердая дозированная форма), считаем возможным проанализировать стоимость препарата в указанных формах выпуска.

Таблица 3 - Сравнительная характеристика препарата «Аминалон» различных фирм-производителей

Название препарата	Форма выпуска	Производитель	Стоимость препарата	Стоимость 1 капсул./табл.
1	2	3	4	5
Аминалон-Кв	Капсулы по 0,25 №50	Киевский витаминный завод (Украина)	17,77 грн.	0,36 грн.
Аминалон	Капсулы по 0,25 №50	Киевский витаминный завод (Украина)	16,82 грн.	0,34 грн.
Аминалон	Капсулы по 0,25 №10	«Витамины» (г. Умань, Украина)	3,31 грн.	0,33 грн.
Аминалон	Капсулы по 0,25 №50	ПАО «Фармак» (Украина)	16,43 грн.	0,33 грн.
Аминалон	Капсулы по 0,25 №50	Киевский витаминный завод (Украина)	16,24 грн.	0,32 грн.
Аминалон-Кв	Капсулы по 0,25 №10	Киевский витаминный завод (Украина)	2,91 грн.	0,29 грн.
Аминалон (γ-аминомасляная кислота)	Табл. покр. оболочкой по 0,25 №100	Валента ОАО (Россия)	24,98 грн.*	0,25 грн.
Аминалон (γ-аминомасляная кислота)	Табл. покр. оболочкой по 0,25 №100	Акрихин ХФК ОАО (Россия)	24,29 грн.*	0,24 грн.
Аминалон (γ-аминомасляная кислота)	Табл. покр. оболочкой по 0,25 №100	Акрихин ХФК ОАО (Россия)	10,42 грн.*	0,21 грн.
Аминалон (γ-аминомасляная)	Табл. покр. оболочкой по	Фармстандарт ООО (Россия)	18,46 грн.*	0,19 грн.

кислота)	0,25 №100			
Аминалон-Кв	Капсулы по 0,25 №100	Киевский витаминный завод (Украина)	14,60 грн.	0,15 грн.
Аминалон (γ-аминомасляная кислота)	Табл. покр. оболочкой по 0,25 №100	Борисовский з-д мед. препаратов РУП (Республика Беларусь)	13,02 грн.*	0,13 грн.
Аминалон (γ-аминомасляная кислота)	Табл. покр. оболочкой по 0,25 №100	Борщаговский ХФЗ (Украина)	5,97 грн.	0,12 грн.
Аминалон (γ-аминомасляная кислота)	Табл. покр. оболочкой по 0,25 №100	Мосхимфармпрепараты ФГУП им. Семашко (Россия)	10,62 грн.*	0,11 грн.
Аминалон (γ-аминомасляная кислота)	Табл. покр. оболочкой по 0,25 №100	Стимедсорб ОАО (Россия)	9,97 грн.*	0,10 грн.
Аминалон (γ-аминомасляная кислота)	Табл. покр. оболочкой по 0,25 №100	Фармакон ОАО (Россия)	9,93 грн.*	0,10 грн.
Аминалон (γ-аминомасляная кислота)	Табл. покр. оболочкой по 0,25 №100	Органика ОАО (г. Новокузнецк, Россия)	9,50 грн.*	0,10 грн.
Аминалон (γ-аминомасляная кислота)	Табл. покр. оболочкой по 0,25 №100	«Северная звезда» ЗАО (Россия)	8,35 грн.*	0,08 грн.

\* - стоимость препарата пересчитана в соотношении 1 рубль = 0,255 гривны

На основании данных таблицы 3 авторами проведена оценка ценовой стратегии химико-фармацевтического предприятия. Для этого была проанализирована минимальная, средняя и максимальная стоимость «Аминалона» различных фирм-производителей.

Самую низкую цену на рынке имеют препараты производства ОАО «Стимедсорб», ОАО «Фармакон», ОАО «Органика» и ЗАО «Северная звезда» (Россия) – граница колебания составляет 0,10-0,08 грн. за 1 таблетку/капсулу). Средний ценовой промежуток принадлежит таким фирмам-производителям, как ПАО «Фармак» и фармацевтическое производство «Витамины». Самую дорогую продукцию (0,36-0,34 грн. за 1 таблетку/капсулу) предлагает Киевский витаминный завод.

Конечно, кризис экономической системы не мог определенным образом не повлиять на ценовую политику по отношению к «Аминалону». Как показано на рисунке 2, средняя стоимость препарата от различных фирм-производителей за январь 2011 г. – май 2013 г. увеличилась на 6,85%.

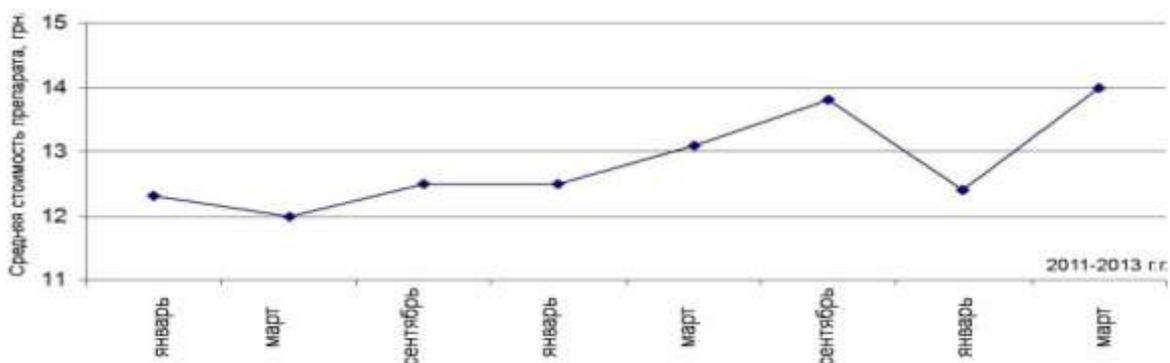


Рисунок 2 - Динамика цен на препарат «Аминалон»

Несмотря на это, анализируемый препарат остается востребованным и доступным для всех слоев населения.

### Выводы

Современный рынок ноотропных ЛС является динамически возрастающим.

Фармацевтический рынок стран СНГ и дальнего зарубежья довольно насыщен препаратами-аналогами  $\gamma$ -аминомасляной кислоты с различными формами выпуска, преимущественно в виде дозированной твердой лекарственной формы.

Особое место принадлежит ЛС «Aminalon-Farmak», который характеризуется широким спектром действия, стойким терапевтическим эффектом, высоким показателем рентабельности, невысокой стоимостью, стойким повышением потребительского спроса, что обеспечивает ему преимущество в конкурентоспособности среди других препаратов данной фармакологической группы. Ценовая конкуренция по-прежнему остается основным фактором в борьбе за потребителя.

Достоинством аминалона является сочетание ноотропного и нейропротекторного действия, что особенно ценно для гериатрической и педиатрической практик. Увеличение частоты вегетососудистой дисфункции и цереброваскулярных заболеваний вызывает потребность в дальнейшей разработке лекарственных препаратов ноотропного действия.

### Библиографический список

1. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов / А.С. Аведисова, Р.В. Ахапкин, В.И. Ахапкина и др. // Рос. психiatr. журн. – 2001. - №1. - С. 46-53.
2. ФС № 42-02753365. Аминалон. - М., 2002. - 7 с.
3. Бурчинский С.Г. Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств. – Киев, 2004. – 21 с.
4. Бурчинский С.Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальности // Рациональная фармакотерапия. – 2007. - №1. – С. 18-21.
5. Варпаховская И. Состояние производства и разработок ноотропных препаратов за рубежом и в России // Ремедиум. – 1997. - №7. - С. 3-8.
6. Громовик Б.П., Терещук С.І., Чухрай І.Л. Організація та економіка фармації // – Підручник для студентів ВНЗ III-IV рівнів акредитації. Вінниця: Нова книга, 2009. С.452 - 484.
7. Копелевич В.М., Сытинский И.А., Гунар В.И. Современный подход к созданию ноотропных средств на основе  $\gamma$ -аминомасляной кислоты // Хим.-фарм. журнал. – 1981. – №5. С. 27-39.
8. Лесиовская Е.Е., Марченко Н.В., Пивоварова А.С. Сравнительная характеристика лекарственных средств, стимулирующих ЦНС. Ноотропные препараты [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [http://www.pharmindex.ru/practic/4\\_psynev.html](http://www.pharmindex.ru/practic/4_psynev.html). - Загл. с экрана.
9. Новый нейротропный препарат аминалон // М.Д. Машковский, М.Г. Плешаков, Р.А. Альтшулер и др. // Хим.-фарм. журнал. – 1974. – №9. – С. 60-62.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. - 14-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 1. – 540 с.
11. Методы исследования и фармакологической коррекции физической работоспособности человека / Под ред. академика РАН И.Б. Ушакова. - М.: Медицина, 2007.
12. Організація фармацевтичного забезпечення населення: навч. посібник для студ-в ВНЗ // Под ред. докт. фарм. наук, проф. А.С. Немченко. – Харків, 2007. – С. 52 - 54.
13. Применение комплексных вазоактивных и ноотропных препаратов для лечения органических психических расстройств у пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // Возрастная нейропсихология и нейропсихиатрия: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием 19 февраля 2007 г. – Киев, 2007. – С. 73-74.

---

14. Штрыголь С.Ю., Картунова Т.В., Штрыголь Д.В. Побочные эффекты ноотропных средств // Провизор. 2003. №11 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.provisor.com.ua>.- Загл. с экрана.

\*\*\*

*Кучмистов Виктор Алексеевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры военной фармации Украинской военно-медицинской академии. Область научных интересов: организация и экономика фармации. E-mail: kuchmistov@mail.ru*

*Кучмистова Елена Феодосьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры военной фармации Украинской военно-медицинской академии. Область научных интересов: маркетинговые исследования, фитохимия. E-mail: Helen.kuchmistoff@mail.ru*

---

УДК 615.15:37

## АДАПТАЦИЯ ВОЕННЫХ ПРОВИЗОРОВ К ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

*Н.И. Хомуцевская, А.Г. Голуб*

Украинская военно-медицинская академия, г. Киев, Украина

Статья посвящена проблемам трудовой адаптации военных провизоров. Рассматриваются возможные подходы к решению проблемы подготовки слушателей к предстоящей самостоятельной деятельности.

**Ключевые слова:** профессиональная адаптация, трудовая адаптация, самостоятельная работа, мотивация.

## ADAPTING OF THE MILITARY PHARMACEUTISTS TO LABOUR ACTIVITY

*N.I. Khomutetskaya, A.G. Golub*

The Ukrainian military-medical academy, Kiev, Ukraine

The article is devoted to problems of the military pharmacists labour adapting. The probable approaches of problem solution of preparation of the students to next independent activity are considered.

**Key words:** professional adaptation, adaptation to work, independent work, motivation.

Задача последипломного образования – формирование образованной, творческой, всесторонне развитой личности. Деловые качества работника обусловлены уровнем его профессиональной компетентности, уровнем творческого и физического развития. Современная экономика требует от специалистов нового качества – повышение профессиональной мобильности, которая должна развиваться на всех уровнях профессиональной и общеобразовательной подготовки. Профессиональная мобильность способствует трудовой адаптации человека, возникающей при переходе от учебы к трудовой деятельности. Успешность адаптации определяет эффективность, качество дальнейшей работы и является ведущим фактором самореализации работника в трудовой сфере, механизмом его трудовой карьеры. Адаптированность человека в конкретной трудовой среде проявляется в его поведении, в показателях трудовой деятельности, эффективности труда, усвоении социальной информации и ее практической реализации, росте всех видов активности, удовлетворении различными сторонами трудовой деятельности и т.д.

Трудовая адаптация имеет сложную структуру и объединяет профессиональную, психофизиологическую, социально-психологическую, социально-организационную и культурно-бытовую адаптации [2,3].

Профессиональная адаптация выражается в определенном уровне овладения профессиональными навыками и умениями, в формировании определенных профессионально необходимых качеств личности, в развитии устойчивого положительного отношения работника к своей профессии.

Психофизиологическая адаптация – это процесс усвоения человеком совокупности условий труда (техника и технология, санитарно-гигиенические нормы).

Социально-психологическая адаптация заключается в освоении человеком социально-психологических особенностей трудовой организации, вхождения в постоянную систему взаимоотношений, положительного взаимодействия с членами организации.

Общественно-организационная адаптация означает усвоение новыми членами коллектива организационной структуры организации, системы управления и обслуживания производственного процесса, режима труда и отдыха и т.д.

Культурно-бытовая адаптация – это участие новых членов коллектива в традиционных для данной организации мероприятиях вне рабочего времени.

На кафедре военной фармации Украинской военно-медицинской академии особое внимание уделяется подготовке слушателей к будущей самостоятельной деятельности. На практических, самостоятельных занятиях широко применяются деловые игры, ситуационные упражнения, где моделируются ситуации, которые могут возникать в будущем при выполнении своих должностных обязанностей на тех должностях, которые они будут занимать. Особое внимание уделяется самостоятельной работе слушателей, как одному из основных видов подготовки слушателей к самостоятельному обучению и практической деятельности, формированию самостоятельности как способности личности организовать и реализовать свою деятельность без посторонней помощи и руководства.

Для активизации самостоятельной работы слушателя особое значение имеет мотивация. С усилением мотивации повышается творческая активность, интеллектуальные возможности, меняется к лучшему познавательная деятельность [1]. Мотивация влияет не только на поведение человека, но является совокупностью факторов, которые стимулируют деятельность личности, объединяют ее внутренние свойства и возможности. Мотивационные механизмы являются системой взаимодействующих факторов, средств, отношений, связей. От положительной мотивации к обучению зависит успешное овладение знаниями, умениями и навыками. Причем исследования педагогов и психологов свидетельствуют о том, что высокая позитивная мотивация может сыграть роль компенсирующего фактора в случае недостаточно высоких способностей, однако в обратном направлении этот фактор не работает – никакой высокий уровень способностей не может компенсировать отсутствие учебного мотива или низкую его выраженность, не может привести к значительным успехам в учебе.

Мотив является синтезом и совокупностью различных побуждений, которые способствуют процессу повышения квалификации, компетенции. Поэтому важен анализ проблем внутреннего и внешнего побуждения, вознаграждения, ожидания, компенсации, наказания, оценки, признания, знание моделей социальной, учебной, трудовой, побудительной мотивации, изучение психологических особенностей слушателей, влияющих на достижение успеха, на его ценностные ориентации: направленность на себя, на процесс, на дело, на результат деятельности и т.п.

Профессиональная квалификация и компетентность специалиста зависит не только от его знаний, но и практического опыта. Поэтому особое внимание при подготовке военных провизоров уделяется практической подготовке (фармацевтическая и военно-фармацевтическая практики), которые занимают 25% от общего объема учебного времени. На практике слушатели углубляют и закрепляют знания и умения, которые были получены во время обучения на кафедре, получают специальные навыки работы на военно-фармацевтических должностях, опыт организации медицинского снабжения военных подразделений. Для профессиональной адаптации военным провизорам, как и другим специалистам,

необходимо иметь: высокий уровень профессиональной грамотности, способность разобраться в ситуации, сформулировать проблему, разработать альтернативные варианты ее решения и реализовать выбранный вариант, технические и функциональные навыки, компетентность в производстве, менеджменте, маркетинге, экономическом анализе, умение работать в коллективе, способность нести ответственность, постоянно учиться и приспосабливаться к изменениям.

Распределение выпускников кафедры военной фармации осуществляется на руководящие должности в военные аптеки, медицинские склады, военно-медицинские лечебные учреждения и т.д. Поэтому выпускник должен обладать не только определенными профессиональными качествами, но и управленческими навыками, такими, как:

- адаптационная мобильность (склонность к творческим формам деятельности, непрерывность углубления и обновления знаний, инициативность, стремление учить других, желание качественных изменений в организации, стремление нововведений, деловитость и т.д.);

- контактность (общительность, интерес к людям, высокий уровень понимания в сфере межличностных отношений, способность привлекать людей, слушать, понимать и убеждать людей, умение посмотреть на конфликтную ситуацию глазами собеседника);

- стрессоустойчивость (интеллектуальная и эмоциональная защищенность в проблемных ситуациях, самообладание и трезвость мышления в принятии коллективных решений, объективность, владение навыками саморегуляции состояния);

- доминантность (энергичность, честолюбие, способность к самоутверждению, уверенность в себе, стремление к личной независимости, лидерству, высокий уровень самооценки и притязаний, смелость, волевой характер). Поэтому профессиональная подготовка такого специалиста должна быть направлена на формирование базовых управленческих навыков:

- коммуникативные навыки (приобретение навыков управленческого общения, управления персоналом, коммуникативных взаимодействий, проведения деловых переговоров, пользования оргтехникой и т.д.);

- адаптационно-мобилизирующие навыки (приобретение интеллектуальных навыков (анализа, синтеза), навыков самоконтроля и самовоспитания, творческой деятельности и т.д.);

- коммерчески доминантные навыки (навыки предпринимательского мышления, предпринимательской деятельности, трудовые навыки, навыки практического руководства подразделением, навыки оценки положения и самооценки).

Сегодня в профессиональной компетенции руководителей любого уровня предъявляются следующие требования: знание и понимание природы управленческого труда и процессов управления, знание должностных и функциональных обязанностей руководителей, владение средствами достижения цели и повышения эффективности работы подразделения или организации, умение использовать современную информационную технологию и средства коммуникации, необходимые в управленческом процессе; владение мастерством управления человеческими ресурсами; владение мастерством налаживать внешние связи, способность к самооценке, умение делать правильные выводы и непрерывное повышение квалификации с обновлением своих знаний и умений.

Таким образом, в современных условиях высшая школа должна воспитывать и вести подготовку специалистов нового типа, которые сочетают высокий уровень профессиональной подготовки со значительным личностным потенциалом, способного сочетать специальные знания и профессиональные навыки с

---

организаторской работой с людьми, способных быть лидером в любых условиях, прогнозировать будущее, реализовывать поставленные задачи. Кроме того, особое внимание в профессиональном обучении необходимо уделять формированию психологической готовности к трудовой деятельности специалистов, что является условием успешной профессиональной адаптации человека.

### **Библиографический список**

1. Волкова Н. Проблема підготовки майбутніх економістів до управлінської діяльності // Неперервна професійна освіта: теорія і практика. – 2002. – Вип. I (5). – С. 93-101.
2. Романова С. Трудова адаптація особистості в теорії і практиці зарубіжної професійної освіти та соціології праці // Неперервна професійна освіта: теорія і практика. – 2001. – Вип. 3. – С. 149-156.
3. Хомутецька Н.І., Голуб А.Г. Роль мотивації у післядипломному навчанні // Зб. праць УВМА “Пробл. військ. охорони здоров’я”. Киев, 2003. Вип.13. С.70-75.

\*\*\*

*Хомутецкая Наталья Игоревна – кандидат технических наук, доцент. E-mail: hot-rufina@yandex.ru*

*Голуб Андрей Григорьевич – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник*

УДК 615.322.015.4:582.677.2[581.45]

**СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ ЛИСТЬЕВ И ПЛОДОВ LAURUS NOBILIS L.  
(ЛАВРА БЛАГОРОДНОГО)**

*Д.А. Коновалов<sup>1</sup>, Н.М. Насухова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

<sup>2</sup>Дагестанский государственный университет, г. Махачкала

Лавр благородный (*Laurus nobilis* L.) распространен в Средиземноморском регионе, Европе и Америке. Широко культивируется также в странах Аравийского полуострова и Северной Африки.

В качестве основных действующих веществ в растении описаны: компоненты эфирного масла, сесквитерпеновые лактоны, алкалоиды и фенольные соединения (флавоноиды, фенольные кислоты и лигнаны).

В растении обнаружены более 30 сесквитерпеновых лактонов. Структурные типы этих соединений включают эвдесманолиты, гермакранолиты, гваянолиты.

Сесквитерпеновые лактоны, выделенные из листьев и плодов *Laurus nobilis*, обладают антибактериальной, противогрибковой, антидиабетической, противовоспалительной, гепатозащитной, нейрозащитной и цитотоксической активностью. Они ингибируют поглощение спирта, повышают активность печеночной глутатион-S-трансферазы. Большинство этих видов активности у сесквитерпеновых лактонов лавра обусловлены присутствием в их структуре  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактонной части.

Таким образом, содержащиеся сесквитерпеновые лактоны листья и плоды *Laurus nobilis* могли бы быть важным источником сырья для создания новых лекарственных средств.

**Ключевые слова:** сесквитерпеновые лактоны, лавр благородный, костунолит.

**SESQUITERPENE LACTONES OF LEAVES AND FRUITS OF LAURUS NOBILIS L.**

*D.A. Konovalov<sup>1</sup>, N.M. Nasuhova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of the SGEI HPT VolgSMU of Minzdrav of Russia, Pyatigorsk

<sup>2</sup>Dagestan state university, Makhachkala

Bay laurel (*Laurus nobilis* L.) is common in the Mediterranean region, Europe and America. Widely cultivated in the countries of the Arabian Peninsula and North Africa. As the basic active substances in plants: essential oil components, sesquiterpene lactones, alkaloids, and phenolic compounds (flavonoids, phenolic acids and lignans) are described.

In the plant more than 30 sesquiterpene lactones are found. Structural types of these compounds include eudesmanolides, germacranolides, guaianolides.

Sesquiterpene lactones isolated from the leaves and fruits of *Laurus nobilis*, possess antibacterial, antifungal, anti-diabetic, anti-inflammatory, hepatoprotective, neuroprotective and cytotoxic activity. They inhibit the absorption of alcohol increases the activity of hepatic glutathione-S-transferase. Most of these types of activity of sesquiterpene lactones from laurel due to the presence within their structure of  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone part.

Thus, sesquiterpene lactones-containing leaves and fruits *Laurus nobilis* could have been an important source of raw materials for the creation of new medicines.

**Key words:** sesquiterpene lactones, *Laurus nobilis* L., costunolide.

*Laurus nobilis* L. (лавр благородный, сем. Lauraceae) – вечнозеленый кустарник или дерево высотой 15-20 м., широко распространен в Средиземноморском регионе и Европе [9]. Его листья являются одними из самых популярных кулинарных специй во многих странах мира.

Растение сейчас встречается в качестве дикорастущего в Европе и Америке. Оно культивируется в крупном масштабе в Европе, Америке, в странах Аравийского полуострова и Северной Африки (от Ливии до Марокко).

Отвар или чай из лавровых листьев традиционно используются в народной медицине при астме, болезнях сердца, нарушении пищеварения, диарее, мигрени, дисменорее и ревматических болях [6,9].

Химический состав лавровых листьев широко изучен. Были идентифицированы моно- и сесквитерпены эфирного масла, сесквитерпеновые лактоны, алкалоиды апорфинового типа, флавоноидные гликозиды, антоцианины, фенольные кислоты и лигнаны [14,16]. Различные сесквитерпеновые лактоны обсуждались в качестве хемотаксономических маркеров [10,16,19]. Сесквитерпеновые лактоны, выделенные из листьев и плодов *Laurus nobilis*, представлены в таблице 1.

Сесквитерпеновые лактоны, выделенные из *Laurus nobilis*, обладают разными фармакологическими активностями: антибактериальной, противогрибковой [6], антидиабетической, противовоспалительной (ингибируют производство NO), гепатопротективной [11], нейропротективной [15], ингибируют поглощение спирта, повышают активность печеночной глутатион-S-трансферазы, цитотоксичны и индуцируют апоптоз [5].

El-Ferally и сотрудники выделили из листьев *Laurus nobilis* пять сесквитерпеновых лактонов: костунолид, артеморин, верлоторин, сантамарин и рейнозин [4].

Hibasami и др. [8] показали, что сесквитерпеновые лактоны костунолид и залузанин D ответственны за наблюдаемую в эксперименте противоопухолевую активность. Они показывают сильное рост-ингибирующее влияние в отношении клеток миелоидного лейкоза (HL-60) человека и вызывают апоптоз. Известно, что  $\alpha$ -метил- $\gamma$ -бутиролактонная часть сесквитерпеновых лактонов важна для проявления цитотоксической (противоопухолевой) активности.

Однако, Matsuda и др. обнаружили, что костунолид, имеющий эту часть, также проявлял гастропротективное действие [13].

Yoshikawa и др. показали, что  $\alpha$ -метил- $\gamma$ -бутиролактонная часть выделенных из листьев *L. nobilis* сесквитерпеновых лактонов необходима для ингибирования повышения этанола крови [20]. Uchiyama N. с соавторами установил, что несколько сесквитерпеновых лактонов из этого растения проявляют трипаноцидную активность благодаря образованию ковалентной связи между их  $\alpha,\beta$ -ненасыщенной  $\gamma$ -лактонной частью и нуклеофилами [18].

Хроматографическое разделение активных извлечений из листьев *Laurus nobilis* привело к выделению известных сесквитерпеновых лактонов: дегидрокостус лактона, артеморина, костунолида и двух новых – 5 $\alpha$ ,9-диметил-3-метил-3,3 $\alpha$ ,4,5,5 $\alpha$ ,6,7,8-октагидро-1-оксациклопента[с]азулен-2-она и 3 $\beta$ -хлородегидрокостус лактона [2].

Новый лактон лауроксепин был получен A.Varla и др. (2007) из метанольного извлечения плодов лавра благодаря управляемому биопробой процессу фракционирования [1]. Эти авторы также выделили костунолид, газаниолид, сантамарин, рейнозин, 11,13-дегидросантонин и спирафолид. A.Varla и др. обнаружили кроме известных сесквитерпеноидов, спирафолид-лактон с редкой структурой, включающей оксепиновое кольцо. Соединение показало самую высокую овариальную

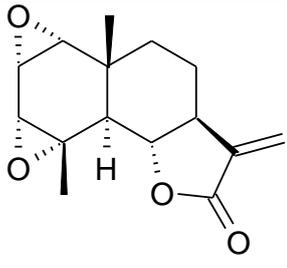
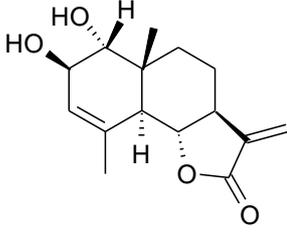
цитотоксическую активность. Эта активность была выше, чем у газанолида и костунолида [1]. Спирафолид может ингибировать дофамин-индуцированное производство реакционно-активных форм кислорода и апоптоз в нейронных клетках SH-SY5Y [7].

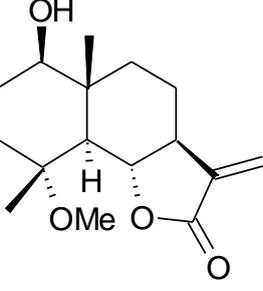
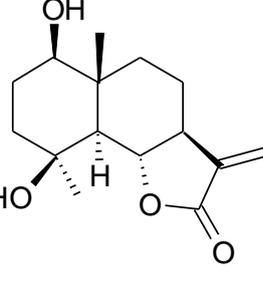
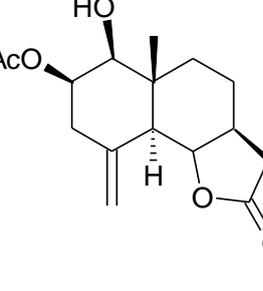
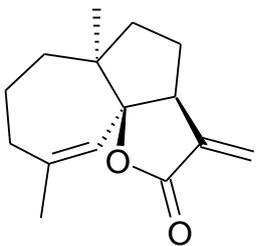
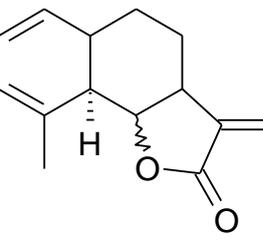
Костунолид и дегидрокостус лактон показали противотуберкулезную активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv с минимальными ингибирующими концентрациями 6,25 и 12,5 мг/л, соответственно. Противотуберкулезная активность в отношении лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M. tuberculosis* их смеси была выше, чем для чистых лактонов [12].

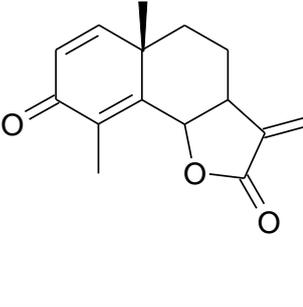
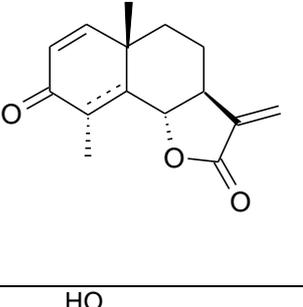
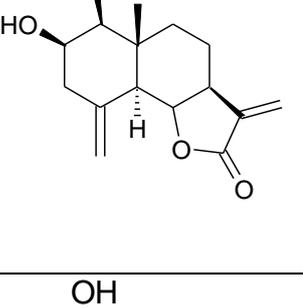
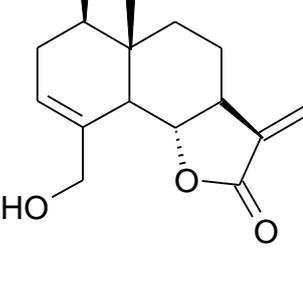
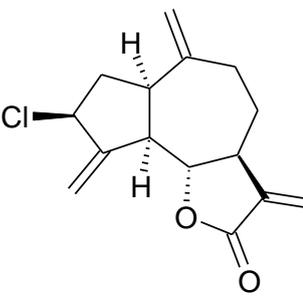
10 сесквитерпеновых лактонов: рейнозин, гидропероксид-магнолиалида, 1 $\beta$ ,2 $\beta$ -дигидрокси-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,7 $\alpha$ H-эвдесма-4(15),11(13)-диен-12,6-олид, сантамарин, магнолиалид, 3 $\alpha$ -пероксиармефолин, 13-дегидросантонин, тубиферин, ангидропероксикустунолид, люцентолид были выделены E. Julianti и др. из листьев *L. nobilis*. Эти соединения показали различные уровни цитотоксичности по отношению к лейкоцитным клеткам K562 [9].

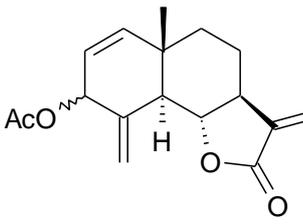
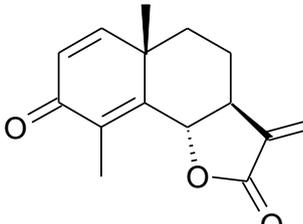
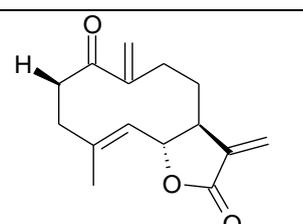
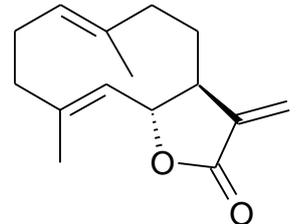
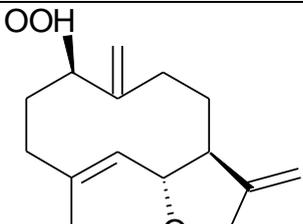
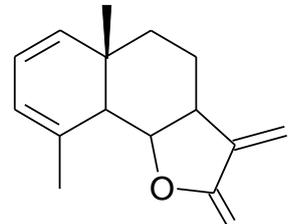
Таким образом, содержащиеся сесквитерпеновые лактоны листья и плоды *Laurus nobilis* могли бы быть важным источником сырья для создания новых лекарственных средств.

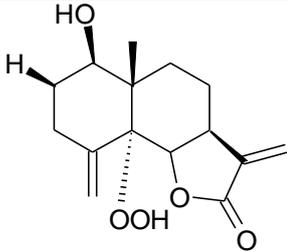
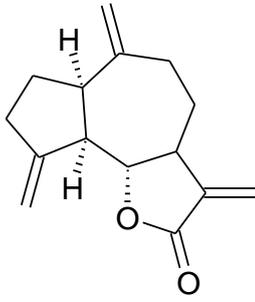
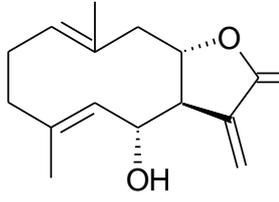
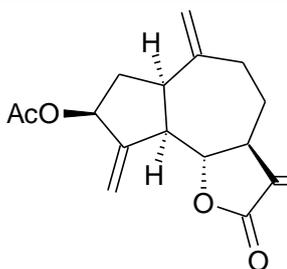
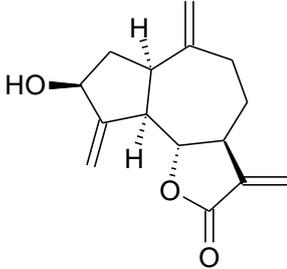
Таблица 1 - Сесквитерпеновые лактоны *Laurus nobilis*

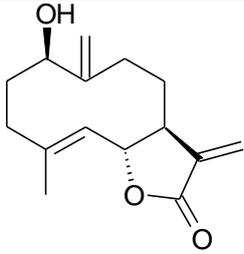
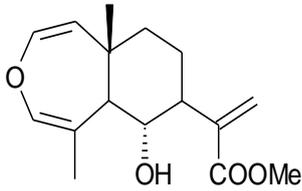
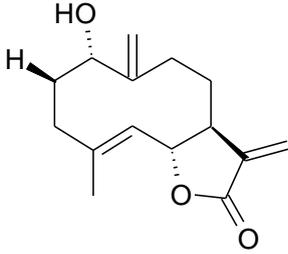
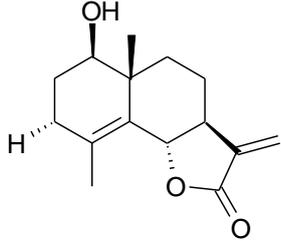
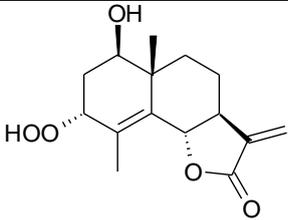
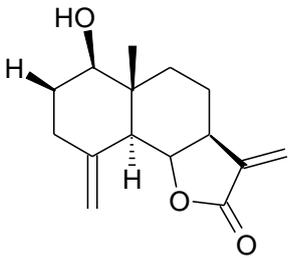
№	Название (синоним)	Структура	Часть растения, орган	Содержание, %	Источник
1.	(3 $\alpha$ S,5 $\alpha$ R,6R,7R,8R,9S,9 $\alpha$ S,9 $\beta$ S)-6,7,8,9-диэпокси-5 $\alpha$ ,9-диметил-3-метилен-5,3 $\alpha$ ,4,5,6,7,8,9 $\alpha$ ,9 $\beta$ -октагидробензо [γ] [1] бензофуран-2-он		лист	-	[9]
2.	(3 $\alpha$ S,5 $\alpha$ R,6R,7R,9 $\alpha$ S,9 $\beta$ S)-6,7-дигидрокси-5 $\alpha$ ,9-диметил-3-метилен-4,5,6,7,9 $\alpha$ ,9 $\beta$ -гексагидро-3 $\alpha$ H-бензо[γ] [1] бензофуран -2-он				

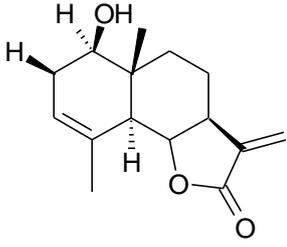
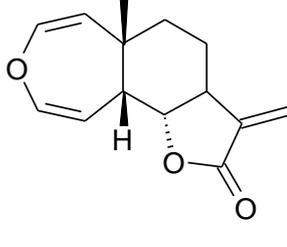
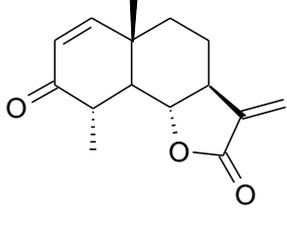
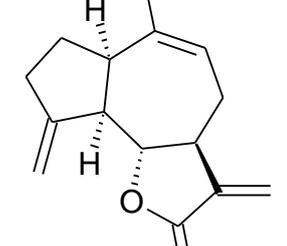
3.	(3 $\alpha$ S,5 $\alpha$ R,6R,9R,9 $\alpha$ S,9 $\beta$ S)-6-гидрокси-9-метокси-5 $\alpha$ ,9-диметил-3-метилен-3 $\alpha$ ,4,5,6,7,8,9 $\alpha$ ,9 $\beta$ -октагидробензо[ $\gamma$ ][1]бензофуран-2-он				
4.	(3 $\alpha$ S,5 $\alpha$ R,6R,9S,9 $\alpha$ S,9 $\beta$ S)-6,9-дигидрокси-5 $\alpha$ ,9-диметил-3-метилен-6,3 $\alpha$ ,4,5,6,7,8,9 $\alpha$ ,9 $\beta$ -октагидробензо[ $\gamma$ ][1]бензофуран-2-он				
5.	(3 $\alpha$ S,5 $\alpha$ R,6S,7R,9 $\alpha$ R,9 $\beta$ S)-6-Гидрокси-7-ацетокси-5 $\alpha$ -метил-3,9-метилен-3 $\alpha$ ,4,5,6,7,8,9 $\alpha$ ,9 $\beta$ -октагидробензо[ $\gamma$ ][1]бензофуран-2-он				
6.	5 $\alpha$ ,9-диметил-3-метилен-3,3 $\alpha$ ,4,5,5 $\alpha$ ,6,7,8-октагидро-1-оксациклопента[с]азулен-2-он		лист	0,00137	[2]
7.	10-эпигазаниолид		лист	-	[5]

8.	11,13-дегидросантонин		плод	0,0033	[1]
9.	13-дегидросантонин		лист	-	[9]
10.	1 $\beta$ ,2 $\beta$ -гидрокси- 5 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,7 $\alpha$ H-эвдесма- 4(15),11(13)-диен-12,6- олид		лист	-	[9]
11.	1 $\beta$ ,15-дигидрокси- 5 $\alpha$ H,7 $\alpha$ H-эвдесма- 3,11(13)-диен-12,6 $\alpha$ -олид		лист	0,27	[3]
12.	3 $\beta$ -хлородегидрокостус лактон		лист	0,0013	[2]

13.	3 $\alpha$ -ацетоксиэвдесма-1,4(15),11(13)-триен-12,6 $\alpha$ -олид		лист	0,004	[20]
14.	3-оксоэвдесма-1,4,11(13)-триен-12,6 $\alpha$ -олид		лист	0,009	[20]
15.	Ангидропероксикостунолид		лист	-	[9]
16.	Артеморин		лист	0,0069	[2]
				0,5	[4]
17.	Верлоторин		лист	0,14	[4]
18.	Газаниолид		плод	0,013	[1]
			лист	-	[5]

19.	Гидропероксид магнолиалид		лист	-	[9]
20.	Дегидрокостус лактон		лист	0,001075	[17]
				0,00697	[2]
				0,008	[20]
21.	Деацетиллауренобиолит		лист	сл.	[4]
				0,08	[6]
22.	Залузанин D		лист	0,0012875	[17]
				0,006	[20]
23.	Залузанин C		лист	0,0039625	[17]
24.	Костунолит		лист	0,29	[3]
				1,8	[4]

				0,18	[20]
				-	[5]
				0,0038	[3]
				0,0010125	[17]
			плод	0,03	[1]
25.	Лауроксепин		плод	0,003	[1]
26.	Люцентолид		лист	-	[9]
27.	Магнолиалид		лист	-	[9]
28.	3α-Пероксиармефолин		лист	-	[9]
29.	Рейнозин		лист	0,62	[3]
				0,25	[4]
				-	[9]
				0,018	[20]
				-	[5]
				0,0006375	[17]

			плод	0,0038	[1]
30.	Сантамарин		лист	0,25	[3]
				0,15	[4]
				-	[9]
				0,041	[20]
			плод	0,0028	[5]
31.	Спиратолид		лист	-	[5]
			плод	0,0028	[1]
32.	Тубиферин		лист		[9]
33.	Эремантин		лист	0,0005125	[17]

\* Примечание: знак «-» означает отсутствие данных

**Библиографический список**

1. Barla A., Topcu G., Oksuz S. et al. Identification of cytotoxic sesquiterpenes from *Laurus nobilis* L. // *Food Chemistry*. 2007. Vol.104. P. 1478–1484.
2. Dall'Acqua St., Viola G., Giorgetti M. et al. Innocenti G. Two New Sesquiterpene Lactones from the Leaves of *Laurus nobilis* // *Chem. Pharm. Bull.* 2006. Vol.54, Is.8. P. 1187-1189.
3. De Marino S., Borbone N., Zollo F. et al. New Sesquiterpene Lactones from *Laurus nobilis* Leaves as Inhibitors of Nitric Oxide Production // *Planta med.* 2005. Vol. 71. P. 706-710.
4. El-Ferally F.S., Benigni D.A. Sesquiterpene lactones of *Laurus nobilis* leaves // *Journal of natural products*. 1980. Vol. 43, Is. 4. P. 527-531.
5. Fang F., Sang Sh., Chen K.Y. et al. Isolation and identification of cytotoxic compounds from Bay leaf (*Laurus nobilis*) // *Food Chemistry*. 2005. Vol.93. P. 497-501.
6. Fukuyama N., Ino Ch., Suzuki Y. et al. Antimicrobial sesquiterpenoids from *Laurus nobilis* L. // *Natural Product Research*. 2011. Vol. 25, N 14. P. 1295-1303.
7. Ham A., Kim B., Koo Uk. et al. Spirafolide from Bay Leaf (*Laurus nobilis*) Prevents Dopamine-induced Apoptosis by Decreasing Reactive Oxygen Species Production in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells // *Arch. Pharm. Res.* 2010. Vol. 33, N 12. P. 1953-1958.
8. Hibasami H., Yamada Y., Moteki H. et al. Sesquiterpenes (costunolide and zaluzanin D) isolated from laurel (*Laurus nobilis* L.) induce cell death and morphological change indicative of apoptotic chromatin condensation in leukemia HL-60 cells // *International Journal of Molecular Medicine*. 2003. Vol. 12. P. 147-151.
9. Julianti E., Jang K. H., Lee S. et al. Sesquiterpenes from the leaves of *Laurus nobilis* L. // *Phytochemistry*. 2012. Vol. 80. P.70-76.
10. Konovalova D.S., Konovalov D.A. Sesquiterpene lactones of feverfew as biologically active substances // *Human Ecology*. 2008. № 3. P. 3-7.
11. Lim S., Lee S.-J., Nam K.-W. et al. Hepatoprotective effects of reynosin against thioacetamide-induced apoptosis in primary hepatocytes and mouse liver // *Arch. Pharm. Res.* 2013. Vol.36, Is. 4. P. 485-494.
12. Luna-Herrera J., Costa M.C., Gonzalez H.G. et al. Synergistic antimycobacterial activities of sesquiterpene lactones from *Laurus* spp. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007. Vol. 59, Is. 3. P. 548-552.
13. Matsuda H., Shimoda H., Ninomiya K. et al. Inhibitory mechanism of costunolide, a sesquiterpene lactone isolated from *Laurus nobilis*, on blood-ethanol elevation in rats: involvement of inhibition of gastric emptying and increase in gastric juice secretion // *Alcohol and Alcoholism*. – 2002. – Vol. 37. – P. 121-127.
14. Pacifico S., Gallicchio M., Lorenz P. et al. Apolar *Laurus nobilis* leaf extracts induce cytotoxicity and apoptosis towards three nervous system cell lines // *Food and Chemical Toxicology*. 2013. Vol.62. P. 628–637.
15. Patrakar R., Mansuriya M., Patil P. Phytochemical and Pharmacological Review on *Laurus Nobilis* // *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*. 2012. Vol. 1, Is. 2. P. 595-602.
16. Roshchina V.V., Melnikova E.V., Gordon R.Y. et al. A study of the radioprotective activity of proazulenes using a chemosensory model of *Hippeastrum hybridum* pollen // *Doklady Biophysics*. 1998. Vol. 358. P. 20-23.
17. Tanaka R., Sakano Y., Shimizu K. et al. Constituents of *Laurus nobilis* L. inhibit recombinant human lanosterol synthase // *J. Nat. Med.* 2006. Vol. 60. P. 78-81.
18. Uchiyama N., Matsunaga K., Kiuchi F. et al. Trypanocidal terpenoids from *Laurus nobilis* L. // *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 2002. Vol. 50. P. 1514-1516.
19. Ustiuzhanin A.A., Konovalov D.A., Shreter A.I. et al. Content of chamazulenes in *Achillea millefolium* L s.l. from European part of USSR // *Rastit. Resur.* 1987. Vol. 23, Is. 3. P. 424-

429.

20. Yoshikawa M., Shimoda H., Uemura T. et al. Alcohol absorption inhibitors from bay leaf (*Laurus nobilis*): structure-requirements of sesquiterpenes for the activity // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2000. Vol. 8. P. 2071–2077.

\*\*\*

*Коновалов Дмитрий Алексеевич – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармакогнозии, профессор Пятигорского медико-фармацевтического института–филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов – фитохимия, химия природных соединений, хемотаксономия. E-mail: konovalov\_da@pochta.ru*

*Насухова Наида Махмудовна – аспирант Дагестанского государственного университета, кафедра фармакогнозии.*

УДК 615.322:547.314.2:582.998.1

## ПОЛИАЦЕТИЛЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ У ВИДОВ РОДА *VIDENS*

Д.А. Коновалов<sup>1</sup>, А.М. Насухова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России

<sup>2</sup>Дагестанский государственный университет, г. Махачкала

В роде *Bidens*, так же как в семействе *Asteraceae* в целом, разными исследователями были описаны полиацетилены, сесквитерпеновые лактоны и флавоноиды. Интерес к этим классам веществ также был вызван их противопаразитарными, противогрибковыми, антиокислительными, цитотоксическими и другими свойствами.

В пределах семейства *Asteraceae* полиацетилены широко распространены в трибе *Heliantheae* и роде *Bidens*. Они способны накапливаться во всех частях растений этого рода, хотя чаще всего обнаруживаются в корнях.

В видах рода *Bidens* самыми широко распространенными являются C<sub>17</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>13</sub>-полиацетилены, а также ароматические производные и тиофены.

Другая группа полиацетиленов, обнаруженная в видах рода – полиацетиленовые глюкозиды. Согласно большинству исследователей этой группы полиинов, гликозидирование – способ облегчить транспортировку типично липофильных соединений. Большинство из этих полиацетиленов обнаруживается у видов рода *Bidens*.

**Ключевые слова:** полиацетилены, *Bidens*, *Asteraceae*, хемотаксономические маркеры

## POLYACETYLENE COMPOUNDS IN SPECIES OF GENUS *BIDENS*

D.A. Konovalov<sup>1</sup>, A.M. Nasukhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of the SGEI HPT VolgSMU of Minzdrav of Russia, Pyatigorsk

<sup>2</sup>Dagestan state university, Makhachkala

In genus *Bidens*, as well as in family *Asteraceae* as a whole, different researchers had described polyacetylenes, sesquiterpene lactones and flavonoids. Interest to these classes of substances also has been caused by their antiparasitic, antifungal, antioxidant, cytotoxic and other properties.

Within family *Asteraceae* polyacetylenes are widespread in tribe *Heliantheae* and genus *Bidens*. They are capable to be accumulated in all parts of plants of this genus though they have been most often found out in roots.

In species of genus *Bidens* the most widespread are C<sub>17</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>13</sub>-polyacetylenes, and also aromatic derivatives and thiophenes.

Other group of the polyacetylenes found out in species of the genus – polyacetylene glucosides. According to the majority of researchers of this group of polyacetylenes, the glycosidation is a way facilitating of transportation of typically lipophilic compounds. The majority of these polyacetylenes is revealed in species of genus *Bidens*.

**Key words:** polyacetylenes, *Bidens*, *Asteraceae*, chemotaxonomic markers

Род *Bidens* L. включает приблизительно 240 видов, многие из которых являются космополитами. Некоторые из этих видов были исследованы химически [14]. Как хемотаксономические маркеры в роде *Bidens*, так же как в семействе *Asteraceae* в целом, разными исследователями были описаны полиацетилены, сесквитерпеновые лактоны и флавоноиды [2,14]. Интерес к этому классу веществ также был вызван их противопаразитарными, противогрибковыми, антиокислительными, цитотоксическими и другими свойствами [24,25].

В пределах семейства *Asteraceae* полиацетилены широко распространены в трибе *Heliantheae* и роде *Bidens* [2,14]. Они способны накапливаться во всех частях растений этого рода, хотя были чаще всего обнаружены в корнях.

В видах рода *Bidens* самыми широко распространенными являются  $C_{17}$ -,  $C_{14}$ -,  $C_{13}$ -полиацетилены, а также ароматические производные и тиофены.

$C_{13}$ -полиацетилены являются наиболее разнообразными в видах череды. Ен-тетраинен (34), его окисленные производные: спирт, ацетил, альдегид (36, 37, 39),  $C_{13}$ -фенилацетилены (74-80) и  $C_{13}$ -ацетилены с ен-триин-диеновым хромофором (28) являются типичными компонентами в пределах рода *Bidens* [4,14].

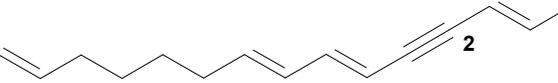
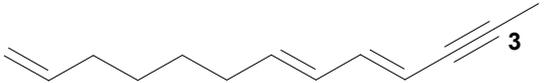
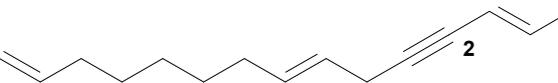
Наиболее известный полиацетилен этой группы – 1-фенилгепта-1,3,5-триин (78). Этот  $C_{13}$ -фенилацетилен обнаружен в листьях, стеблях и корнях нескольких видов [2,14]. Вещество проявляет целый спектр фармакологических активностей. Одно из его самых интересных свойств – цитотоксичность в присутствии ультрафиолетового света [17].

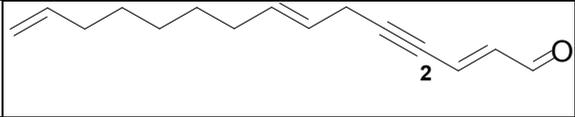
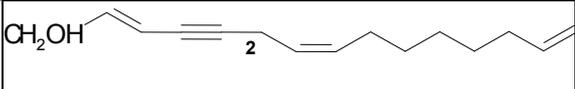
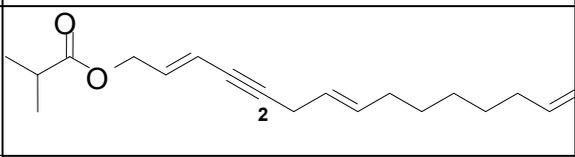
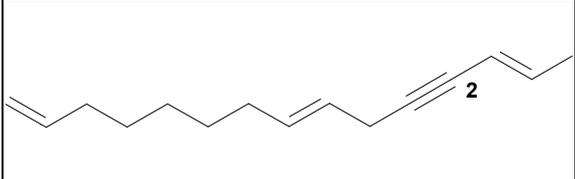
Обнаружение  $C_{17}$ -ацетиленов (2, 3, 7-9),  $C_{13}$ -фенилтиофенов (82-85) и  $C_{14}$ -тетрагидропиранола (14) в Гавайских видах *Bidens* интересно, поскольку они не были найдены в видах *Bidens* из других областей мира (таблица 1). Гавайские *Bidens* эволюционировали в многочисленные таксоны из отдельных анцестральных видов, и показывают большую морфологическую и экологическую вариацию, чем виды рода, найденные в других местах [22]. Это может объяснить различие в содержании и химии полиацетиленов между Гавайскими и другими представителями рода *Bidens*. Для этих видов некоторые исследователи определяют несоответствие результатов эволюции морфологических и биохимических особенностей.

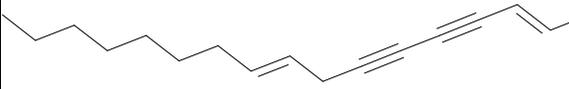
Другая группа полиацетиленов, обнаруженная в видах рода, - полиацетиленовые глюкозиды, в которых сахарная часть (глюкоза или рамноза) связана с полиацетиленом через *O*-гликозидную связь. Пока они обнаружены только в двух семействах *Asteraceae* и *Campanulaceae*. Согласно большинству исследователей этой группы полиинов, гликозицирование – способ облегчить транспортировку типично липофильных соединений [22]. Большинство этих полиацетиленов показано в видах рода *Bidens*.

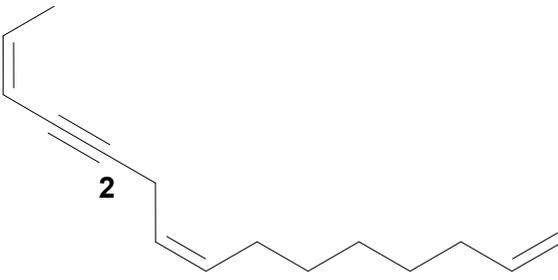
$C_{13}$ -ацетиленовые фенилтиофены обнаружены в Гавайских представителях и в некоторых других видах рода [14].

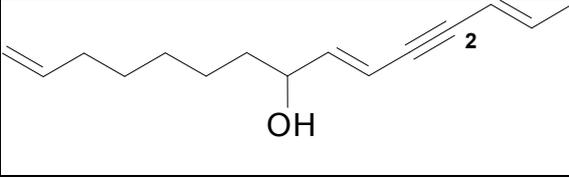
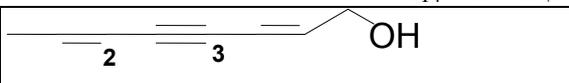
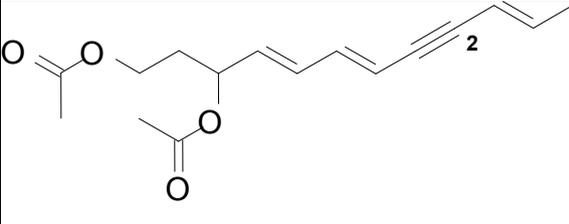
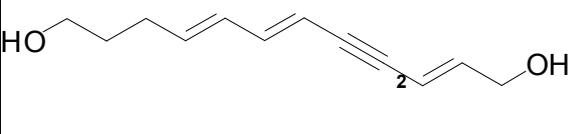
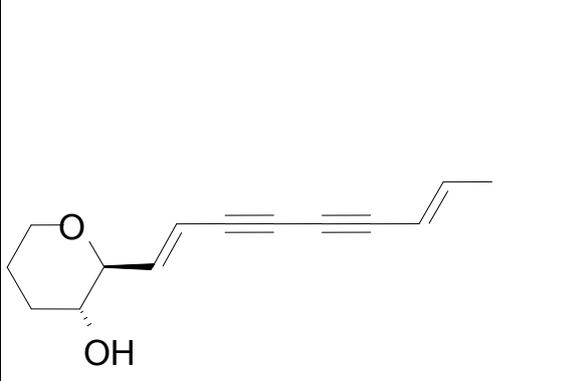
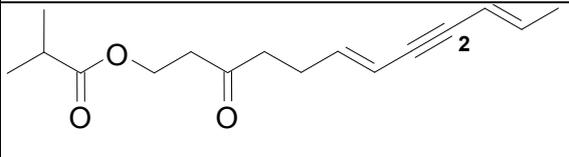
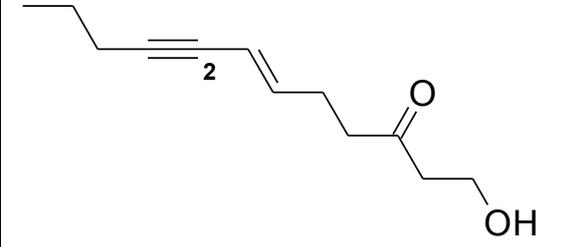
Таблица 1 - Полиацетиленовые соединения, идентифицированные у видов рода *Bidens*

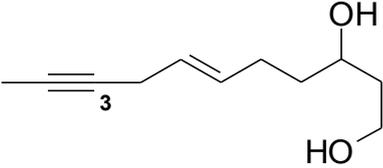
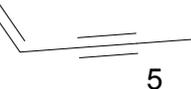
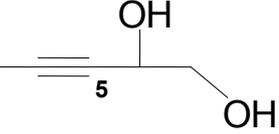
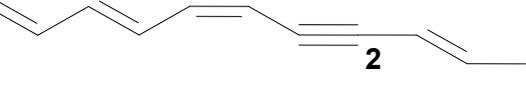
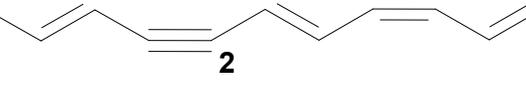
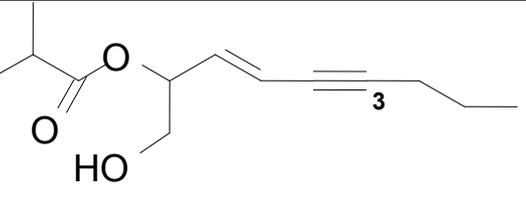
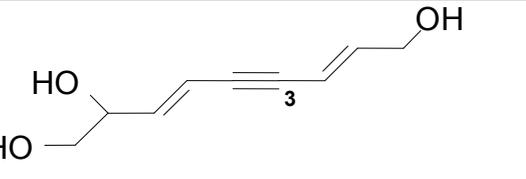
N	Структура	Названия видов	Часть расте- ний, орган	Страна	Ссылка
<b>C<sub>17</sub>-полиацетилены</b>					
1		<i>B. pilosa</i> L.	–	Китай	[24]
		<i>B. cosmoides</i> (Gray) Sherff, <i>B. marocarpa</i> (Gray) Sherff, <i>B. menziesii</i> (Gray) Sherff subsp. <i>menziesii</i> ,	корень	Гавайи	[22]
		<i>B. campylotheca</i> Schz. Bip. subsp. <i>campylotheca</i> , <i>B. campylotheca</i> subsp. <i>pentamera</i> (Sherff) Ganders et Nagat, <i>B. conjuncta</i> Sherff, <i>B. marocarpa</i> (Gray) Sherff, <i>B. menziesii</i> (Gray) Sherff subsp. <i>menziesii</i> , <i>B. torta</i> Sherff, <i>B. valida</i> Sherff	лист	Гавайи	[22]
2		<i>B. torta</i> Sherff	лист	Гавайи	[22]
3		<i>B. asymmetrica</i> (Levl.) Sherff, <i>B. campylotheca</i> Schz. Bip. subsp. <i>campylotheca</i> , <i>B. campylotheca</i> subsp. <i>pentamera</i> (Sherff) Ganders et Nagata, <i>B. marocarpa</i> (Gray) Sherff, <i>B. menziesii</i> (Gray) Sherff subsp. <i>menziesii</i> ,	корень	Гавайи	[22]

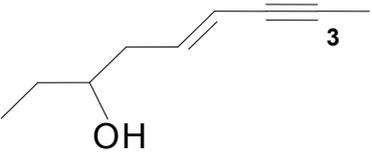
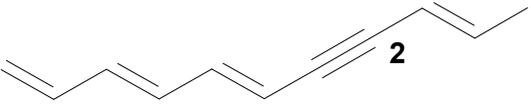
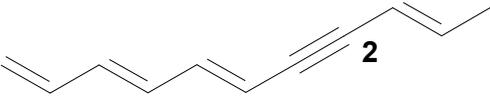
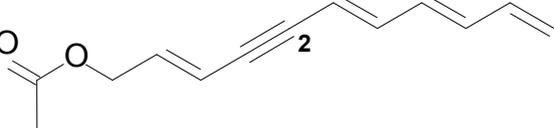
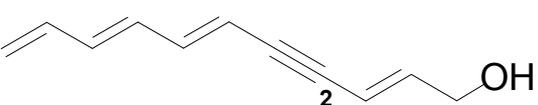
		<p><i>B. cervicata</i> Sherff,  <i>B. conjuncta</i> Sherff,  <i>B. cosmoides</i> (Gray) Sherff,  <i>B. forbesii</i> Sherff subsp. <i>forbesii</i>,  <i>B. forbesii</i> subsp. <i>kahiliensis</i> Ganders et Nagata,  <i>B. hawaiiensis</i> A. Gray,  <i>B. mauiensis</i> (Gray) Sherff,  <i>B. menziesii</i> subsp. <i>filiformis</i> (Sherff) Ganders et Nagata,  <i>B. micrantha</i> subsp. <i>ctenophylla</i> (Sherff) Nagata et Ganders,  <i>B. populifolia</i> Sherff, <i>B. torta</i> Sherff</p>			
		<p><i>B. campylotheca</i> Schz. Bip. subsp. <i>campylotheca</i>,  <i>B. campylotheca</i> subsp. <i>pentamera</i> (Sherff) Ganders et Nagata,  <i>B. marocarpa</i> (Gray) Sherff,  <i>B. menziesii</i> (Gray) Sherff subsp. <i>menziesii</i></p>	лист	Гавайи	[22]
4		<i>B. graveolens</i> Mart.	надземная часть	США	[6]
5					
6					
7		<p><i>B. asymmetrica</i> (Levl.) Sherff,  <i>B. campylotheca</i> Sch. Bip. subsp. <i>campylotheca</i>,</p>	–	Гавайи	[15]

		<p>B.campylotheca subsp. pentamera (Sherff) Nagata &amp; al., Bidens cervicata Sherff, B. conjuncta Sherff, B. cosmoides (A.Gray) Sherff, B. forbesii Sherff, B. forbesii subsp. kahiliensis Nagata &amp; al., B.hawaiensis A.Gray, B.macrocarpa (A.Gray) Sherff, B. mauiensis (A.Gray) Sherff, B. menziesii (A.Gray) Sherff, B. menziesii subsp. filiformis (Sherff) Nagata &amp; al., B. micrantha subsp. ctenophylla (Sherff) Nagata &amp; al., B. populifolia Sherff, B. torta Sherff, B. valida Sherff</p>			
<p>8</p>		<p>B. asymmetrica (Levl.) Sherf, B.campylotheca Sch.Bip. subsp. campylotheca, B.campylotheca subsp. pentamera (Sherff) Nagata &amp; al., B. cervicata Sherff, B.conjuncta Sherff, B.cosmoides (A.Gray) Sherff, B. forbesii Sherff, B. forbesii subsp. kahiliensis Nagata &amp; al., B.hawaiensis A.Gray,</p>	<p>–</p>	<p>Гавайи</p>	<p>[15]</p>

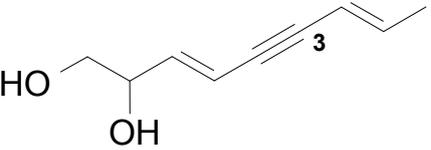
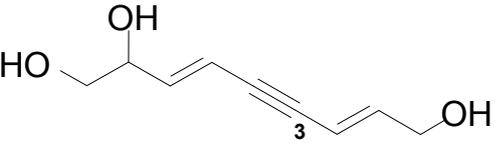
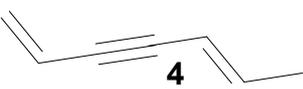
		<p>B.macrocarpa (A.Gray) Sherff, B. mauiensis (A.Gray) Sherff, B. menziesii (A.Gray) Sherff, B. menziesii subsp. filiformis (Sherff) Nagata &amp; al., B. micrantha subsp. ctenophylla (Sherff) Nagata &amp; al., B. populifolia Sherff, B. torta Sherff, B. valida Sherff</p>			
9		<p>B. asymmetrica (Levl.) Sherf, B. campylotheca Sch.Bip. subsp. campylotheca, B. campylotheca subsp. pentamera (Sherff) Nagata &amp; al., B. cervicata Sherff, B.conjuncta Sherff, B.cosmoides (A.Gray) Sherff, B. forbesii Sherff, B. forbesii subsp. kahiliensis Nagata &amp; al., B.hawaiensis A.Gray, B.macrocarpa (A.Gray) Sherff, B.mauiensis (A.Gray) Sherff, B. menziesii (A.Gray) Sherff, B. menziesii subsp. filiformis (Sherff) Nagata &amp; al., B. micrantha subsp. ctenophylla (Sherff) Nagata &amp; al., B. populifolia Sherff, B. torta Sherff, Bidens</p>	-	Гавайи	[15]

		valida Sherff			
10		<i>B. campylothea</i> Sch.Bip. subsp. <i>campylothea</i>	–	–	[15]
C <sub>14</sub> -полиацетилены					
11		<i>B. pilosa</i> L.	–	–	[24]
12		<i>B. ferulaefolia</i> DC.	–	–	[14]
13		<i>B. aurea</i> (Ait.) Sherff	надземная часть	Германия	[9]
14		<i>B. asymmetrica</i> (Levl.) Sherff, <i>B. campylothea</i> Schz. Bip. subsp. <i>campylothea</i> , <i>B. conjuncta</i> Sherff, <i>B. forbesii</i> Sherff subsp. <i>forbesii</i> , <i>B. forbesii</i> subsp. <i>kahiliensis</i> Ganders et Nagata, <i>B. mauiensis</i> (Gray) Sherff, <i>B. micrantha</i> subsp. <i>ctenophylla</i> (Sherff) Nagata et Ganders, <i>B. torta</i> Sherff	корень	Гавайи	[22]
15		<i>B. graveolens</i> Mart.	корень	США	[6]
16		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	Китай	[24]

17		<i>B. pilosa</i> L.	целое растение	Тайвань	[24]
C <sub>13</sub> -полиацетилены					
18		<i>B. bipinnatus</i> L.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. cosmoides</i> (Gray) Sherff	корень, лист	Гавайи	[22]
		<i>B. tripartitus</i> L.	цветки	Дания	[13]
		<i>B. warszewicziana</i> Regel	–	–	[7]
		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	Германия	[14]
19		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	–	–	[14]
		<i>B. leucanthus</i> L.	надземная часть	Германия	
20		<i>Bidens ferulaefolia</i> (Jacq.) DC.	–	–	[15]
21		<i>Bidens ferulaefolia</i> (Jacq.) DC.	–	–	[15]
22		<i>Bidens campylothea</i> Sch.Bip. subsp. <i>campylothea</i>	–	–	[15]
23		<i>Bidens bipinnata</i> L.	–	–	[15]

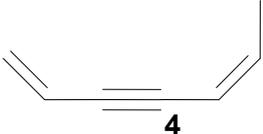
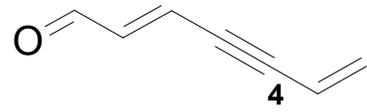
24		<i>B. pilosa</i>	–	Египет	[23]
		<i>B. ferulaefolia</i> DC.	надземная часть	Германия	[14]
			эфирное масло из цветков	Норвегия	[16]
			эфирное масло из листьев и стеблей		
		<i>B. frutelifolius</i> (DC.) Jacq.	–	–	[7]
		<i>B. grandiflorus</i> Balb.	–	–	[7]
<i>B. humilis</i> H. B. K.	–	–	[7]		
<i>B. warszewicziana</i> Regel	–	–	[7]		
25		<i>B. aurea</i> (Ait.) Sherff	надземная часть	Германия	[9]
26		<i>B. ferulaefolia</i> DC.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. frutelifolius</i> (DC.) Jacq.	–	–	[7]
		<i>B. humilis</i> H. B. K.	–	–	[7]
		<i>B. warszewicziana</i> Regel	–	–	[7]
27		<i>B. ferulaefolia</i> DC.	–	–	[14]
		<i>B. frutelifolius</i> (DC.) Jacq.	–	–	[7]
		<i>B. warszewicziana</i> Regel	–	–	[7]
28		<i>B. ferulaefolia</i> DC.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. frutelifolius</i>	–	–	[7]

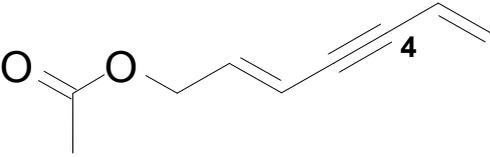
		(DC.) Jacq.			
		<i>B. humilis</i> H. B. K.	–	–	[7]
		<i>B. asymmetrica</i> (Levl.) Sherff	корень	Гавайи	[22]
		<i>B. hillebrandiana</i> (Drake) Deg. ex Sherff subsp. <i>polycephala</i> Nagata et Ganders, <i>B. valida</i> Sherff	лист	Гавайи	[22]
		<i>B. connatus</i> Willd.	лист	США	[6]
29		<i>B. biternata</i> Merrill. et Sherff	–	–	[7]
		<i>B. aurea</i> (Ait.) Sherff	надземная часть	Германия	[9]
		<i>B. ferulaefolia</i> DC.	надземная часть	Германия	[14]
30		<i>B. asymmetrica</i> (Levl.) Sherff, <i>B. forbesii</i> subsp. <i>kahiliensis</i> Ganders et Nagata, <i>B. hawaiiensis</i> A. Gray, <i>B. mauiensis</i> (Gray) Sherff, <i>B. hillebrandiana</i> (Drake) Deg. ex Sherff subsp. <i>polycephala</i> Nagata et Ganders, <i>B. torta</i> Sherff	корень	Гавайи	[22]
		<i>B. hillebrandiana</i> (Drake) Deg. ex Sherff subsp. <i>polycephala</i> Nagata et Ganders, <i>B. valida</i> Sherff	лист	Гавайи	[22]
		<i>B. andicola</i> H. B. K.	лист	США	[6]
		<i>B. alba</i> L. var. <i>radita</i> (Schultz. Bip.) Ballard	–	–	[14]
		<i>B. aurea</i> (Ait.) Sherff	надземная часть	Германия	[9]
		<i>B. pilosa</i>	–	–	[25]
31		<i>B. pilosa</i>	–	–	[25]
		<i>B. aurea</i> (Ait.) Sherff	надземная часть	Германия	[9]

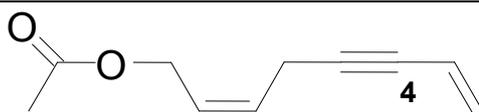
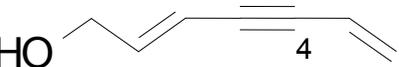
			часть		
		<i>B. bipinnatus</i> L.	надземная часть	Германия	[14]
32		<i>B. campylothea</i> Schz. Bip. subsp. <i>campylothea</i> , <i>B. hawaiiensis</i> A. Gray, <i>B. marocarpa</i> (Gray) Sherff	лист	Гавайи	[22]
		<i>B. bipinnatus</i> L.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. alba</i> L. var. <i>radita</i> (Schultz. Bip.) Ballard	–	–	[14]
33		<i>B. bipinnatus</i> L.	надземная часть	Германия	[14]
34		<i>B. amplectens</i> Sherff, <i>B. asymmetrica</i> (Levl.) Sherff, <i>B. conjuncta</i> Sherff, <i>B. forbesii</i> Sherff subsp. <i>forbesii</i> , <i>B. forbesii</i> subsp. <i>kahiliensis</i> Ganders et Nagata, <i>B. hawaiiensis</i> A. Gray, <i>B. mauiensis</i> (Gray) Sherff, <i>B. menziesii</i> (Gray) Sherff subsp. <i>menziesii</i> , <i>B. menziesii</i> subsp. <i>filiformis</i> (Sherff) Ganders et Nagata, <i>B. micrantha</i> Gaud. subsp. <i>micrantha</i> , <i>B. micrantha</i> subsp. <i>ctenophylla</i> (Sherff) Nagata et Ganders, <i>B. micrantha</i> subsp. <i>kalealaha</i> Ganders et Nagata, <i>B. molokaiensis</i> (Hillebr.) Sherff, <i>B.</i>	корень	Гавайи	[22]

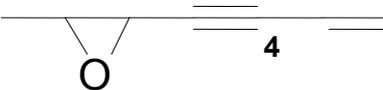
	<p>populifolia Sherff, B. sandvicensis Less. subsp. sandvicensis, B. sandvicensis subsp. confusa Nagata et Ganders, B. torta Sherff, B. wiebkei Sherff, B. campylotheca subsp. pentamera (Sherff) Ganders et Nagata, B. campylotheca Schz. Bip. subsp. campylotheca, B. cervicata Sherff, B. cosmoides (Gray) Sherff, B.hillebrandiana (Drake) Deg. ex Sherff subsp. polycephala Nagata et Ganders, B. marocarpa (Gray) Sherff, B. valida Sherff</p>			
	<p>B. campylotheca subsp. pentamera (Sherff) Ganders et Nagata, B. campylotheca Schz. Bip. subsp. campylotheca, B. cervicata Sherff, B. cosmoides (Gray) Sherff, B.hillebrandiana (Drake) Deg. ex Sherff subsp. polycephala Nagata et Ganders, B. marocarpa (Gray) Sherff, B. valida Sherff</p>	лист	Гавайи	[22]
	<p>B. biternata Merill. et Sherff</p>	–	–	[7]
	<p>B. chrysanthemoides Michx.</p>	–	–	[7]

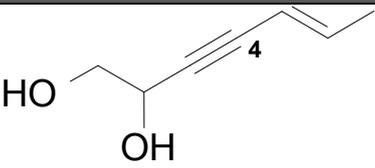
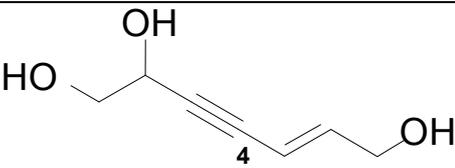
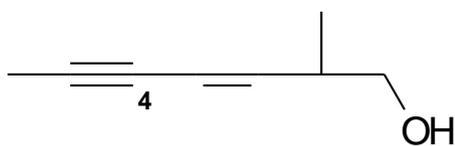
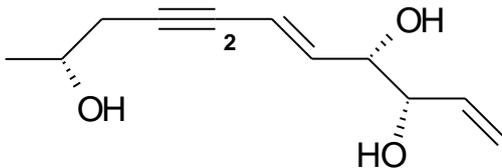
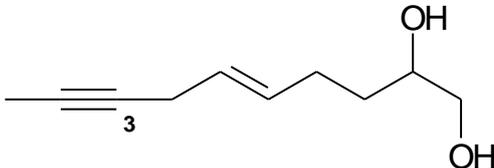
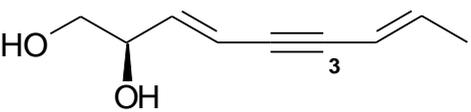
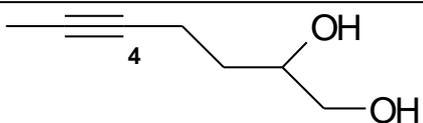
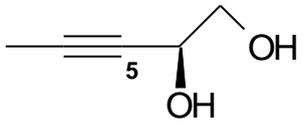
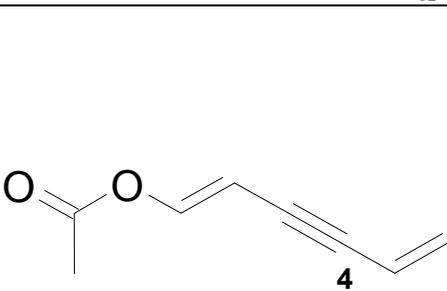
		надземная часть	Германия	[14]
	B. ferulaefolia DC.	эфирное масло из цветков	Норвегия	[16]
		эфирное масло из листьев и стеблей		
		корень		
	B. frondosa L.	–	–	[14]
	B. frutelifolius (DC.) Jacq.	–	–	[7]
	B. grandiflorus Balb.	–	–	[7]
	B. humilis H. B. K.	–	–	[7]
	B. leucanthus L.	корень	Германия	[14]
	B. melanocarpus K. M. Wieg.	–	–	[7]
	B. pilosa L.	корень	Германия	[24]
	B. pilosa var. minor (Blume) Sherff	–	–	[14]
	B. radiata Thuill.	эфирное масло из цветков	Норвегия	[16]
		эфирное масло из листьев и стеблей		
		корень		
	B. vulgatus Greene	–	–	[7]

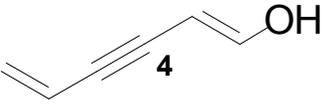
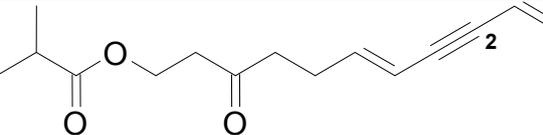
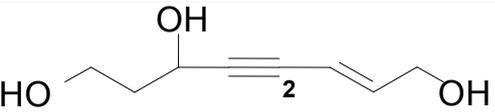
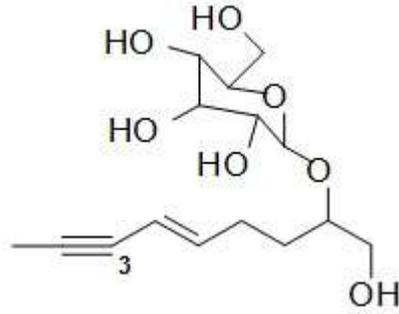
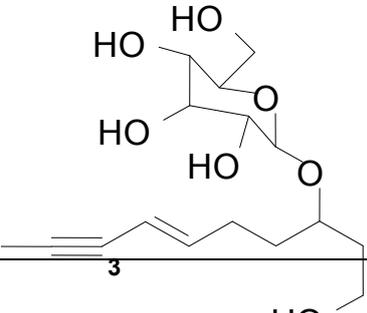
		<i>B. warszewicziana</i> Regel	–	–	[7]
		<i>B. aurea</i> (Ait.) Sherff	надземная часть, корень	Германия	[9]
		<i>B. bipinnatus</i> L.	корень	Германия	[14]
		<i>B. connatus</i> Mühlenbg.	надземная часть, корень	Германия	[14]
		<i>B. connatus</i> Willd.	корень, лист	США	[6]
		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	надземная часть, корень	Германия	[14]
		<i>B. andicola</i> H. B. K.	корень	США	[6]
		<i>B. graveolens</i> Mart	корень	США	[6]
		<i>B. maximowicziana</i> Otting	надземная часть, корень	Германия	[14]
		<i>B. nitis</i> (Michx.) Sherff	корень	США	[6]
		<i>B. rubifolia</i> H. B. K.	корень	США	[6]
		<i>B. squarrosa</i> H. B. K.	корень	США	[6]
		<i>B. tripartitus</i> L.	корень	Германия	[14]
		<i>B. tripartitus</i> L.	лист, стебли, цветки	Дания	[13]
35		<i>B. andicola</i> H. B. K.	корень	США	[6]
		<i>B. frondosa</i> L.	–	–	[14]
		<i>B. tripartitus</i> L.	корень	Германия	[14]
		<i>B. tripartitus</i> L.	лист, стебли, цветки	Дания	[13]
36		<i>B. grandiflorus</i> Balb.	–	–	[7]
		<i>B. humilis</i> H. B. K.	–	–	[7]
		<i>B. leucanthus</i> L.	корень	Германия	[14]
		<i>B. melanocarpus</i>	–	–	[7]

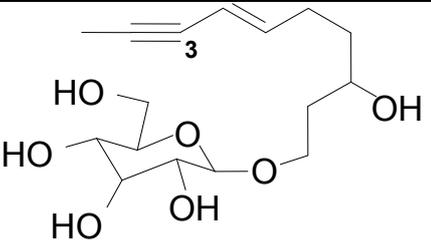
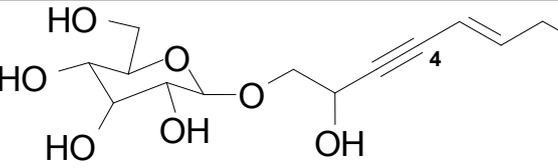
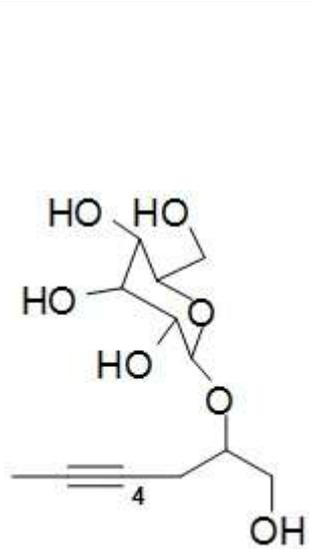
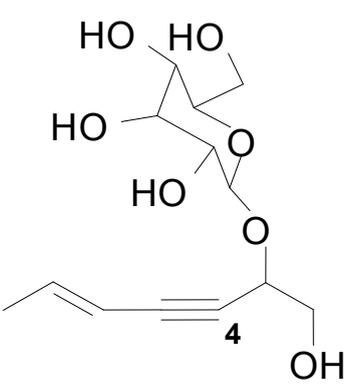
		K. M. Wieg.			
		B. pilosa var. minor (Blume) Sherff	–	–	[14]
		B. pilosa L.	корень	Германия	[24]
		B. aurea (Ait.) Sherff	корень	Германия	[9]
		B. bipinnatus L.	корень	Германия	[14]
		B. tripartitus L.	корень	Германия	[14]
37		<p>B. amplexans Sherff, B. campylotheca Schz. Bip. subsp. campylotheca, B. campylotheca subsp. pentamera (Sherff) Ganders et Nagata, B. cervicata Sherff, B. cosmoides (Gray) Sherff, B. forbesii subsp. kahiliensis Ganders et Nagata, B. marocarpa (Gray) Sherff, B. micrantha Gaud. subsp. micrantha, B. micrantha subsp. ctenophylla (Sherff) Nagata et Ganders, B. hillebrandiana (Drake) Deg. ex Sherff subsp. polycephala Nagata et Ganders, B. populifolia Sherff, B. sandvicensis Less. subsp. sandvicensis, B. torta Sherff, B. wiebkei Sherff</p>	корень	Гавайи	[14]
		B. hillebrandiana (Drake) Deg. ex Sherff subsp. polycephala Nagata et Ganders	лист	Гавайи	[22]
		B. ferulaefolia DC.	надзем	Герма-	[14]

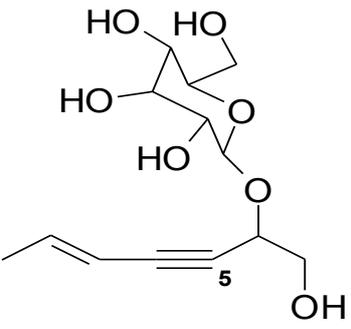
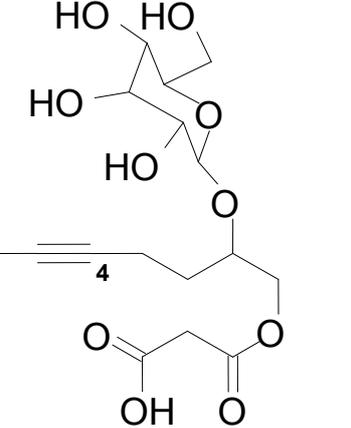
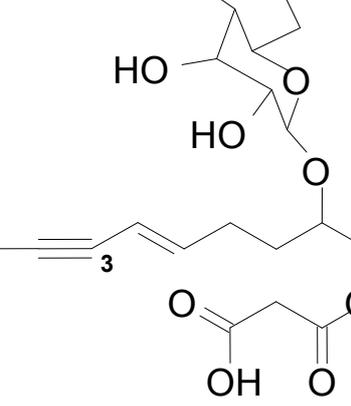
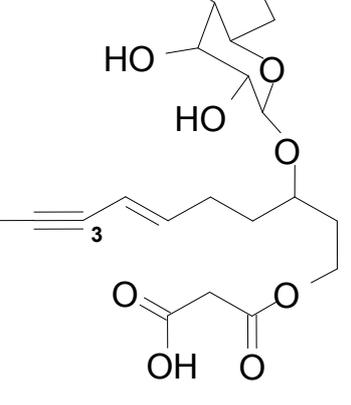
			ная часть	ния	
		<i>B. frondosa</i> L.	–	–	[14]
		<i>B. frutelifolius</i> (DC.) Jacq.	–	–	[7]
		<i>B. humilis</i> H. B. K.	–	–	[7]
		<i>B. leucanthus</i> L.	корень	Германия	[14]
		<i>B. radiata</i> Thuill.	–	–	[14]
		<i>B. warszewicziana</i> Regel	–	–	[7]
		<i>B. pilosa</i> L.	корень	Германия	[24]
		<i>B. alba</i> L. var. <i>radita</i> (Schultz. Bip.) Ballard	–	–	[14]
		<i>B. aurea</i> (Ait.) Sherff	надземная часть, корень	Германия	[9]
		<i>B. bipinnatus</i> L.	корень	Германия	[14]
		<i>B. connatus</i> Mühlenbg.	корень	Германия	[14]
		<i>B. connatus</i> Willd.	лист	США	[9]
		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	корень	Германия	[14]
		<i>B. maximowicziana</i> Otting	надземная часть, корень	Германия	[14]
		<i>B. pilosa</i> var. <i>minor</i> (Blume) Sherff	–	–	[14]
		<i>B. rubifolia</i> H. B. K.	корень	США	[6]
		<i>B. tripartitus</i> L.	корень	Германия	[14]
38		<i>B. alba</i> L. var. <i>radita</i> (Schultz. Bip.) Ballard	–	–	[14]
39		<i>B. pilosa</i> var. <i>minor</i> (Blume) Sherff	–	–	[14]
		<i>B. alba</i> L. var. <i>radita</i> (Schultz. Bip.) Ballard	–	–	[14]
		<i>B. frondosa</i> L.	–	–	[14]

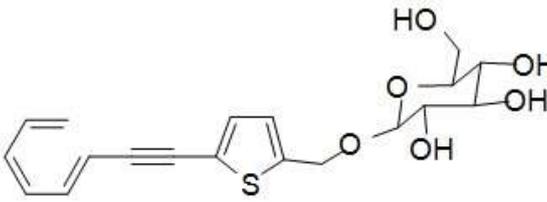
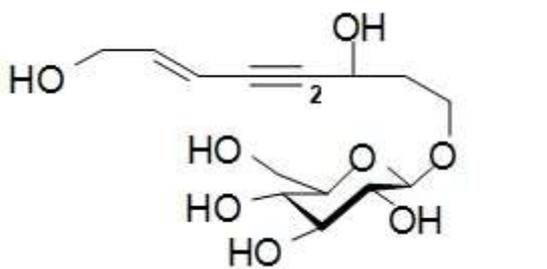
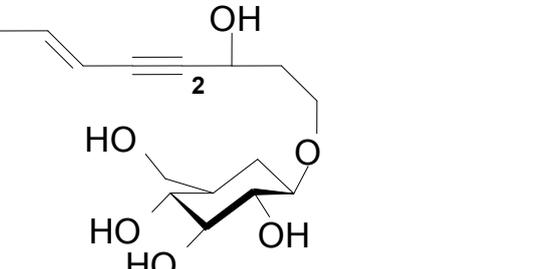
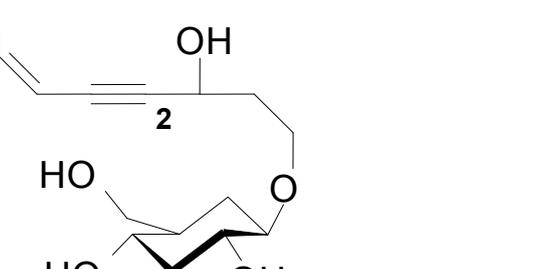
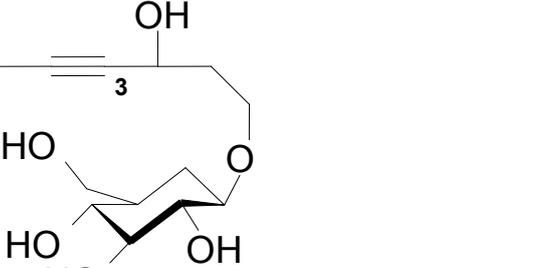
		<i>B. ferulaefolia</i> DC.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. frutelifolius</i> (DC.) Jacq.	–	–	[7]
		<i>B. grandiflorus</i> Balb.	–	–	[7]
		<i>B. humilis</i> H. B. K.	–	–	[7]
		<i>B. leucanthus</i> L.	корень	Германия	[14]
		<i>B. melanocarpus</i> K. M. Wieg.	–	–	[7]
		<i>B. pilosa</i> var. <i>minor</i> (Blume) Sherff	–	–	[14]
		<i>B. radiata</i> Thuill.	–	–	[14]
		<i>B. warszewicziana</i> Regel	–	–	[7]
		<i>B. pilosa</i> L.	корень	Германия	[24]
			-	Египет	
		<i>B. andicola</i> H. B. K.	лист	США	[6]
		<i>B. aurea</i> (Ait.) Sherff	надземная часть, корень	Германия	[9]
		<i>B. bipinnatus</i> L.	корень	Германия	[14]
		<i>B. connatus</i> Mühlenbg.	корень	Германия	[14]
		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	корень	Германия	[14]
		<i>B. maximowicziana</i> Otting	надземная часть, корень	Германия	[14]
		<i>B. nitis</i> (Michx.) Sherff	корень	США	[6]
		<i>B. squarrosa</i> H. B. K.	корень, лист	США	[6]
		<i>B. tripartitus</i> L.	корень	Германия	[14]
40		<i>B. andicola</i> H. B. K.	лист	США	[6]

41		<i>B. bipinnatus</i> L.	надземная часть	Германия	[14]
42		<i>B. bipinnatus</i> L.	надземная часть	Германия	[14]
43		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	–	–	[14]
44		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	Китай	[24]
45		<i>B. pilosa</i> L.	целое растение	Тайвань	[24]
46		<i>B. pilosa</i> L.	–	Египет	[24]
			–	Китай	
47		<i>B. pilosa</i> L.	целое растение	Тайвань	[24]
48		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	Япония	[24]
C <sub>12</sub> -полиацетилены					
49		<i>Bidens bipinnata</i> L., <i>Bidens biternata</i> (Lour.) Merr. & Sherff, <i>Bidens connata</i> Muhl., <i>Bidens ferulaefolia</i> (Jacq.) DC., <i>Bidens frondosa</i> L., <i>Bidens mitis</i> (Michx.) Sherff, <i>Bidens pilosa</i> L., <i>Bidens radiata</i> Thuill., <i>Bidens rubifolia</i>	–	–	[15]

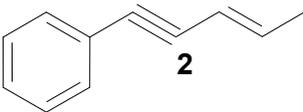
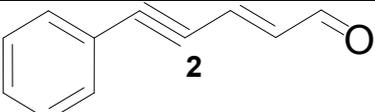
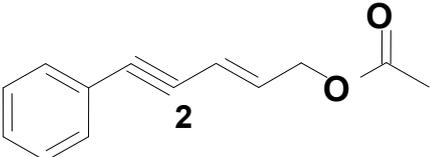
		Kunth, <i>Bidens tripartita</i> L., <i>Bidens verticillata</i> L.			
50		<i>Bidens andicola</i> Kunth, <i>Bidens bipinnata</i> L., <i>Bidens biternata</i> (Lour.) Merr. & Sherff, <i>Bidens connata</i> Muhl., <i>Bidens ferulaefolia</i> (Jacq.) DC., <i>Bidens frondosa</i> L., <i>Bidens grandiflora</i> Balb., <i>Bidens pilosa</i> L., <i>Bidens radiata</i> Thuill., <i>Bidens squarrosa</i> Kunth, <i>Bidens tripartita</i> L.	-	-	[15]
51		<i>Bidens graveolens</i> Mart.	-	-	[15]
C <sub>10</sub> -полиацетилены					
52		<i>B. parviflora</i> Willd.	целое растение	Китай	[21]
Полиацетиленовые гликозиды					
53		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	США	[24]
			целое растение	Тайвань	
			лист	Тайвань	
		<i>B. pilosa</i> Linn. var. <i>radiata</i>	лист	Тайвань	[12]
	<i>B. pilosa</i> Linn. var. <i>pilosa</i>				
	<i>B. pilosa</i> Linn. var. <i>minor</i>				
54		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	США	[24]
			надземная часть	Китай	
			целое	Тай-	

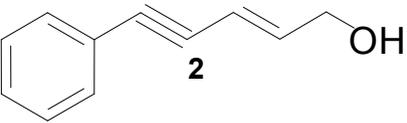
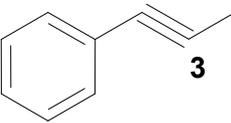
			растение	вань	
		<i>B. pilosa</i> Linn. var. <i>radiata</i>	лист	Тайвань	[12]
		<i>B. pilosa</i> Linn. var. <i>pilosa</i>			
		<i>B. pilosa</i> Linn. var. <i>minor</i>			
55		<i>B. pilosa</i> L.	целое растение	Мексика	[24]
56		<i>B. frondosa</i> L.	цветки	Германия	[23]
			надземная часть	Китай	[27]
57		<i>B. pilosa</i> L.	целое растение	Тайвань	[24]
			лист	–	
		<i>B. pilosa</i> L.	цветки	Германия	[23]
		<i>B. pilosa</i> Linn. var. <i>radiata</i>	лист	Тайвань	[12]
		<i>B. pilosa</i> Linn. var. <i>minor</i>			
58		<i>B. pilosa</i> L.	лист	Тайвань	[24]
		<i>B. campylotheca</i> Schulz Bip. subsp. <i>cumpylotheca</i>	надземная часть	Гавайи	[5]

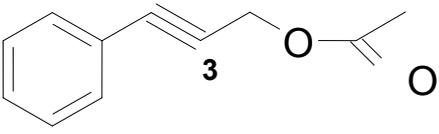
<p>59</p>		<p><i>V. pilosa</i> L.</p>	<p>надземная часть</p>	<p>Китай</p>	<p>[24]</p>
<p>60</p>		<p><i>V. pilosa</i> L.</p>	<p>надземная часть</p>	<p>Япония</p>	<p>[24]</p>
<p>61</p>		<p><i>V. pilosa</i> L.</p>	<p>надземная часть</p>	<p>Япония</p>	<p>[24]</p>
<p>62</p>		<p><i>V. pilosa</i> L.</p>	<p>надземная часть</p>	<p>Япония</p>	<p>[24]</p>

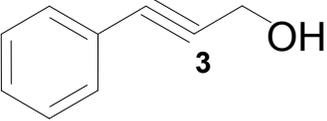
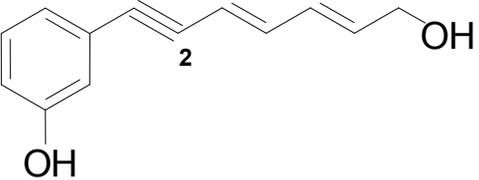
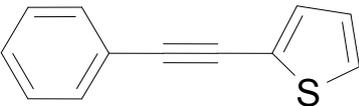
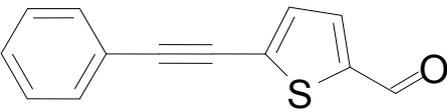
63		B. pilosa L.	надземная часть	Китай	[24]
64		B. pilosa L.	надземная часть	Китай	[27]
		B. bipinnata L.	надземная часть	Китай	[20]
		B. parviflora Willd.	целое растение	Китай	[26]
		B. pilosa L.	целое растение	Тайвань	[11]
65					
66		B. pilosa L. B. bipinnata L. B. parviflora Willd.	надземная часть, целое растение	Китай, Япония	[19, 20, 26, 27]
67					

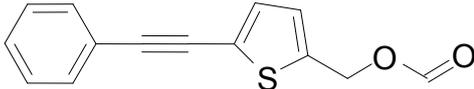
68					
69					
70		<i>B. campylothea</i> Schulz Bip. subsp. <i>campylothea</i>	надземная часть	Гавайи	[5]
71					
Ароматические полиацетилены					
72		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	Китай	[24]
			целое растение	Тайвань	
73		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	Китай	[24]

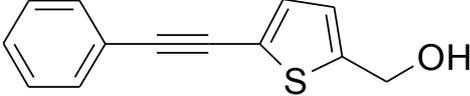
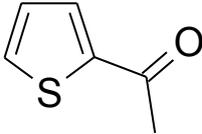
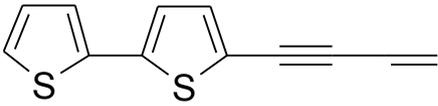
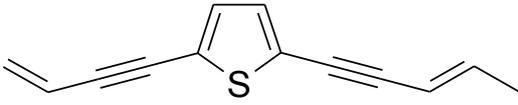
74		<i>B. alba</i> L. var. <i>radita</i> (Schultz. Bip.) Ballard	лист	–	[7]
		<i>B. ferulaefolia</i> DC.	–	–	[14]
		<i>B. pilosa</i> L.	целое растение	Тайвань	[234]
		<i>B. pilosa</i> var. <i>minor</i> (Blume) Sherff	–	–	[14]
		<i>B. campylotheca</i> subsp. <i>pentamera</i> (Sherff) Ganders et Nagata, <i>B. cervicata</i> Sherff, <i>B. cosmoides</i> (Gray) Sherff, <i>B. sandvicensis</i> subsp. <i>confusa</i> Nagata et Ganders, <i>B. torta</i> Sherff, <i>B. valida</i> Sherff	лист	Гавайи	[21]
		<i>B. conjuncta</i> Sherff, <i>B. cosmoides</i> (Gray) Sherff, <i>B. forbesii</i> subsp. <i>kahiliensis</i> Ganders et Nagata, <i>B. menziesii</i> (Gray) Sherff subsp. <i>menziesii</i> , <i>B. torta</i> Sherff	корень	Гавайи	[22]
75		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	–	–	[14]
76		<i>B. alba</i> L. var. <i>radita</i> (Schultz. Bip.) Ballard	–	–	[14]
		<i>B. conjuncta</i> Sherff, <i>B. cosmoides</i> (Gray) Sherff, <i>B. menziesii</i> (Gray) Sherff subsp. <i>menziesii</i> , <i>B. menziesii</i> subsp. <i>filiformis</i> (Sherff) Ganders et Nagata, <i>B. sandvicensis</i> Less. subsp. <i>sandvicensis</i> , <i>B.</i>	корень	Гавайи	[22]

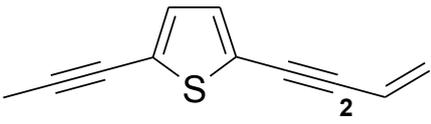
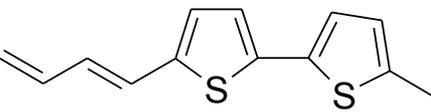
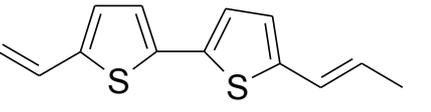
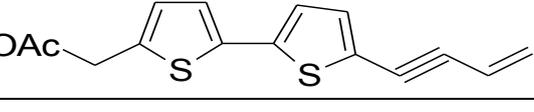
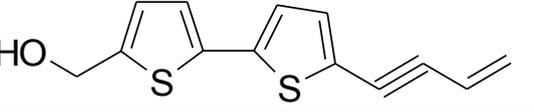
		sandvicensis subsp. confusa Nagata et Ganders, <i>B. torta</i> Sherff			
		<i>B. campylotheca</i> subsp. pentamera (Sherff) Ganders et Nagata, <i>B. cervicata</i> Sherff	лист	Гавайи	[22]
		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	–	–	[14]
		<i>B. ferulaefolia</i> DC.	–	–	[14]
		<i>B. leucanthus</i> L.	корень	Германия	[14]
		<i>B. maximowicziana</i> Otting	корень	Германия	[14]
		<i>B. pilosa</i> L.	корень	Германия	[24]
			корень	Бразилия	
		<i>B. pilosa</i> var. <i>minor</i> (Blume) Sherff	корень	Бразилия	[18]
		<i>B. tripartitus</i> L.	корень	Германия	[14]
77		<i>B. menziesii</i> (Gray) Sherff subsp. <i>menziesii</i>	корень	Гавайи	[22]
		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	–	–	[14]
		<i>B. ferulaefolia</i> DC.	–	–	[14]
		<i>B. maximowicziana</i> Otting	корень	Германия	[14]
			корень, лист	Гавайи	[10]
		<i>B. leucanthus</i> L.	корень	Германия	[14]
<i>B. pilosa</i> L.	корень	–	[24]		
	надземная часть	Китай			
78		<i>B. alba</i> L. var. <i>radita</i> (Schultz. Bip.) Ballard	корень, лист	Гавайи	[22]
		<i>B. biternata</i> Merrill. et Sherff	–	–	[7]
		<i>B. cernua</i> L.	–	–	[1, 7]
		<i>B.</i>	–	–	[7]

		chrysanthemoides Michx.			
		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. ferulaefolia</i> DC.	эфирное масло из листьев и стеблей	Норвегия	[16]
		<i>B. leucanthus</i> L.	надземная часть, лист	Германия	[14]
		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. pilosa</i> L.	лист	–	[24]
			листья ткани культуры	–	
			надземная часть	Танзания	
			надземная часть	Китай	
			целое растение	Тайвань	
			корень	Бразилия	
		<i>B. torta</i> Sherff	лист	Гавайи	[22]
79		<i>B. alba</i> L. var. <i>radita</i> (Schultz. Bip.) Ballard	–	–	[14]
		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. leucanthus</i> L.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	Германия	[14]

		<i>B. pilosa</i> L.	лист	–	[24]
80		<i>B. alba</i> L. var. <i>radita</i> (Schultz. Bip.) Ballard	–	–	[14]
		<i>B. chrysanthemoides</i> Michx.	–	–	[7]
		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	–	–	[14]
		<i>B. leucanthus</i> L.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. pilosa</i> L.	лист надземная часть	- Китай	[24]
81		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	–	–	[14]
82		<i>B. campylothea</i> subsp. <i>pentamera</i> (Sherff) Ganders et Nagata, <i>B. menziesii</i> subsp. <i>filiformis</i> (Sherff) Ganders et Nagata, <i>B. micrantha</i> Gaud. subsp. <i>micrantha</i>	корень	Гавайи	[22]
83		<i>B. cosmoides</i> (Gray) Sherff, <i>B. forbesii</i> subsp. <i>kahiliensis</i> Ganders et Nagata, <i>B. marocarpa</i> (Gray) Sherff, <i>B. menziesii</i> subsp. <i>filiformis</i> (Sherff) Ganders et Nagata, <i>B. micrantha</i> Gaud. subsp. <i>micrantha</i> , <i>B. micrantha</i> subsp. <i>ctenophylla</i> (Sherff) Nagata et Ganders, <i>B.</i>	корень	Гавайи	[22]

		<p>hillebrandiana (Drake) Deg. ex Sherff subsp. polycephala Nagata et Ganders, B. torta Sherff</p>			
84		<p>B. amplectens Sherff, B. asymmetrica (Levl.) Sherff, B. campylotheca Schz. Bip. subsp. campylotheca, B. campylotheca subsp. pentamera (Sherff) Ganders et Nagata, B. cervicata Sherff, B. conjuncta Sherff, B. cosmoides (Gray) Sherff, B.forbesii Sherff subsp. forbesii, B. forbesii subsp. kahiliensis Ganders et Nagata, B. hawaiiensis A. Gray, B. hillebrandiana (Drake) Deg. ex Sherff subsp. polycephala Nagata et Ganders, B. marocarpa (Gray) Sherff, B. mauiensis (Gray) Sherff, B. menziesii (Gray) Sherff subsp. menziesii, B. menziesii subsp. filiformis (Sherff) Ganders et Nagata, B. micrantha Gaud. subsp. micrantha, B. micrantha subsp. ctenophylla (Sherff) Nagata et Ganders, B. micrantha subsp. kalealaha Ganders</p>	корень	Гавайи	[22]

		et Nagata, <i>B. molokaiensis</i> (Hillebr.) Sherff, <i>B. populifolia</i> Sherff, <i>B. sandvicensis</i> Less. subsp. <i>sandvicensis</i> , <i>B. sandvicensis</i> subsp. <i>confusa</i> Nagata et Ganders, <i>B. torta</i> Sherff, <i>B. valida</i> Sherff, <i>B. wiebkei</i> Sherff			
85		<i>B. cervicata</i> Sherff, <i>B. hawaiiensis</i> A. Gray, <i>B. menziesii</i> (Gray) Sherff subsp. <i>menziesii</i> , <i>B. micrantha</i> Gaud. subsp. <i>micrantha</i> , <i>B. micrantha</i> subsp. <i>ctenophylla</i> (Sherff) Nagata et Ganders, <i>B. torta</i> Sherff	корень	Гавайи	[22]
		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	Китай	[24]
Тиофены					
86		<i>B. pilosa</i> L.	надземная часть	Германия	[14]
87		<i>B. connatus</i> Mühlenbg.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. connatus</i> Willd.	лист	США	[6]
88		<i>B. connatus</i> Mühlenbg.	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. dahlioides</i> S. Wats.	корень	Германия	[14]
		<i>B. maximowicziana</i> Otting	надземная часть	Германия	[14]
		<i>B. tripartitus</i> L.	лист, стебли, цветки	Дания	[13]

89		B. connatus Mühlenbg.	корень	–	[8]
		B. connatus Willd.	корень	США	[6]
90		B. ferulaefolia DC.	–	–	[14]
		B. radiata Thuill.	надземная часть	Норвегия	[16]
91		B. connatus Mühlenbg.	надземная часть	Германия	[14]
		B. frondosa L.	–	–	[14]
		B. radiata Thuill.	–	–	[14]
		B. tripartitus L.	цветки	Дания	[13]
92		B. dahlioides S. Wats.	надземная часть	Германия	
93		B. dahlioides S. Wats.	надземная часть	Германия	[14]

\*Примечание: знак «-» означает отсутствие данных

### Выводы

Таким образом, виды рода *Bidens* L. в качестве важных продуктов специализированного обмена накапливают полиацетиленовые соединения. В разных частях и органах этих видов, на сегодняшний день, обнаружено более 90 соединений. Они имеют важное хемотаксономическое значение, поскольку особенности их структуры непосредственно связаны с процессами эволюции внутри этого рода. Кроме того, эти вещества сейчас активно исследуются и для некоторых из них установлены интересные виды фармакологической активности.

### Библиографический список

1. Бондаренко А.С., Бакина Л.А., Клейнер Е.М. и др. Биологические свойства и химическая природа антибиотика из *Bidens cernuus* L. // Антибиотики. 1968. Т. 13, № 2. С. 167-171.
2. Коновалов Д.А. Ароматические полиацетиленовые соединения из семейства сложноцветных и их хемотаксономическая важность // Растительные ресурсы. - 1996. - Т.32, № 4. - С. 84-98.
3. Погребняк А.В., Оганесян Э.Т., Коновалов Д.А. и др. Лекарственные растения: теоретический метод, основанный на алгоритме матрицы для прогнозирования биологической активности общих экстрактов лечебных растений // Химико-фармацевтический журнал. 2004. Т. 38, №9. С. 483-486.
4. Спиридонов Н.А., Коновалов Д.А., Архипов В.В. Цитотоксичность некоторых российских этно лекарственных растений и растительных соединений // *Phyther. Res.* 2005. Т.19, №.5. С. 428-432.
5. Bauer R., Redl K., Davis B. Four polyacetylene glucosides from *Bidens campylothea* // *Phytochemistry*. 1992. Vol. 31, N. 6. P. 2035-2037.
6. Bohlmann F., Ahmed M., King R.M. et al. Acetylenic compounds from *Bidens graveolens* // *Phytochemistry*. 1983. Vol. 22, Is.5.P. 1281-1283.
7. Bohlmann F., Burkhardt T., Zdero C. *Naturally Occurring Acetylenes*. London, 1973. 547 p.
8. Bohlmann F., Kleine K.- M., Arndt Ch. Polyacetylenverbindungen, LXII. Uber natuerlich vorkommende Thiophenacetylen verbindungen // *Chem. Ber.* 1964. Jg. 97. S. 2125-2134.
9. Bohlmann F., Zdero C. A new eugenol derivative from *Bidens aurea* // *Chem. Ber.* 1975. Vol. 108, Is. 2. P. 440-444.
10. Bohlmann F., Zdero C. Polyacetylene compounds. CLXIV. Components of *Coreopsis gigantea* // *Chem. Ber.* 1969. Vol. 102. P. 1691-1697.
11. Chang M.-H., Wang G.-J., Kuo Y.-H. et al. The low polar constituents from *Bidens pilosa* L. var. *minor* (Blume) Sherff. // *J. Chin. Chem. Soc.* 2000. Vol.47. P. 1131-1136.
12. Chien S.-C., Young P.H., Hsu Y.-J. et al. Anti-diabetic properties of three common *Bidens pilosa* variants in Taiwan // *Phytochemistry*. 2009. Vol. 70. P. 1246-1254.
13. Christensen L. P., Lam J., Thomasen T. A chalcone and other constituents of *Bidens tripartita* // *Phytochemistry*. 1990. Vol 29, N10. P. 3155-3156.
14. Christensen L.P., Lam J. Acetylenes and related compounds in *Heliantheae* // *Phytochemistry*. 1991. Vol. 30. P. 11-49.
15. <http://bohlmann.bgbm.org/bohlmann/ccq>. – [Электронный ресурс].
16. Jensen S.L., Sorensen N.A. Studies related to Naturally occurring acetylene compounds//*Acta Chem. Scand.* 1961. Vol. 15, N9. P. 1885-1891.
17. M.Kagan J. Phenylheptatriyne: occurrence, synthesis, biological properties, and environmental concerns // *Chemosphere*. - 1987. - Vol.16, N.10-12. - P. 2405-2416.

18. Krettli A.U., Andrade-Neto V.F., Brandao M.G.L. et al. The search for new antimalarial drugs from plants used to treat fever and malaria or plants randomly selected: a review // Mem. I. Oswaldo Cruz. 2001. Vol. 96. P. 1033-1042.

19. Kusano G., Kusano A., Seyama Y. Novel hypoglycemic and antiinflammatory polyacetylenic compounds, their compositions, Bidens plant extract fractions, and compositions containing the plant or the fraction // JP 004083463 A, 2004.

20. Li Sh., Kuang H.-X., Okada Y. et al. New Acetylenic Glucosides •from Bidens bipinnata Linne // Chem. Pharm. Bull. 2004. Vol.52, №4. P. 30-440.

21. Li Y.-L., Li J., Wang N.-L. et al. Flavonoids and a New Polyacetylene from Bidens parviflora Willd // Molecules. 2008. Vol. 13. P. 931-1941.

22. Marchant Y.Y., Ganders F.R., Wat C.-K. et al. Polyacetylenes in Hawaiian Bidens // Biochem. Syst. Ecol. 1984. Vol. 12, Is. 2. P. 167-178.

23. Pagani F., Romussi G., Bohlmann F. Notiz uber die Structur des Polyin- lucosids aus Bidens frondosa L. //Chem. Ber. 1972. Jg. 105. S. 3126-3127.

24. Silva F.L., Fischer D.C.H., Tavares J.F. et al. Compilation of Secondary Metabolites from Bidens ilosa L. //Molecules. 2011. Vol. 16. P. 1070-1102.

25. Valdes H.A.L., Rego H.P.L. Bidens pilosa Linne. Rev. Cubana // Plant. Med. 2001. Vol. L.P. 28-33.

26. Wang N., Yao X., Ishii R. et al. Antiallergic Agents from Natural Sources.3. Structures and Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production and Histamine Release of Five Novel Polyacetylene Glucosides from *Bidens arvilla* Willd. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 2001. Vol. 49, Is. 8. P. 938-942.

27. Wang R., Wu Q.-X., Shi Y.-P. Polyacetylenes and flavonoids from the aerial arts of Bidens pilosa // Planta Med. 2010. Vol. 76. P. 893-896.

\*\*\*

*Коновалов Дмитрий Алексеевич – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармакогнозии, профессор Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: фитохимия, химия природных соединений, хемотаксономия. E-mail: konovalov\_da@pochta.ru*

*Насухова Аида Махмудовна – аспирант Дагестанского государственного университета, кафедра фармакогнозии.*

УДК 544.1: 615.451

## ИССЛЕДОВАНИЕ КООРДИНАЦИИ ИММУНОАКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ С ИОНАМИ МЕТАЛЛОВ КАК ОСНОВЫ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*Н.Д. Бунятыян<sup>1</sup>, Г.М. Бобиев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>Таджикский государственный педагогический университет им. С. Айни, г. Душанбе, Таджикистан

Приведены результаты разработки иммуномодулирующего препарата тимоцин на основе координационных соединений дипептида изолейцил-триптофан с цинком, включающие синтез низкомолекулярных иммуноактивных пептидов методом активированных эфиров, определение иммуностимулирующей активности относительно тимозина  $\alpha_1$ , изучение координации дипептида изолейцил-триптофан с цинком, изучение иммуностимулирующей активности координационных соединений, результаты доклинических и клинических исследований тимоцина. Методом pH-метрического и оксидометрического титрования показано, что при взаимодействии цинка и дипептида изолейцил-триптофан в растворе образуются следующие комплексные формы:  $[ZnHL]$  ( $\lg \alpha = 3,71$ ),  $Zn(HL)_2$  ( $\lg \beta = 0,279$ ),  $ZnL(HL)$  ( $\lg \beta = 6,6$ ),  $Zn_2(HL)_2$  ( $\lg \beta = 188$ ),  $Zn(OH)(HL)$  ( $\lg \beta = -0,256$ ). Показано, что иммуностимулирующая активность координационных соединений в 2-8 раз превышает таковую исходного дипептида. Разработанный иммуномодулирующий препарат тимоцин показал высокую терапевтическую эффективность при лечении вирусных гепатитов, злокачественных новообразований различной локализации, псориаза и нейродермита. Тимоцин зарегистрирован в Таджикистане (рег. №ЛС №000085Т), Киргизии (КР №7137) и Туркмении (рег. №006371).

**Ключевые слова:** иммуномодулирующий препарат, тимоцин, координационные соединения, изолейцил-триптофан, цинк.

## STUDY OF COORDINATION OF IMMUNOACTIVE PEPTIDES WITH METAL IONS AS A BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF INNOVATIVE DRUGS

*N.D. Bunyatyan<sup>1</sup>, G.M. Bobiev<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>FGBI «Scientific Center for Expertise of Medical Products» Russian Ministry of Health

<sup>2</sup>Tajik State Pedagogical University named by S. Ayni, Dushanbe, Tajikistan

The results of development of the immunomodulator timotsin based on coordination compounds dipeptide isoleucyl-tryptophan with zinc, including the synthesis of low molecular weight peptides by immunoactive activated esters, determination regarding the immunostimulatory activity of thymosin  $\alpha_1$ , study of coordination of dipeptide isoleucyl-tryptophan with zinc, study the immunostimulatory activity of coordination compounds, the results of preclinical and clinical studies of timotsin. pH-metric method and red-ox titration showed that the interaction of zinc and of dipeptide isoleucyl-tryptophan formed in solution following complex forms:  $[ZnHL]$  ( $\lg \alpha = 3,71$ ),  $Zn(HL)_2$  ( $\lg \beta = 0,279$ ),  $ZnL(HL)$  ( $\lg \beta = 6,6$ ),  $Zn_2(HL)_2$  ( $\lg \beta = 188$ ),  $Zn(OH)(HL)$  ( $\lg \beta = -0,256$ ). It was shown that the immunostimulatory activity of coordination compounds is in 2-8 times greater than the starting dipeptide.

The developed immunomodulatory drug timotsin showed high therapeutic efficacy in the treatment of viral hepatitis, malignant tumors of different localization, psoriasis and neurodermatitis. Timotsin is registered in Tajikistan (registration number of medical drug №000085Т), Kyrgyzstan (medical drug №7137) and Turkmenistan (registration number 006371).

**Key words:** immunomodulatory drug timotsin, coordination compounds, isoleucyl-tryptophan, zinc.

В настоящее время уже не вызывает сомнений тот факт, что большинство заболеваний или возникает или сопровождается нарушениями деятельности иммунной системы. Для их коррекции используется большое количество иммуномодулирующих препаратов, полученных синтетическим путем. Поскольку они являются чужеродными для живого организма, при их применении часто возникают побочные явления. Альтернативой таким препаратам являются средства, созданные на основе эндогенных иммуноактивных пептидов. В 80-х годах XX века на основе тимусных экстрактов было разработано несколько препаратов – тималин, тактивин и другие, из которых в дальнейшем были выделены индивидуальные пептиды и изучены их биологические свойства. При этом установлено, что некоторые триптофансодержащие дипептиды обладают ярко выраженными иммуномодулирующими свойствами [12]. В число этих дипептидов входят изолейцил-триптофан и глутамил-триптофан. Препараты, созданные на основе таких пептидов, даже полученных синтетическим путем, не являются чужеродными организму, вследствие чего не обладают токсичностью и не оказывают побочного действия.

Поэтому особую актуальность приобретает разработка оптимальных методов химического синтеза низкомолекулярных иммуноактивных пептидов.

Также значительную роль в функционировании иммунной системы играет цинк [11].

Установлено, что при образовании комплексных соединений биологически активных соединений с ионами различных металлов увеличивается их специфическая активность [10], в том числе и пептидов [14]. Однако до настоящего времени на основе биокоординационных соединений иммунологически активных микроэлементов и низкомолекулярных пептидов не был разработан ни один лекарственный препарат. Вследствие этого изучение путей комплексообразования низкомолекулярных иммуноактивных пептидов с ионами биологически активных металлов, таких как цинк, и разработка на этой основе иммуномодулирующих препаратов широкого спектра действия, методов их стандартизации, технологических схем широкомасштабного производства являются актуальными, открывая новое направление в фармацевтической химии.

Целью данного сообщения является демонстрация эффективности применения такого подхода на примере разработки иммуномодулирующего препарата тимоцин.

Первым этапом исследований явился синтез низкомолекулярных иммуноактивных пептидов и выбор наиболее активного из них для разработки на его основе иммуномодулирующих препаратов. Для синтеза были выбраны фрагменты активного центра тимопентина и аналоги дипептида глутамил-триптофан.

Синтез в основном был проведен методом активированных эфиров путем ступенчатого наращивания пептидной цепи, начиная с С-конца. Для примера на рисунке 1 приведена схема синтеза гексапептидного аналога тимопентина.

Нами были синтезированы пептиды [4,9], некоторые из которых приведены в таблице 1.

Исследование иммуностимулирующей активности показало, что наиболее активными были тимопентин и его гексапептидный аналог, дипептиды H-Glu-Trp-OH, H-Phe-Trp-OH, активность которых соответствовала активности тимозина  $\alpha_1$  и бурсина [1,2].

Для дальнейших исследований был выбран дипептид H-Phe-Trp-OH. Основанием для его выбора послужили отсутствие боковых функциональных групп аминокислот, что упрощает процесс его синтеза и его стимулирующее влияние на Т-хелперы и Т-супрессоры, в отличие от тимогена, который оказывает стимулирующее влияние только на Т-хелперные клетки [12].

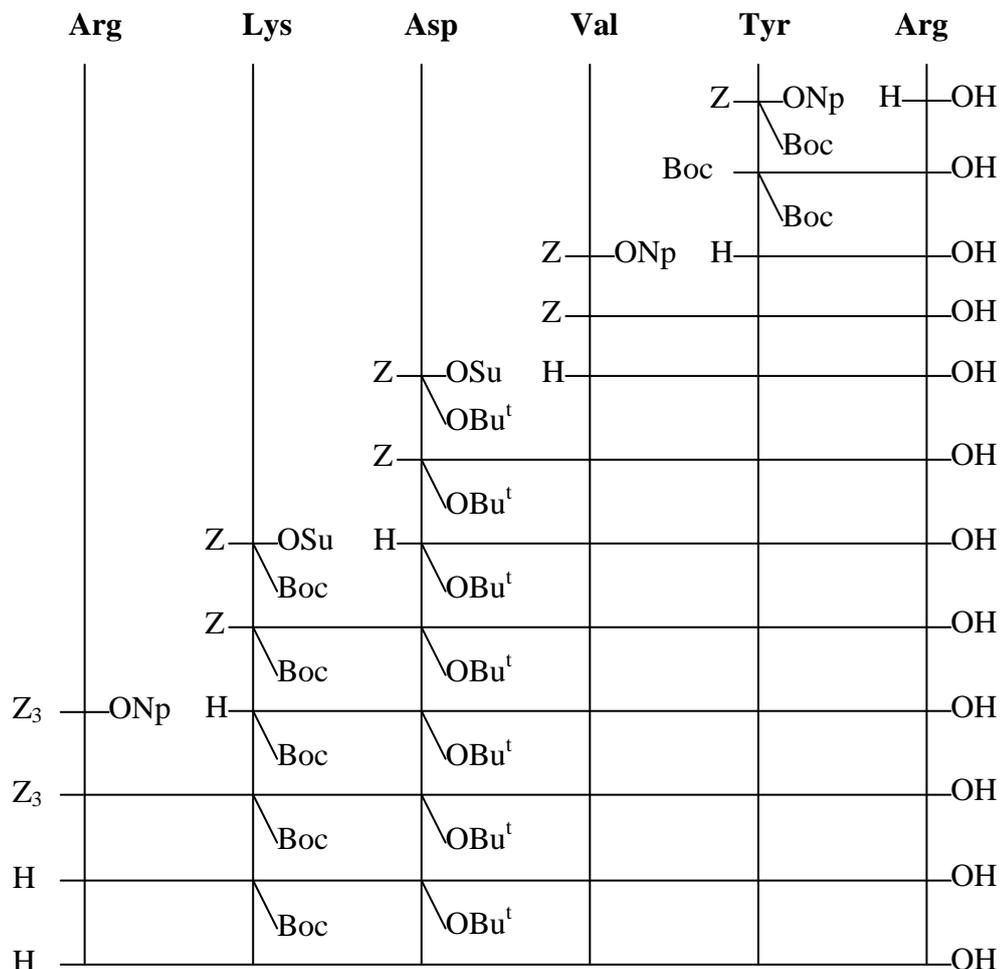


Рисунок 1 - Схема синтеза гексапептидного аналога тимопентина

Для производственных целей данный дипептид получали с использованием активированных (пентафторфениловых) эфиров, получаемых с помощью дипентафторфенилкарбоната, что позволило вводить активированные эфиры в реакцию конденсации без выделения из реакционной смеси и дополнительной очистки. Кроме того, применение при очистке защищенного дипептида колоночной хроматографии на силикагеле позволило исключить использование ВЭЖХ на стадии очистки свободного дипептида.

Структура и индивидуальность дипептида, полученного этим методом, были подтверждены данными аминокислотного анализа, ТСХ и ВЭЖХ, а также масс-спектроскопией.

Таблица 1 - Синтезированные низкомолекулярные тимусные пептиды

Вид пептида	Последовательность пептида
Аналоги тимопентина	H-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-OH (тимопентин)
	H-Arg-Lys-Glu-Val-Tyr-OH
	H-Arg-Lys-Asp-Val-Trp-OH
	H-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Arg-OH
	H-Arg-Lys-Glu-Val-Trp-OH
Триптофансодержащие пептиды	H-Glu-Trp-OH (тимоген)
	H-Ile-Trp-OH
	H-Arg-Glu-Trp-OH
	H-Lys-Glu-Trp-OH
	H-His-Glu-Trp-OH
	H-Arg-Glu-Trp-NH <sub>2</sub>
	H-Arg-Lys-Glu-Trp-OH
	H-Arg-Glu-Glu-Trp-Trp-OH
	H-Glu-Trp-Glu-Asp-Ala-OH
Аналоги бурсина	H-Lys-His-Gly-NH <sub>2</sub> (бурсин)
	H-Lys-His-Gly-NH-NH-Trp-Glu-H

ВЭЖХ данного дипептида приведена на рисунке 2. Масс-спектр дипептида приведен на рисунке 3. Основной пик соответствовал массе иона  $[M+H]^+$ , которая составляла 318,95.

На следующем этапе исследований был изучен процесс координации триптофансодержащих дипептидов с ионом цинка. Первоначально были определены константы кислотной диссоциации дипептида изолейцил-триптофан и построена его диаграмма распределения, которая приведена на рисунке 4. Как показала диаграмма распределения, при физиологических значениях pH в водном растворе дипептид изолейцил-триптофан присутствует во всех трех ионных формах – катионной, анионной и цвиттер-ионной.

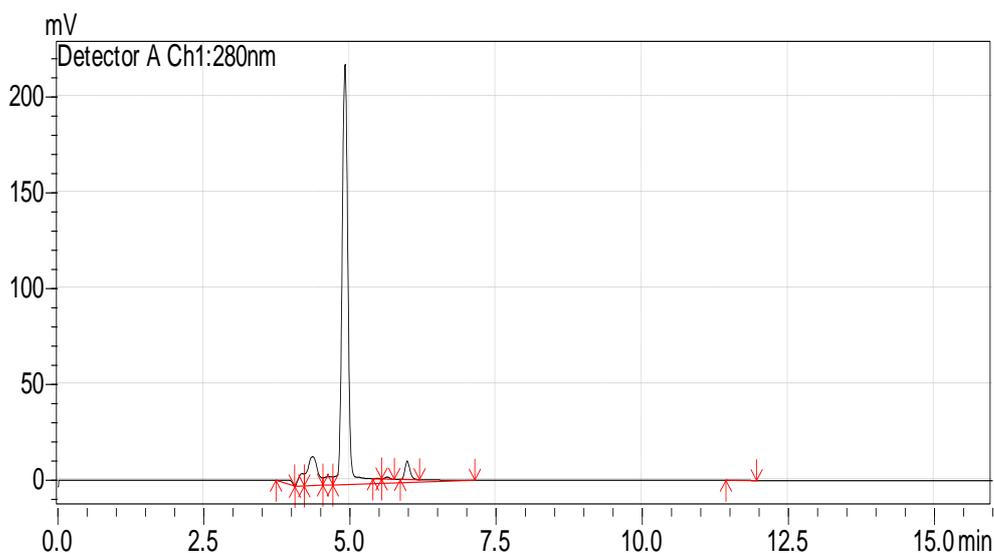


Рисунок 2 - ВЭЖХ дипептида изолейцил-триптофан (колонка Discovery C18 (25 см x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм), подвижная фаза – смесь ацетонитрила и фосфатного буфера (40:60), скорость потока – 1 мл/мин, детектирование – при 254 и 280 нм, время элюирования – 30 минут

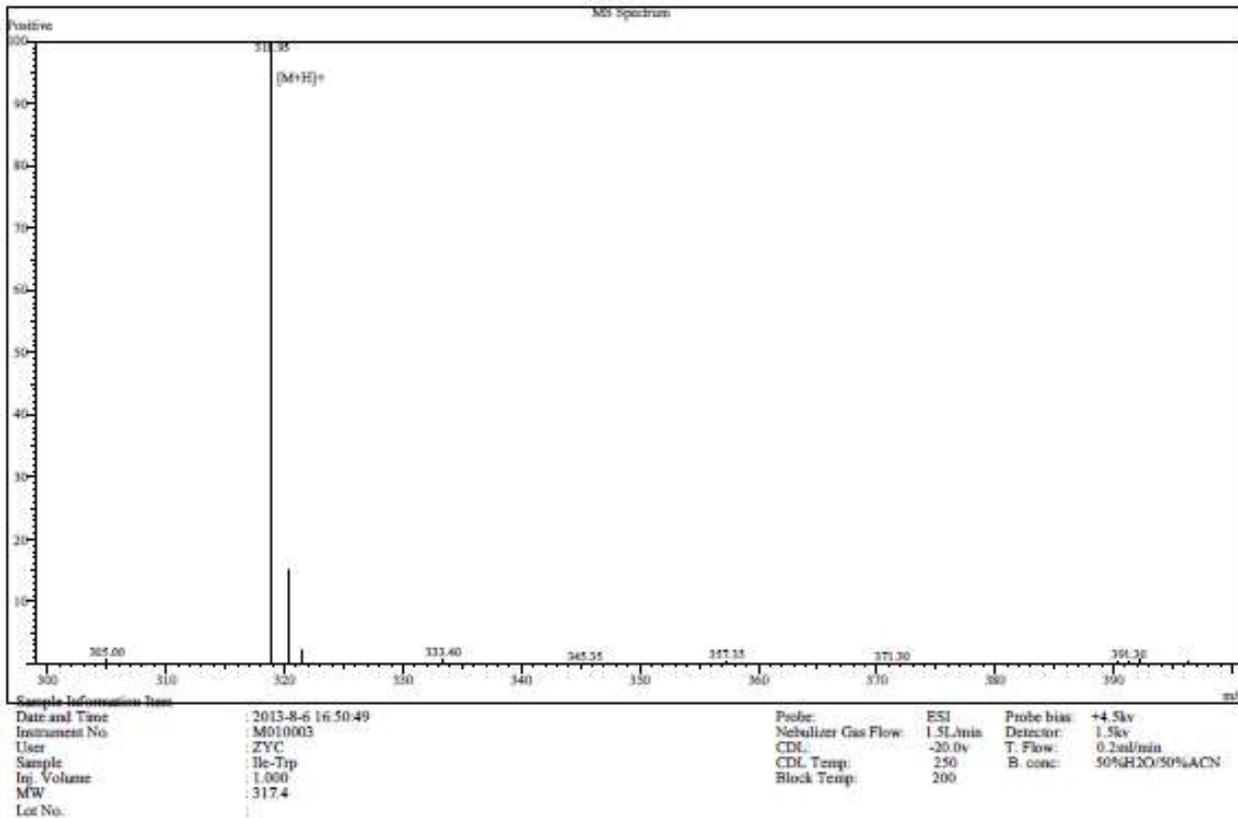


Рисунок 3 - Масс-спектр дипептида изолейцил-триптофан

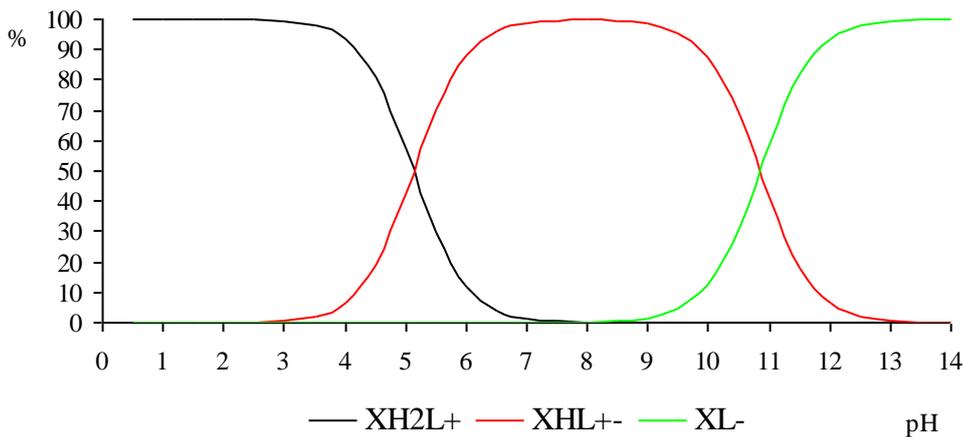


Рисунок 4 - Диаграмма распределения дипептида изолейцил-триптофан

Известно [8], что оптимальным способом получения координационных соединений аминокислот и пептидов в растворе является смешивание водных растворов и выдерживание их при температуре 60-70°C в течение 30 минут. Поэтому получение координационных соединений осуществляли непосредственным взаимодействием дипептида и ацетата цинка в водных растворах с выдерживанием при 60°C в течение 30 минут.

Затем проводили рН-метрическое титрование образующихся координационных соединений. Кривые титрования координационных соединений дипептида изолейцил-триптофан с ионом цинка приведены на рисунке 5.

Как видно из рисунка 5, кривые титрования дипептидов и их координационных соединений отличаются друг от друга, что свидетельствует об образовании координационных соединений.

Расположение кривой титрования координационных соединений ниже кривой титрования дипептида свидетельствует об образовании в растворе комплексных форм, содержащих протонированные формы лиганда [13].

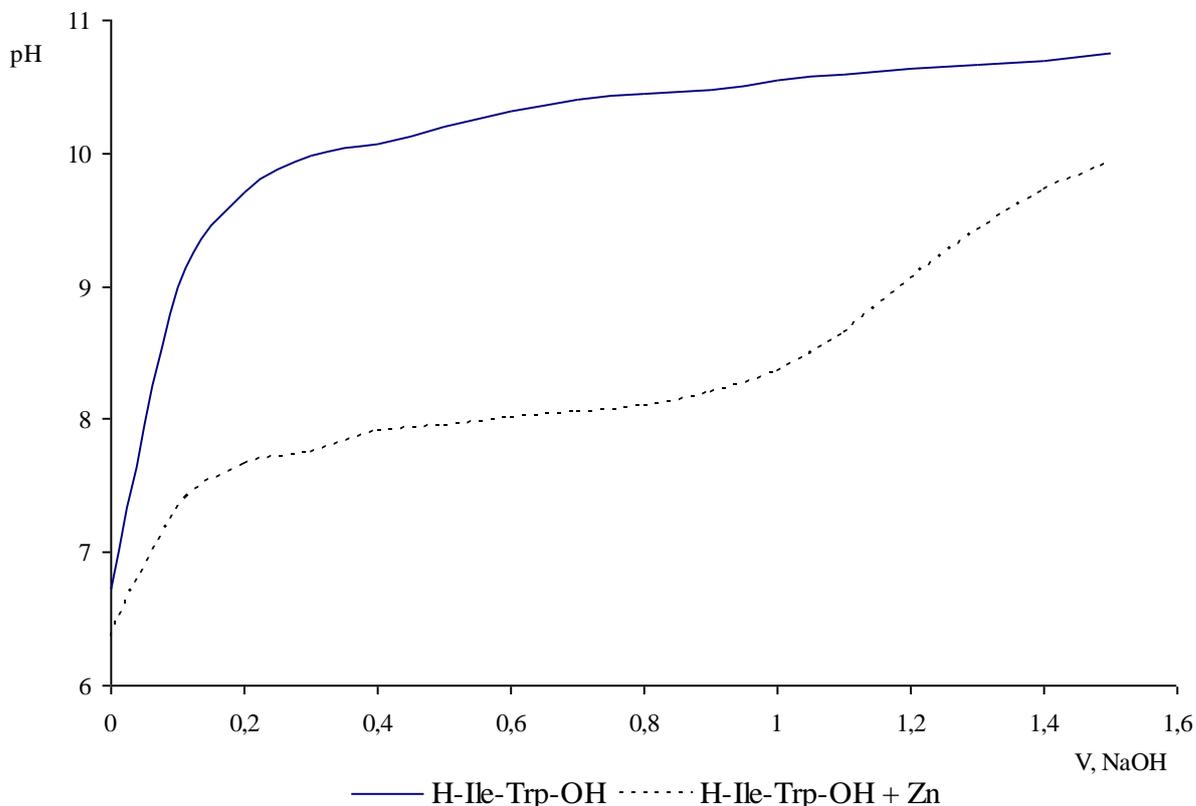
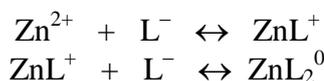
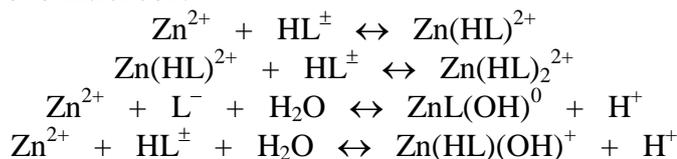


Рисунок 5 – Кривые титрования дипептида H-Ile-Trp-OH и его координационных соединений с цинком

Поэтому в данном случае необходимо учитывать протекание как ступенчатого комплексообразования,



так и образование координационных соединений с протонированным лигандом и образование гидроксокомплексов:



Значения констант образования комплексных форм, полученные с использованием метода окислительной функции, приведены в таблице 2 [6].

Численные значения констант образования координационных соединений позволяют рассчитать диаграммы распределения свободных и связанных в комплексе ионов металла, которые приведены на рисунке 6.

Таблица 2 - Константы образования комплексных форм цинка и дипептида изолейцил-триптофан

Комплексная форма	Обозначение константы образования	Значение lg константы образования
[ZnHL]	$\alpha_{10110}$	3,71
Zn(HL) <sub>2</sub>	$\beta_{10220}$	0,279
ZnL(HL)	$\beta_{10120}$	6,6
Zn <sub>2</sub> (HL) <sub>2</sub>	$\beta_{20220}$	188
Zn(OH)(HL)	$\beta_{10111}$	-0,256

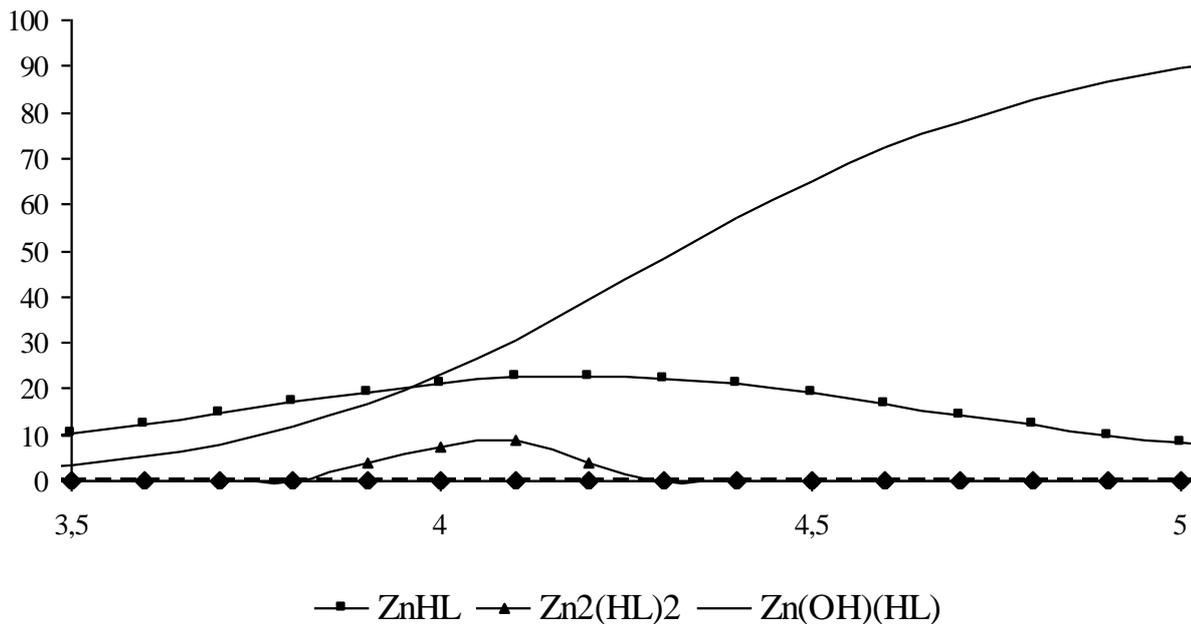


Рисунок 6 - Диаграмма распределения комплексных форм

Таким образом, при взаимодействии цинка и дипептида изолейцил-триптофан в водном растворе происходит образование координационных соединений с преимущественным образованием комплексных форм  $[ZnHL^{\pm}]^{2+}$ ,  $[Zn_2(HL^{\pm})_2]^{2+}$ ,  $[Zn(OH)(HL^{\pm})]^{2+}$ .

Иммунологическую активность полученных координационных соединений изучали *in vivo* по увеличению титра антител у животных, иммунизированных противотейлериозной вакциной (табл. 3).

Полученные результаты показывают, что после координации с ионами металлов происходит увеличение иммунологической активности по сравнению с исходным дипептидом [6].

На основе координационных соединений цинка с дипептидом изолейцил-триптофан был разработан новый иммуномодулирующий препарат тимоцин [5], представляющий собой водный раствор координационных соединений цинка и дипептида изолейцил-триптофан с концентрацией действующего вещества 0,0157%.

Таблица 3 - Иммунологическая активность Н-Пе-Тгр-ОН и его координационных соединений с ионом цинка.

Соединение	Титр противотейлерийных антител		Увеличение титра антител, раз
	РДСК	ИФА	
Н-Пе-Тгр-ОН	1:5-1:40	1:100-1:1600	2
Н-Пе-Тгр-ОН + Zn <sup>2+</sup>	1:10-1:40	1:400-1:1600	2-8
Контроль	1:5-1:20	1:50-1:800	-

Изучение иммуностимулирующих свойств тимоцина показало, что он в 2-8 раз увеличивает количество специфических антител и факторы защиты организма при совместном применении с различными вакцинами. При проведении клинических испытаний эффективность тимоцина проявлялась при лечении различных по своей этиологии заболеваний, таких как хронические диффузные вирусные заболевания печени, злокачественные новообразования, рецидивирующие дерматозы, аллергические состояния. Терапевтические эффекты тимоцина приведены в таблице 4 [3].

Таблица 4 - Терапевтические эффекты тимоцина

Применение тимоцина	Терапевтические эффекты
При вакцинации	Иммуномодулирующее
При лечении инфекционных заболеваний	Антивирусное Антиоксидантное Гепатопротекторное Иммуномодулирующее Иммуностимулирующее
При лечении злокачественных новообразований различной локализации	Гемостабилизирующее Гепатопротекторное Иммуномодулирующее
При лечении псориаза и нейродермита	Иммуномодулирующее

Тимоцин при лечении вирусных гепатитов проявил себя как антиоксидант, гепатопротектор и иммуномодулятор, чем обеспечивается его противовирусное действие, что привело к значительному повышению эффективности соответствующего лечения. При монотерапии только тимоцином, без применения интерферонсодержащих препаратов, срок нормализации измененных показателей в 1,5 раза был меньше, чем при использовании комплексного лечения с применением других иммуномодуляторов и интерферонсодержащих препаратов. Тимоцин зарегистрирован в Таджикистане (рег. № ЛС №000085Т), Киргизии (КР № 7137) и Туркмении (рег. №006371).

Таким образом, разработанный иммуномодулирующий препарат тимоцин показал высокую терапевтическую эффективность при лечении вирусных гепатитов, злокачественных новообразований различной локализации, псориаза и нейродермита.

### Библиографический список

1. Бобиев Г.М. Пептиды, обладающие активностью тимозина  $\alpha_1$  // Диагностика, лечение и профилактика инфекционных, инвазионных и незаразных болезней сельскохозяйственных животных: материалы научной конференции - Душанбе, 1995.-С. 88-92.
2. Бобиев Г.М. Синтез низкомолекулярных иммуноактивных пептидов // Материалы науч.конф., посвящ. 50-летию Института химии им. В.И. Никитина АН Республики Таджикистан.- Душанбе, 1996.-С.21.
3. Бобиев Г.М. Результаты клинических испытаний нового иммуномодулирующего препарата тимоцин // Вакцинология-2008. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней: тезисы докл. Всерос. науч.-практ. конф. - М., 2008.- С.25.
4. Бобиев Г.М. Синтез низкомолекулярных иммуноактивных пептидов //Материалы науч.конф., посвящ. 50-летию Института химии им. В.И.Никитина АН Республики Таджикистан.-Душанбе, 1996.-С.21.
5. Бобиев Г.М. Способ получения иммуностимулирующего препарата тимоцин. // Патент Республики Таджикистан № ТЖ 282,приоритет 08.05.1998.
6. Бобиев Г.М., Исупов С.Д., Гиесов А.Ш. и др. Влияние ионов металлов на иммуностимулирующую активность дипептидов // Проблемы современной химической науки: материалы юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию химического факультета и 65-летию д.х.н.. профессора Якубова Х.М.. Душанбе,1999. С.26-27.
7. Бобиев Г.М., Холназаров Б.М., Бунятян Н.Д. и др. Изучение состава координационных соединений цинка и дипептида изолейцил-триптофан методом окислительного потенциала // Вестник педагогического университета. 2011. № 2 (38). С.29-36.
8. Гликина Ф.Б., Ключников Н.Г. Химия комплексных соединений. М.: Просвещение, 1972. 168 с.
9. Дейгин В.И., Коротков А.М., Помогайбо С.В. и др. Синтез и исследование биологической активности иммуноактивных пептидов // Тезисн. докл. VII Всесоюз.симп. по химии белков и пептидов: тезисы докл. Таллин, 1987. С.173.
10. Крисс Е., Волченкова И.И., Бударин Л.И. Координационные соединения металлов с лекарствами - новые эффективные терапевтические агенты // Коорд. химия. 1990. Т. 16. Вып. 1. С. 11-21.
11. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. М.: Издательство КМК, 2000. 537 с.
12. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука, 2000. 158 с.
13. Шаров С.В. Физико-химическое исследование комплексообразования металлов ША подгруппы с комплексонами смешанного типа: Автореф. дис. канд. хим. наук. - Тверь, 2006. - 21с.
14. Mrabet B., Jouini M., Huet J.et al. Potentiometric, colorimetric and spectroscopic study of copper (II) complex of leucine – enkephalin and tripeptides, containing tyrosine // J. Clin. et phys – chim. Biol. 1992. V 89, №11-12. P. 2187-2205.

\*\*\*

*Бунятян Наталья Дмитриевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Область научных*

*интересов: проблема создания новых лекарственных препаратов с антиоксидантной направленностью действия. E-mail: ndbun@mail.ru.*

*Бобиев Гуломкодир Муккамолевич – кандидат химических наук, доктор биологических наук, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета им. С.Айни (Республика Таджикистан, Душанбе). Область научных интересов: синтез пептидов, разработка лекарственных препаратов на основе низкомолекулярных иммуноактивных пептидов и их координационных соединений с биологически активными металлами. E-mail: bobievgm@rambler.ru.*

УДК 547.781 + 547.785.5 : 579.616 + 615.28

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-ТИО-, 2-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ  
БЕНЗИМИДАЗОЛОВ И КОМПЛЕКСОВ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА С  
ПЕРЕХОДНЫМИ МЕТАЛЛАМИ**

**Е.И. Майборода<sup>1</sup>, В.Н. Брицун<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Национальный университет пищевых технологий, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Институт органической химии НАН Украины, г. Киев, Украина

На сегодняшний день профилактика и лечение заболеваний, вызванных микроорганизмами, остается актуальной проблемой современной терапии. Поэтому поиск активных молекул, разработка на их основе новых, более действенных антимикробных препаратов является важной задачей современной фармацевтической химии.

Перспективными соединениями для решения указанных проблем являются производные бензимидазола. Они доступны, функциональноспособны, устойчивы и имеют широкий спектр биологического действия (противовирусное, антигельминтное, антибактериальное, противоопухолевое, антидиабетическое).

Цель данной работы состоит в обобщении и систематизации информации о противомикробном действии 2-тио-, 2-аминозамещенных бензимидазолов и комплексов производных бензимидазола с переходными металлами.

Эти соединения, а также их комплексы с переходными металлами активны по отношению к болезнетворным штаммам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Helicobacter pylori* и многим другим.

**Ключевые слова:** бензимидазол, бактериальные культуры, антибактериальные препараты.

**ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF BENZIMIDAZOLES 2-THIO,  
2-AMINODERIVATIVES AND COMPLEXES OF BENZIMIDAZOLES WITH  
TRANSITIONAL METALS**

**E.I. Mayboroda<sup>1</sup>, V.N. Britsun<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>National University of Food Technologies, Kiev, Ukraine

<sup>2</sup>Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine

The literature data about antibacterial properties of benzimidazole 2-thio-, 2-aminoderivatives and benzimidazole complexes have been generalized and systematized in the review. Today prevention and treatment of diseases caused by microorganisms is an actual problem of modern therapy. Therefore, the search for active molecules, the based on them development of some new, more effective antimicrobial agents is an important task of modern pharmaceutical chemistry. Promising compounds for solving these problems are benzimidazole derivatives. They are available, functionally capable, stable and have a wide spectrum of biological activities (antiviral, anthelmintic, antibacterial, anticancer, antidiabetic).

The purpose of this paper is to generalize and systematize information about the antimicrobial action of 2-thio-, 2-amino-substituted benzimidazoles and benzimidazole derivatives complexes with transition metals.

These compounds and their complexes with transition metals are active against pathogenic strains *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Helicobacter pylori* and others.

**Key words:** benzimidazole, bacterial cultures, antibacterials.

Способность микроорганизмов приспосабливаться к действию антимикробных препаратов, используемых десятилетиями, является основной причиной снижения эффективности противомикробной химиотерапии. На сегодняшний день проблема профилактики и лечения заболеваний, вызванных микроорганизмами, продолжает быть крайне актуальной. Поэтому поиск активных молекул, разработка на их основе новых, более действенных антимикробных средств является важной задачей современной фармацевтической химии.

Перспективной структурой для конструирования молекул лекарств являются производные бензимидазола, которые могут быть получены по классической реакции Филлипса-Ладенбурга и в дальнейшем функционализированы.

Замещенные бензимидазолы применяются в медицинской практике для лечения заболеваний, обусловленных грибами, бактериями, простейшими и другими возбудителями [1]. У этих веществ обнаружено противовирусное [19,48,52], антигельминтное [14] и антибактериальное действие, в том числе – против штаммов *Mycobacterium tuberculosis* и *Helicobacter pylori* [4,33,50]. Среди бензимидазолов найдены также антидиабетические и противоопухолевые препараты [10,11,18,30,34,38,51,59].

Столь широкий спектр биологического действия производных бензимидазола объясняется их высокой основностью, способностью координироваться с белковыми субстратами, структурным подобием с пуриновыми нуклеотидами.

За последние 10 лет опубликовано большое количество работ, посвященных синтезу и проверке *in vitro* биологических свойств новых производных бензимидазола. Однако, несмотря на действенность бензимидазолов по отношению к различным видам микроорганизмов и наличие большого количества работ по данной тематике, в литературе отсутствовали обзорные статьи в данном направлении.

Недавно в работах [2,3] нами собран и систематизирован материал по противомикробной активности 1-, 1,2- и 1,3-дизамещенных бензимидазолов.

В продолжение в настоящем обзоре нами обобщена информация об антимикробном действии 2-тио-, 2-аминозамещенных бензимидазолов и комплексов производных бензимидазола с переходными металлами.

Структурирование материала осуществлено по строению тестируемых соединений.

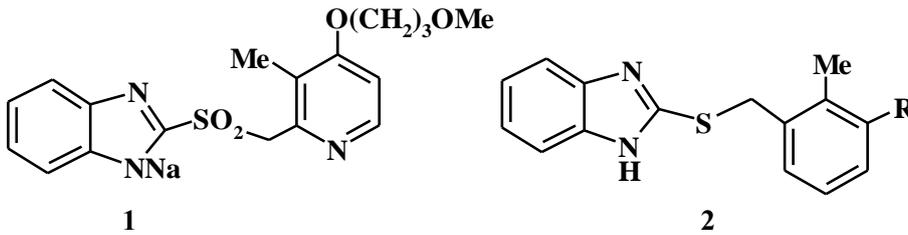
## **1. 2-тиозамещенные бензимидазолы**

2-тиозамещенные бензимидазолы важны в первую очередь тем, что могут препятствовать росту *Helicobacter pylori* – возбудителя таких распространенных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, как язвы, гастриты, дуодениты [33, 50]. Так, выраженная активность по отношению к *Helicobacter pylori* зарегистрирована у натриевой соли рабепразола **1** (МИК составляет 0,25 мкг/мл) [28].

Синтез и антибактериальные свойства этих соединений, а также вероятные механизмы их действия приведены в работах [15,26,28,31,32]. Отмечалось синергическое действие соединений **1** с амоксициллином, кларитромицином и метронидазолом [28].

Активность против *Helicobacter pylori* найдена и у соединений строения **2**, которые угнетают развитие *Helicobacter pylori*, включая штаммы, устойчивые к метронидазолу,

кларитромицину (МИК<sub>90</sub> 0,25-16 мкг/мл) [15]. Однако производные бензимидазола **2** ингибируют жизнедеятельность условно-патогенных микроорганизмов (например, *Staphylococcus aureus*) только при высоких концентрациях (МИК<sub>90</sub> > 64 мкг/мл).



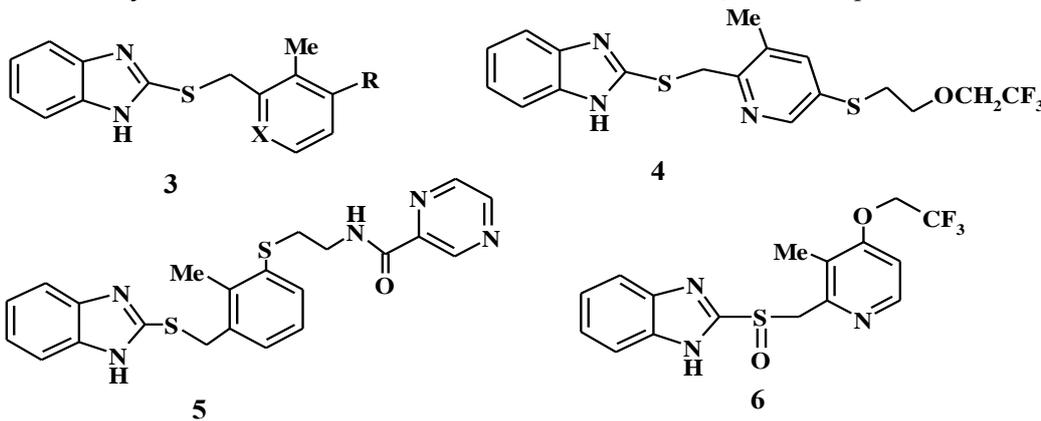
R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCONHPh, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCONHPh, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCONH(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-3)

МИК производных бензимидазола **3** против *Helicobacter pylori* такая же, как для кларитромицина или метронидазола (0,5-4,0 и 2-4 мкг/мл, соответственно). В отличие от последних, соединения **3** характеризуются активностью против узкого спектра микроорганизмов [31].

Ингибирующее действие бензимидазола Y-754 (**4**) по отношению к *Helicobacter pylori* в условиях *in vitro* и *in vivo* составляет 0,025 мкг/мл, и близко к МИК амоксициллина и кларитромицина [26]. Другие аэробные и анаэробные бактерии не чувствительны к действию Y-754.

Соединение **5**, которое структурно подобно молекулам **3** и **4**, активно по отношению к *Helicobacter pylori* (МИК 1-2 мкг/мл) [32].

Лансопразол **6** предлагается как средство для антибактериальной терапии полости рта и предупреждения кариеса [35]. Отмечается, что *Fusobacterium nucleatum* и *Prevotella intermedia* чувствительнее к действию бензимидазолов, чем *Streptococcus mutans*.



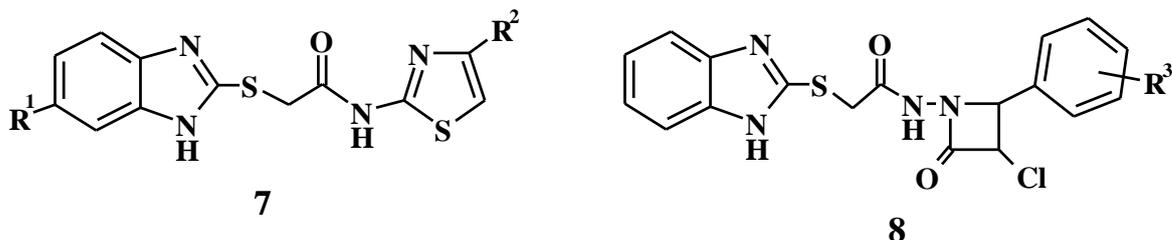
R = S(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>Me, S(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>5</sub>Me, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, 2-(1',2',4'-триазол-1'-ил)этилтио, (5'-нитроимидазол-1'-ил)этилтио; X = CH, N

Антимикробная активность новых производных 1H-бензимидазол-2-тиона по отношению к условно-патогенной микрофлоре исследовалась в работах [5,8,12,20,23,25,27,29,39,58,60]. Особое внимание в ряду этих соединений уделялось амидам (бензимидазол-2'-ил)тиоуксусной кислоты **7-11** [20,23,25,27], что связано как с их синтетической доступностью, так и с высокой активностью.

Амиды (бензимидазол-2'-ил)тиоуксусной кислоты **7** проявили ингибирующие свойства против штаммов *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus cereus* и *Micrococcus luteus*. МИК по отношению к эталонным штаммам *Micrococcus luteus* NRLL B-4375, *Bacillus cereus* NRRL B-3711, *Proteus vulgaris*

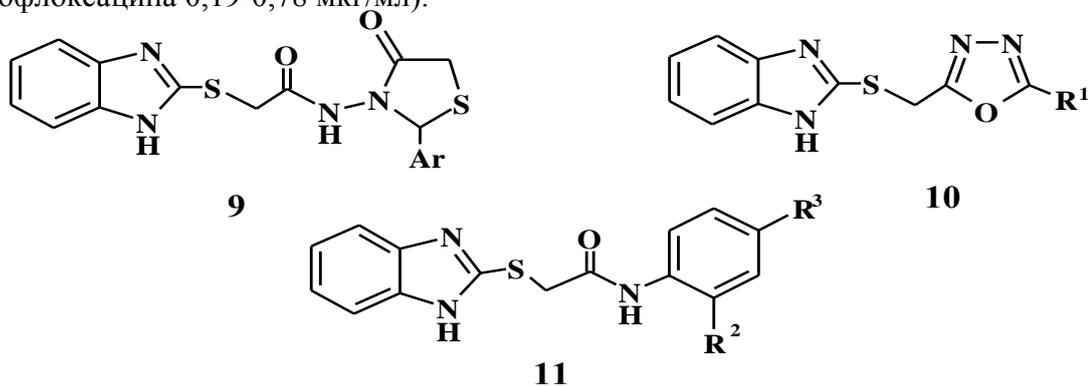
NRRL B-123, *Salmonella typhimurium* NRRL B-4420, *Staphylococcus aureus* NRRL B-767, *Escherichia coli* NRRL B-3704 составляет 15,0-125 мкг/мл [27].

Действие амидов **8** изучалось против эталонных спорообразующих и неспорообразующих бактерий: *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 6538) [20].



$R^1 = \text{H, Cl}$ ;  $R^2 = \text{COOEt, CH}_2\text{COOEt}$ ;  $R^3 = \text{2-HO, 3-HO, 4-HO, 2-MeO, 4-MeO, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-NO}_2, \text{3,4,5-(MeO)}_3$

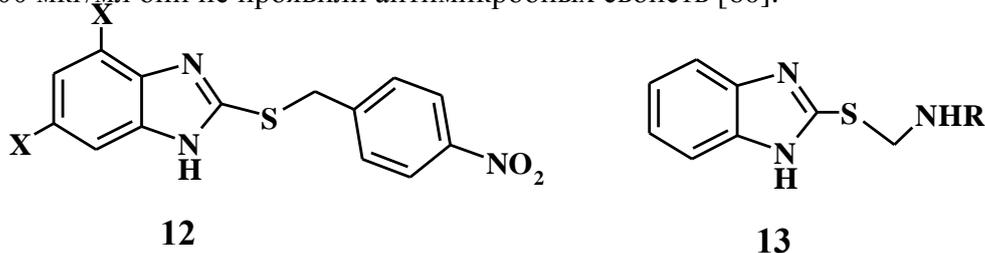
В работах [23,25] был проведен скрининг противомикробного действия амидов **9-11** по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*. МИК, в зависимости от типа микроорганизмов, составляет 1-8 мкг/мл (у ципрофлоксацина 0,19-0,78 мкг/мл).



$\text{Ar} = \text{4-ClC}_6\text{H}_4$ ;  $R^1 = \text{Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4, \text{3-HOC}_6\text{H}_4, \text{4-HOC}_6\text{H}_4, \text{3,5-(HO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{3,4,5-(HO)}_3\text{C}_6\text{H}_2, \text{4-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{2-Cl-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{3-пиридил}$ ;  
 $R^2 = \text{H, Me, Cl, NO}_2$ ;  $R^3 = \text{OH, NH}_2, \text{COCF}_3$

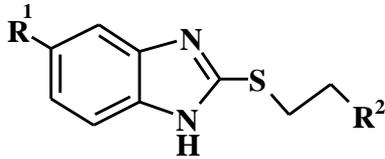
Грамотрицательные (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Bordetella bronchiseptica*) и грамположительные бактерии (*Enterococcus faecalis*) (соответственно, МИК 100-400 и 25-100 мкг/мл) малочувствительны к действию 4,6-дихлор- и 4,6-дибромбензимидазолов **12** [8].

Дигидрофолиатредуктаза (DHFR) является важной мишенью для антибактериальных средств класса антиметаболитов. С целью поиска таких веществ был осуществлен скрининг производных бензимидазола **13**. Однако в концентрациях 50-200 мкг/мл они не проявили антимикробных свойств [60].

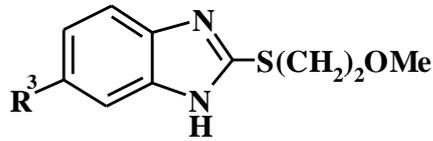


$\text{X} = \text{Cl, Br}$ ;  $\text{R} = \text{4-HOC}_6\text{H}_4\text{NH, 4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH, (пиримидин-2-ил)-амино, (N-фенил-N-ацетил)амино, 2,4-динитрофениламино, (2-пиридинил)карбамоил}$

(Бензимидазол-2'-ил)тиоэтаны **14** и **15** слабо угнетают (МИК 50-400 мкг/мл) рост аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, спорообразующих и неспорообразующих бактерий *Staphylococcus aureus*, *Myotis flavus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus stenothersophilus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. citreus*. Ингибирующие свойства соединений существенно уступали действию референтных препаратов – метронидазола, эритромицина и стрептомицина [29,58].



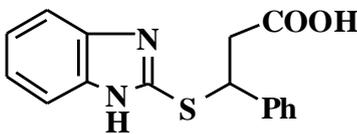
**14**



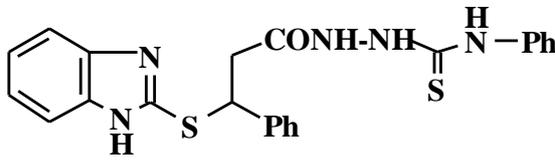
**15**

$R^1 = \text{H, Me, Cl, COOH}; R^2 = \text{NMe}_2, \text{NEt}_2;$   
 $R^3 = \text{MeO, EtMeCH, Br, Me, NO}_2, \text{1-метил-1-циклопропил}$

(Бензимидазол-2'-ил)этанкарбоновая кислота **16** и ее тиосемикарбазид **17** угнетают жизнедеятельность бактерий *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25922) (МИК  $\geq 20$  мкг/мл, МИК цефтазидама и цефоперазона 4-8 мкг/мл) [5].



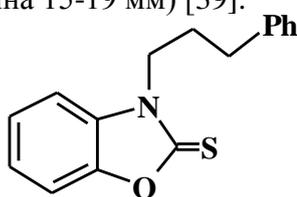
**16**



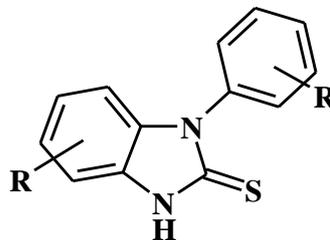
**17**

Гиалуронидаза является важным ферментом межклеточного пространства бактерий [12]. В качестве ингибитора фермента был предложен 3-(фенилпропионил)бензоксазол-2-тион **18** (МИК 6,4 мг/мл при pH 7,4 и 4,0 мг/мл при pH 5,0).

Соединения **19** в дозе 10 мкг/диск не проявили существенных противомикробных свойств по отношению к *Escherichia coli*, *Bacillus pumilis*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella sonnei*, *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa* (диаметр зоны ингибирования 11-13 мм, для гентамицина 15-19 мм) [39].



**18**



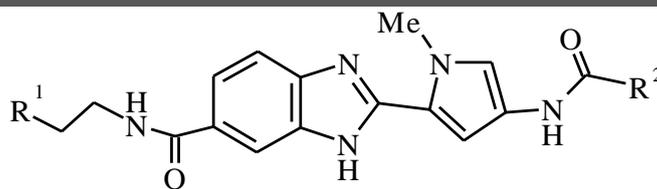
**19**

$R = \text{H, 3-Me, 4-Me, 2-NO}_2, \text{3-NO}_2, \text{4-MeO, 2-Br 4-Cl, COOH}$

## 2. 2-аминобензимидазолы

2-аминозамещенные бензимидазолы перспективны против микроорганизмов, резистентных к действию других антимикробных препаратов.

Так, производные 2-аминобензимидазола **20** оказались активными как по отношению к грамположительным метицилин-, ванкомицинрезистентным бактериям (*MRSA*, *VRE*), так и к грамотрицательным (*Escherichia coli*) микроорганизмам (МИК 0,25-4 мкг/мл) [13].

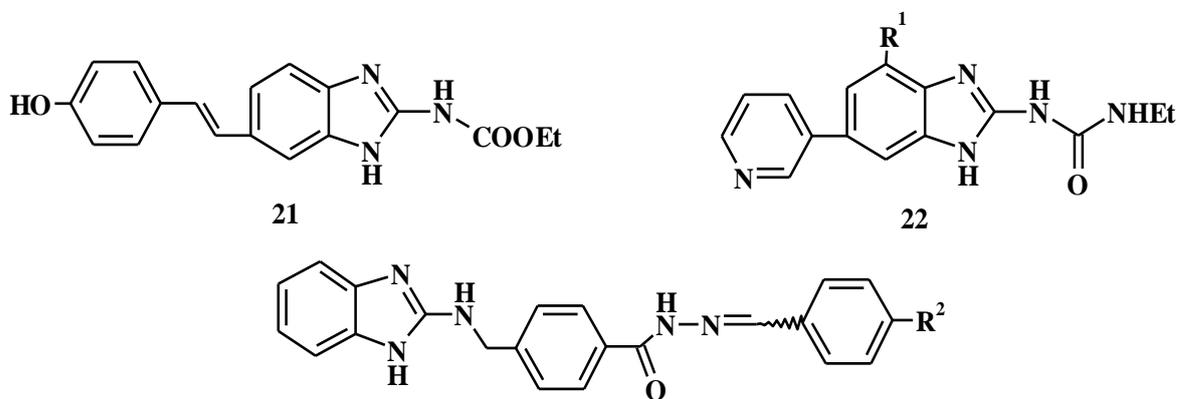


20

$R^1$  = 4-морфолинил, 4-тиоморфолинил, 1-пиперидинил;  $R^2$  = 3-хлор-2-тиенил, 3-хлорбензо[*b*]тиофен-2-ил, 2,4- $F_2C_6H_3$ , 4-Cl-2- $FC_6H_3$ , изохинолин-3-ил

Бактериальные гиразы и топоизомераза IV являются известными биологическими мишенями для фторхинолонов. В работе [16] замещенные (бензимидазол-2'-ил)-2-карбаматы **21** и (бензимидазол-2'-ил)-2-мочевины **22** идентифицированы как микромолярные GyрВ-ингибиторы. При опытах *in vitro* и *in vivo* соединения **21** и **22** продемонстрировали высокую антимикробную эффективность по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (МИК 0,016-16 мкг/мл).

Бензимидазолы **23** при тестировании на штаммах *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella thyphimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis* проявили слабовыраженное антимикробное действие (МИК 50-200 мкг/мл) [37].



21

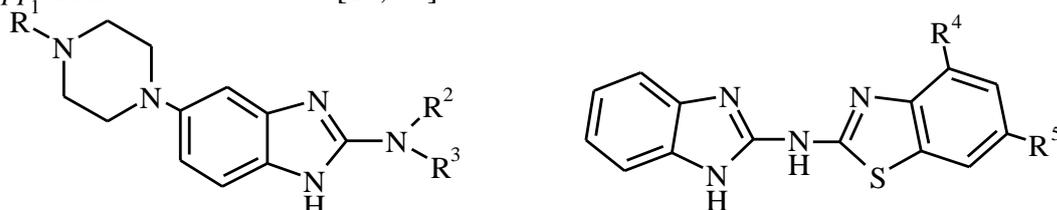
22

23

$R$  = H, 3-фторопиридин-2-ил;

$R^1$  = H, Me, Cl, F, Br, OMe, OEt, NMe<sub>2</sub>, NEt<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, COOH

Соединения **24** и **25** в высоких концентрациях (100-200 мкг/мл) способны угнетать рост и размножение *Proteus mirabilis* (MTCC-425), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC-424), *Bacillus subtilis* (MTCC-619), *Staphylococcus aureus* (MTCC-96), *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и *Micrococcus luteus* [17, 47].



24

25

$R^1$  = H, Me;  $R^2, R^3$  = Et, Pr, *n*-Bu, PhCH<sub>2</sub>, *n*-циклогексил;  $R^4$  = H, Me;  $R^5$  = H, F, Br

### 3. Комплексы производных бензимидазола с переходными металлами

Необходимо отметить, что использование комплексных соединений производных бензимидазола с переходными металлами как противомикробных средств малоперспективно вследствие токсичности ионов металлов, которые входят в их состав.

Тем не менее, синтезу и исследованию биологических свойств этих соединений посвящены работы [6, 7, 9; 40-46; 53-57].

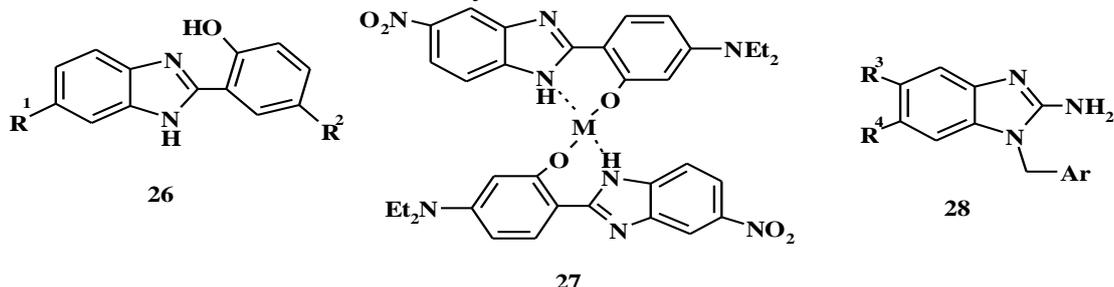
Комплексы общей формулы  $[Me(L)]NO_3$ ,  $[Me(L)_2](NO_3)_2$ , синтезированы реакцией 2-(2'-гидрокси-5'-R<sup>2</sup>-фенил)-6-R<sup>1</sup>-1H-бензимидазолов (LH) **26** с  $Fe(NO_3)_3$ ,  $Cu(NO_3)_2$ ,  $AgNO_3$ ,  $Zn(NO_3)_2$ ,  $AgNO_3$ ,  $Zn(NO_3)_2$ ,  $Zn(ClO_4)_2$ ,  $Hg(NO_3)_2$ . Они тестировались на штаммах *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enteritidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* и показали невысокую активность (МИК 5-50 мкг/мл) [53-55,57]. Все комплексы (кроме  $[Zn(L)(H_2O)_2]NO_3$ ) и лиганды **26** ингибируют рост *Staphylococcus aureus*. Комплексы  $[AgLH](NO_3)$  и  $[Cu(LH)_2](NO_3)_2$  проявляют активность против *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* [44],  $[Zn(L)]ClO_4$  – против *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Bacillus subtilis* [55].

Установлено, что комплексы  $[Fe(L)_2](NO_3) \cdot 3H_2O$  и  $[Cu(L)_2] \cdot 2H_2O$  продемонстрировали более выраженную активность по отношению к *Staphylococcus epidermidis*, чем ципрофлоксацин [55].

Комплексы **27** 5-(диэтиламино)-2-(5'-нитро-1H-бензимидазол-2'-ил)фенола с Co (II), Cu (II), Ni (II) и Fe (II) малоактивны по отношению к *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* (МИК 60-180 мкг/мл) [40]. Отмечалось, что ингибирование жизнедеятельности микробов комплексами в 1,5-2 раза выше, чем бензимидазолами-лигандами.

Комплексы 2-аминобензимидазола (LH) общей формулы  $M(LH)_n(NO_3)_y \cdot xH_2O$  (M = Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II), Ag (II); n = 1,2; y = 1,2; x = 0,1,2,6) продемонстрировали умеренные антибактериальные свойства на *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Saccharomyces cerevisiae* [41].

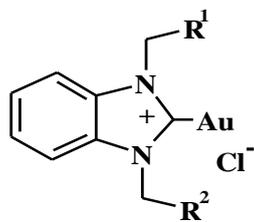
Комплексы хлорида кобальта (II) [48], меди (II) [49,50], цинка (II) [45] с 2-амино-1-R-бензимидазолами **28**, антимикробное действие которых исследовалось против *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea* в концентрациях 100 мкг/мл, были более действенны против грамположительных микроорганизмов. Активность комплексов выше, чем у лигандов.



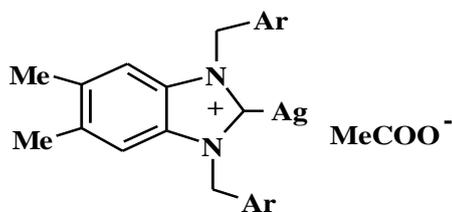
$R^1 = H, Me, Cl, NO_2$ ;  $R^2 = H, Br, Me, MeO, NO_2$ ;  $M = Co^{2+}, Cu^{2+}, Ni^{2+}, Fe^{2+}$

$R^3 = H, Me$ ;  $R^4 = H, Me$ ;  $Ar = Ph, 3-MeC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 3-FC_6H_4$

Антибактериальная активность комплексов карбенов с  $Au^+$  (**29**) и  $Ag^+$  (**30**) проверялась на штаммах *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* [36,46] (схема 13). Экспериментально установлено, что активность бензимидазолов **29** (МИК 12,5 мкг/мл) существенно меньше действенности ампициллина (МИК 1,56-3,12 мкг/мл). Высокая активность по отношению к указанным микроорганизмам обнаружена только у соединения **30** [46]. Активность, вероятно, обусловлена ионами  $Ag^+$ , что образуются при диссоциации комплексов **30** в исследуемых средах.



29



30

$R^1, R^2 = 3,4,5\text{-}(\text{MeO})_3\text{C}_6\text{H}_2, 2,3,4,5,6\text{-гексаметилфенил}; \text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-NC-C}_6\text{H}_4$

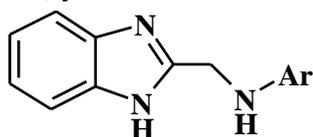
Найдены ингибирующие свойства и у комплексов 2-(фениламинометил)-1H-бензимидазола **31** (LH) с Pd (II) и Pt (II), которые имеют формулу  $[\text{M}(\text{LH})\text{Cl}_2] \cdot z\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{M} = \text{Pd}, z = 0; \text{M} = \text{Pt}, z = 1$ ) и  $[\text{Pd}(\text{LH})_2]\text{X}_2 \cdot z\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{NO}_3, \text{SCN}; z = 0,1$ ). Эти соединения угнетают развитие и размножение *Staphylococcus aureus* в значительных концентрациях 50-60 мкг/мл [6].

Комплексы 2-(4'-нитрофениламинометил)-1H-бензимидазола **31** с Pd (II) и Pt (II) тестировались против широкого спектра бактерий: *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae* [22]. Установлено, что к палладиевому комплексу более чувствительны *Escherichia coli* и *Neisseria gonorrhoeae*. Ингибирующее действие комплексов обусловлено влиянием на процессы синтеза компонента клеточной стенки – пептидогликана.

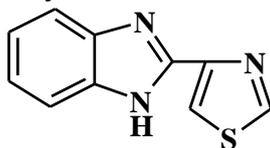
В работе [49] сообщалось о синтезе двух новых комплексов:  $[\text{Cu}(\text{TBZH})(\text{VipyH})]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и  $[\text{Cu}(\text{TBZ})(\text{PhenH})]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (TBZH = тиабендазол **32**, PhenH = 1,10-фенантролин **33**, VipyH = 2,2'-бипиридин **34**). Эти комплексы, лиганды и хлорид меди (II) тестировались на наличие у них антимикробных свойств. Показано, что эти комплексы являются активными ингибиторами роста и размножения грамположительных спорообразующих, неспорообразующих бактерий и грамотрицательных микроорганизмов: *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.* и *Escherichia coli*.

Токсичность  $\text{IC}_{50}$ , рассчитанная методами CAL-27 и SK-MEL-31, составляет для нитрата тиабендазола и комплекса  $[\text{Cu}(\text{TBZH})_2\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOH}$ , соответственно, 453-677 и 47-55 мкмоль [21]. Это свидетельствует о том, что комплексы солей тяжелых металлов с органическими лигандами на порядок токсичнее лиганда.

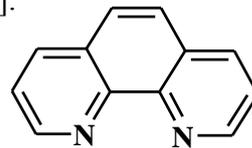
Невысокое антимикробное действие зарегистрировано у комплексов Pt (II) с производными бензимидазола **35**: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Escherichia coli* (ATCC 25922) и *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) чувствительны к их действию в диапазоне концентраций 10-40 мкг/мл. Кроме этого, у комплексов обнаружены мутагенные свойства [24].



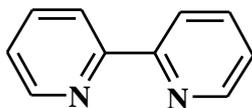
31



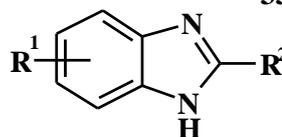
32



33



34



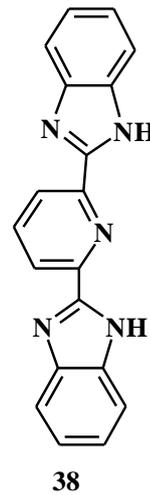
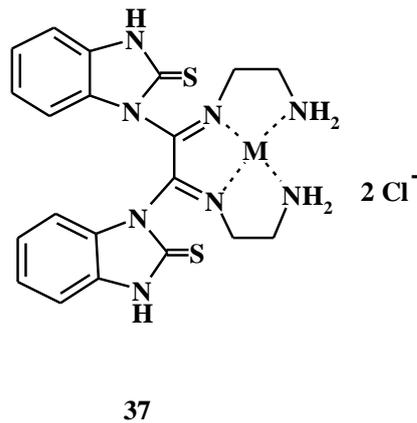
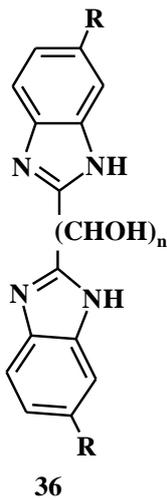
35

$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4; \text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{CH}_2\text{SH}, 2\text{-пиридил}$

Комплексы замещенных бензимидазолов **36** (LH) с хлоридами Zn (II), Cd (II) и Hg (II) тестировались на штаммах *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* и *Proteus mirabilis* [56]. Установлено, что МИК, в зависимости от тест-объекта, составляет 0,65-98,0 мкг/мл. Ртутные комплексы показали высокую антимикробную активность по отношению ко всем микроорганизмам, тогда как ингибирующие свойства  $Zn_2(L)Cl_4$  слабые. К действию  $Cd(L)Cl_2$  чувствителен только эпидермальный стафилококк.

Сообщалось [9], что при концентрациях 0,065-0,136 мкг/мл комплексы никеля (II) **37** более активны против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, чем подобные по структуре комплексы меди (II) **37**.

2,6-Бис(бензимидазол-2-ил)пиридин (LH) **38** и его комплексы состава  $[M(L)Cl_2]$  (M = Zn, Cd, Hg) и  $[Fe(LH)_2](ClO_4)_2$  проявили слабое ингибирование роста и размножения как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [7].



R =H, Me, Cl, NO<sub>2</sub>; n = 2, 4; M = Cu (II), Ni (II)

### Выводы

Приведенные нами данные свидетельствуют о том, что 2-тио- и 2-амино-замещенные бензимидазолы во многих случаях проявляют высокую антибактериальную активность.

К действию бензимидазолов чувствительны даже стойкие к другим антимикробным средствам микроорганизмы, например *MRSA* и *VRE*.

В целом производные бензимидазолов более действенны против грампозитивных микробов.

Наиболее перспективными для дальнейшего изучения антимикробной активности являются 2-(гетерилалкилтио)бензимидазолы **1-3** (МИК против *Helicobacter pylori* 0,025-1,0 мкг/мл), а также производные 2-(2'-пирролил)аминобензимидазола **20** (для метициллин- и ванкомицинрезистентных бактерий (*MRSA*, *VRE*) МИК 0,25-4 мкг/мл), замещенные (бензимидазол-2'-ил)-2-карбаматы **21** и (бензимидазол-2'-ил)-2-мочевины **22** (для *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* МИК 0,016-16 мкг/мл).

Комплексы солей тяжелых металлов с органическими бензимидазолсодержащими лигандами проявляют слабое действие и высокую токсичность, что делает такие соединения непригодными для дальнейших поисков противомикробных средств.

Обобщенная нами информация после соответствующей обработки (использование первичных фильтров по молекулярной массе, растворимости, коэффициента распределения вода/октанол, молекулярного докинга, исследования фармакокинетики)

может быть использована для целенаправленного поиска активных соединений с целью разработки на их основе новых высокоэффективных антимикробных средств.

### Библіографічний список

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1998. – Ч.2. – 574 с.
2. Брицун В.М., Вринчану Н.О. // Фармакологія та лікарська токсикологія. 2013. №2(33). - С.3-12.
3. Брицун В.М., Вринчану Н.О. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. - №3(34). - С.3-11.
4. Брицун В.Н., Карпов П.А., Емец А.И. // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2011. - Т.9. Вип.3, № 35. - С.3-14.
5. Брицун В.М., Денисюк Н.М., Вринчану Н.А. // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2006. – Т.4. - Вип.4, № 16. - С.60-62.
6. Abdel G. N.T, Mansour A.M. // Spectrochim Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc. – 2011. - Vol. 81, №1. – P.529-43.
7. Aghatabay N.M., Neshat A., Karabiyik T. // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol.42, № 2. – P.205-213.
8. Andrzejewska M., Yopez-Mulia L., Tapia A. // Eur. J. Pharm. Sci. – 2004. – Vol. 21,- № 2-3. –P.323-329.
9. Arjmand F., Mohani B., Ahmad S. // Eur. J. Med Chem. – 2005. – Vol.40, № 11. – P.1103-1110.
10. Bhattacharya S., Chaudhuri P. // Curr. Med. Chem. – 2008. – Vol.15(18). – P.1762-1777.
11. Boiani M., Gonzalez M. // Mini Rev. in Med. Chem. - 2005. – Vol.5, №4. - P.409-424.
12. Braun S., Botzki A., Salmen S. // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol.46, №9. – P.4419-4429.
13. Burli R.W., McMinn D., Kaizerman J.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol.14, № 5. – P.1253-1257.
14. Canete R., Escobedo A.A. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2009. – Vol.103(5). – P.437- 442.
15. Carcanague D., Shue Y.K., Wuonola M.A. // J. Med. Chem. – 2002. – Vol.45, №19. – P.4300-4209.
16. Charifson P.S., Grillot A.L., Grossman T.H. // J. Med. Chem. – 2008. – Vol.51, № 17.-P -5243-5263.
17. Chaudhary M., Pareek D., Pareek P.K. // Bull. Korean Chem. Soc. – 2011. - Vol. 32, № 1. – P.131-136.
18. Dawood K.M., Elwan N.M., Abdel-Wahab B.F. //ARKIVOC. – 2011. – P. 111-195
19. De Clercq E., Naesens L. // J. Clin. Virol. – 2006. – Vol.37, № 1. – P.82–86.
20. Desai K.G., Desai K.R. // Bioorg. Med. Chem. – 2006. - Vol. 14, № 24. - P. 8271-8279.
21. Devereux M., McCann M., Shea D. // J. Inorg. Biochem. – 2004. – Vol.98. – P.1023–1031
22. Ghani N.T.A., Mansour A.M. // Inorganica Chimi. Acta. – 2011. - Vol. 37, №31. – P.249–258.
23. Goud V.M., Sreenivasulu N., Rao S. // Pharma Chem. - 2011. – Vol.3(1). – P.446-452.
24. Gumus F., Pamuk I., Ozden T. // J. Inorg. Biochem. – 2003. – Vol.94(3). – P.255-262.
25. Hosamani K.M., Shingalapur R.V. // Arch. Pharm. – 2011. – Vol.344, № 5. – P.311-319.
26. Iwao E., Yamamoto K., Yokoyama Y. // J. Infect. Chemother. – 2004. – Vol. 10, № 2. – P.90-96.
27. Kaplancikli Z.A., Turan-Zitouni G., Revial G. // Arch. Pharm. Res. – 2004. – Vol.27, №11. - P.1081-1085.

28. Kawakami Y., Akahane T., Yamaguchi M. // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2000. – Vol.44, №2. – P.458-461.
29. Kazimierczuk Z., Upcroft J.A., Upcroft P. // *Acta Biochim Pol.* – 2002. – Vol.49, № 1. – P.185-195.
30. Khokra S.L., Choudhary D. // *Asian J. Biochem. Pharm. Res.* – 2011.– Vol.1(3). – P. 476-486.
31. Kuhler T.C., Swanson M., Christenson B. // *J. Med. Chem.* – 2002. - Vol.45, № 19. – P.4282-4299.
32. Mills S.D., Yang W., MacCormack K. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol.48, № 7. – P.2524-2530.
33. Muri E.M., Williamson J.S. // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2004. – Vol.4, № 2. – P.201-206.
34. Narasimhan B., Sharma D. // *Med. Chem. Res.* – 2012. - Vol.21(3). – P.269-283.
35. Nguyen P.T., Baldeck J.D., Olsson J. // *Oral. Microbiol. Immunol.* – 2005. – Vol.20, №2. – P.93-100.
36. Ozdemir I., Temelli N., Gunal S. // *Molecules.* – 2010. - Vol. 15, № 4. – P.2203-2210.
37. Ozkay Y., Tunali Y., Karaca H. // *Arch. Pharm. Res.* – 2011. – Vol.34(9). – P.1427-1435.
38. Pathak D., Siddiqui N., Bhriгу B. // *Pharm. Lett.* – 2010. – Vol.2(2). – P.27-34.
39. Patil D.N., Chaturvedi S.C., Kale D.L. // *Continent. J. Pharm. Sci.* – 2008. – Vol.2. – P.44 – 48.
40. Padalkar V.S., Patil V.S., Gupta V.D. // *International Scholarly Research Network.* – 2011. - Article ID 738361,7.
41. Podunavac-Kuzmanovic S.O., Cvetkovic D., Vojinovic L.S. // *APTEFF.* - 2004. – Vol.35, № 1. – P.280-286.
42. Podunavac-Kuzmanovic S.O., Cvetkovic D., Cetkovic G.S. // *APTEFF.* - 2004. – Vol.35, № 1. – P.231-237.
43. Podunavac-Kuzmanovic S.O., Markov S.L. // *CEJOEM.* – 2006. - Vol.12(1). – P.61-66.
44. Podunavac-Kuzmanovic S.O., Cvetkovic D // *Rev. Roum. Chim.* – 2010. – Vol.55, № 7. – P.363-367.
45. Podunavac-Kuzmanovic S.O., Cvetkovic D. // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2007. – V.72, № 5. – P.459– 466.
46. Patil S., Deally A., Gleeson B., [et al.] // *Metallomics.* – 2011. – Vol.3, № 1. - P.74-88.
47. Rajak H., Thakur B.S., Parmar P. // *Pharm. Sinica.* – 2011. – Vol. 2, № 4. – P.93-98.
48. Reddy B.S., Sharma S.K., Lown J.W. // *Curr. Med. Chem.* – 2001. – Vol.8(5). – P.475–508.
49. Ren X., Chen J., Le X. // *Chin. J. Chem.* - 2011. – Vol.29, № 7. – P.1380-1388.
50. Sharara A.I. // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2005. - Vol. 3, №6. – P.863-870.
51. Santosh P.C., Pandeya S.N., Pathak A.K. // *Int. J. Res. Ayur. Pharm.* – 2011. – Vol.2, №6. – P.1726-1737.
52. Trofe J., Pote L., Wade E. // *Ann. Pharmacother.* – 2008. - Vol.42(10). –P.1447-1457.
53. Tavman A. // *Turk. J. Chem.* – 2009. – Vol. 33. – P.321-331.
54. Tavman A., Ikiz S., Bagcigil A.F.// *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* – 2010. – Vol.24, № 3. – P.391-400.
55. Tavman A., Boz I., Birteksoz A.S. // *J. Coord. Chem.* – 2010. – Vol.63(8). – P.1398-1410.
56. Tavman A., Birteksoz S., Otuk G. // *Folia Microbiologica.* – 2005. – Vol. 50, № 6. – P. 473- 478.
57. Ulkuseven B., Tavman A., Otuk G. // *Folia Microbiol.* – 2002. – Vol. 47(5). – P.481-487.

- 
58. Varaprasad D., Rao G.M., Rao S. // Asian J. Chem. – 2009. - Vol. 21, № 6. – P.4251-4257.
59. Walia R., Hedaitullah Md., Naaz S.F. // Int. J. Res. Pharm. Chem. - 2011. - Vol.1, №3. – P. 565-574.
60. Yaseen G., Sudhakar J. // Int. J. Pharm. BioScie. – 2010. – Vol.1, № 4. - P.281-286.

\*\*\*

*Майборода Елена Ивановна – кандидат химических наук, доцент Национального университета пищевых технологий, Киев, Украина. Область научных интересов: синтез и исследование биологически активных соединений. E-mail: mayboroda\_L@rambler.ru*

*Брицун Василий Николаевич – доктор химических наук, старший научный сотрудник отдела химии биологически активных веществ Института органической химии НАН Украины. Область научных интересов: синтез и исследование биологически активных соединений. E-mail: Britsun167@rambler.ru*

УДК 615.451

## РАЗРАБОТКА НОВОГО ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА ТИМОФЕР

*Б.М. Холназаров<sup>1</sup>, Г.М. Бобиев<sup>2</sup>, Н.Д. Бунятян<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Таджикский национальный университет, г.Душанбе, Таджикистан

<sup>2</sup>Таджикский государственный педагогический университет им. С.Айни, г.Душанбе, Таджикистан

<sup>3</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва

Приведены результаты разработки иммуномодулирующего препарата тимофер на основе координационных соединений дипептида изолейцил-триптофан с железом (II), включающие изучение координации дипептида изолейцил-триптофан с железом (II), изучение иммуностимулирующей активности координационных соединений, результаты доклинических и клинических исследований тимоцина. Методом pH-метрического титрования показано, что при взаимодействии цинка и дипептида изолейцил-триптофан в растворе образуются следующие комплексные формы:  $[\text{Fe}(\text{HL}^\pm)]^{2+}$  ( $\beta = 1,00 \times 10^{34}$ ),  $[\text{Fe}(\text{HL}^\pm)_2]^{2+}$  ( $\beta = 6,25 \times 10^{11}$ ),  $[\text{Fe}(\text{HL}^\pm)\text{OH}]^+$  ( $\beta = 4,01 \times 10^{26}$ ),  $[\text{Fe}(\text{L}^-)]^+$  ( $\beta = 8,10 \times 10^{18}$ ),  $[\text{Fe}(\text{L}^-)_2]^+$  ( $\beta = 7,50 \times 10^{28}$ ),  $[\text{Fe}(\text{L}^-)\text{OH}]^+$  ( $\beta = 1,03 \times 10^{29}$ ). Показано, что иммуностимулирующая активность координационных соединений в 2 раза превышает таковую исходного дипептида. Разработаны и стандартизированы субстанция, стандартный образец и лекарственная форма тимофера. Разработанный иммуномодулирующий препарат тимофер показал высокую терапевтическую эффективность при лечении больных железодефицитными анемиями, с гнойно-воспалительными процессами и травматическими повреждениями челюстно-лицевой области, с хроническими воспалительными заболеваниями органов гениталий (ЦМВ, ВПГ, хламидиоз, хронический эндометрит, хронический сальпингоофорит, уреаплазмоз), с хроническим бронхитом, хроническим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой, пневмонией, с хроническим гломерулонефритом, осложненным ХПН и анемией Брайта, с ревматологическими заболеваниями, гинекологических больных с анемиями средней и тяжелой степени тяжести, при хирургическом лечении больных с нагноительными заболеваниями легких, пороками сердца и хроническими перикардитами, оперированными в условиях искусственного кровообращения. Тимофер зарегистрирован в Таджикистане (рег.№ ЛС №002866).

**Ключевые слова:** иммуномодулирующий препарат, тимофер, координационные соединения, изолейцил-триптофан, железо.

## DEVELOPMENT OF A NEW IMMUNOMODULATING DRUG TIMOFER

*B.M. Kholnazarov<sup>1</sup>, G.M. Bobiev<sup>2</sup>, N.D. Bunyatyan<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Tajik National University, Dushanbe, Tajikistan

<sup>2</sup>Tajik State Pedagogical University named S.Ayni, Dushanbe, Tajikistan

<sup>3</sup>FGBI «Scientific Center for Expertise of Medical Products» Russian Ministry of Health, Moscow

Results of the development of an immunomodulating drug timofer based on coordination compounds isoleucyl-tryptophan dipeptide with iron (II), including the study of coordinate

isoleucyl-tryptophan dipeptide with iron (II), the study of the immunostimulatory activity of the coordination compounds, the results of the preclinical and clinical studies of timotsin are presented. Method of pH titration showed that the interaction of zinc and dipeptide isoleucyl-tryptophan formed in solution following complex forms:  $[\text{Fe}(\text{HL}^\pm)]^{2+}$  ( $\beta = 1,00 \times 10^{34}$ ),  $[\text{Fe}(\text{HL}^\pm)_2]^{2+}$  ( $\beta = 6,25 \times 10^{11}$ ),  $[\text{Fe}(\text{HL}^\pm)\text{OH}]^+$  ( $\beta = 4,01 \times 10^{26}$ ),  $[\text{Fe}(\text{L}^-)]^+$  ( $\beta = 8,10 \times 10^{18}$ ),  $[\text{Fe}(\text{L}^-)_2]^+$  ( $\beta = 7,50 \times 10^{28}$ ),  $[\text{Fe}(\text{L}^-)\text{OH}]^+$  ( $\beta = 1,03 \times 10^{29}$ ). It was shown that the immunostimulatory activity of the coordination compounds is 2 times higher than that starting dipeptide. The substance sample and standard formulation of timofer were developed and standardized. The developed immunomodulatory drug timofer showed a high therapeutic efficacy in the treatment of iron deficiency anemia patients with inflammatory processes and traumatic injuries of the maxillofacial region, with chronic inflammatory diseases of the the genitals (CMV, HSV, chlamydia, chronic endometritis, chronic salpingoopharitis, ureaplasmosis) with chronic bronchitis, chronic obstructive bronchitis, bronchial asthma, pneumonia, chronic glomerulonephritis, and chronic renal failure complicated by anemia Bright, with rheumatic diseases, gynecological patients with anemia of moderate and severe degrees of severity, at surgical treatment of patients with suppurative lung disease, heart disease and chronic pericarditis operated with cardiopulmonary bypass. Timofer is registered in Tajikistan (registration number of medical drug №002866).

**Key words:** immunomodulatory drug, timofer, coordination compounds, isoleucyl-tryptophan, iron.

Одной из самых интенсивно развивающихся областей фармацевтической химии является фармация пептидов. Если за 80-е и 90-е годы прошлого века в медицинскую практику было введено всего 5 и 10 пептидных препаратов, соответственно, то к началу 2000-х годов их уже было 60. В настоящее время уже около 140 пептидных препаратов находятся на различных стадиях клинических исследований и около 600 проходят доклинические исследования [14]. Это объясняется тем, что пептиды обладают громадным фармацевтическим потенциалом как активные субстанции для различных лекарственных форм в таких областях, как иммунология, онкология, эндокринология и ряде других [13].

В последние годы прочное место на фармацевтическом рынке заняли иммуномодулирующие препараты, наиболее известными из которых являются препараты на основе тимусных пептидов – тималин, тактивин, тимоген, иммунофан, тимодепрессин и ряд других препаратов [5]. Только три из них созданы на основе индивидуальных тимусных пептидов – тимоген, представляющий собой 0,01% раствор дипептида L-глутамил-L-триптофан, тимодепрессин, представляющий собой 0,01% раствор дипептида D-глутамил-D-триптофан, иммунофан, представляющий собой 0,005% раствор гексапептида аргинил- $\alpha$ -аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин.

В Таджикистане на основе координационных соединений дипептида изолейцил-триптофан с ионом цинка разработан иммуномодулирующий препарат тимоцин, иммуностимулирующая активность которого в 2-8 раз превышала таковую исходного дипептида изолейцил-триптофан [2]. Препарат тимоцин проявил высокую терапевтическую эффективность при лечении псориаза, нейродермита и гепатита С и в настоящее время зарегистрирован в Таджикистане (рег. ЛС №000085Т), Киргизии (КР № 7137) и Туркмении (рег. №006371) [1]. Комплексообразование дипептида изолейцил-триптофан с ионом железа (II) привело к такому же увеличению иммуностимулирующей активности [3]. Однако до настоящего времени препарата на основе координационных соединений железа с иммуноактивными пептидами разработано не было.

Целью данного сообщения являются результаты разработки препарата тимофер, представляющего собой водный раствор координационных соединений дипептида изолейцил-триптофан с железом (II).

На первом этапе методом рН-метрического титрования были определены константы устойчивости образующихся комплексных форм (таблица 1).

Таблица 1 - Константы устойчивости комплексных форм дипептида изолейцил-триптофан и железа (II)

Комплексная форма	Значение константы устойчивости
$[\text{Fe}(\text{HL}^{\pm})]^{2+}$	$1,00 \times 10^{34}$
$[\text{Fe}(\text{HL}^{\pm})_2]^{2+}$	$6,25 \times 10^{11}$
$[\text{Fe}(\text{HL}^{\pm})\text{OH}]^+$	$4,01 \times 10^{26}$
$[\text{Fe}(\text{L}^-)]^+$	$8,10 \times 10^{18}$
$[\text{Fe}(\text{L}^-)_2]^+$	$7,50 \times 10^{28}$
$[\text{Fe}(\text{L}^-)\text{OH}]^+$	$1,03 \times 10^{29}$

Иммунологическую активность полученных координационных соединений изучали *in vivo* по увеличению титра антител у животных, иммунизированных противотейлериозной вакциной. Результаты исследований показали, что координация с железом (II) приводила к двукратному увеличению иммуностимулирующей активности дипептида изолейцил-триптофан и появлению иммуностимулирующей активности *in vivo* у первоначально неактивного *in vitro* в тесте E-розеткообразования дипептида валил-триптофан [8].

Таким образом, координация с ионами металлов приводит к повышению иммуностимулирующей активности триптофансодержащих дипептидов и появлению ее у неактивного *in vitro* дипептида изолейцил-триптофан.

Для исследований были выбраны следующие составы тимофера:

**Состав 1 (тимофер - 0,0426%)**

Тимогар - 28,78 мг  
 $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$  - 25,17 мг (13,845 мг)  
 Вода для инъекций - до 100 мл

**Состав 2 (тимофер - 0,0148%)**

Тимогар - 10 мг  
 $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$  - 8,745 мг (4,781 мг)  
 Вода для инъекций - до 100 мл

**Состав 3 (тимофер - 0,0148%)**

Тимогар - 10 мг  
 $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$  - 8,745 мг (4,781 мг)  
 $\text{NaCl}$  - 0,9 г.  
 Вода для инъекций - до 100 мл

Введение в состав препарата хлорида натрия было вызвано необходимостью создания необходимой изотоничности раствора.

Результаты фармакологических исследований не выявили различий в иммуностимулирующей активности составов 1 и 2, в связи с чем в качестве готовой лекарственной формы был использован состав №2 с эквимольным соотношением дипептида и железа в водном растворе с концентрацией действующего вещества 148 мкг/мл.

Затем была разработана субстанция тимофера, представляющая собой смесь рассчитанных количеств дипептида изолейцил-триптофан и сульфата железа.

На следующем этапе была разработана технологическая схема производства тимофера (рис. 1).

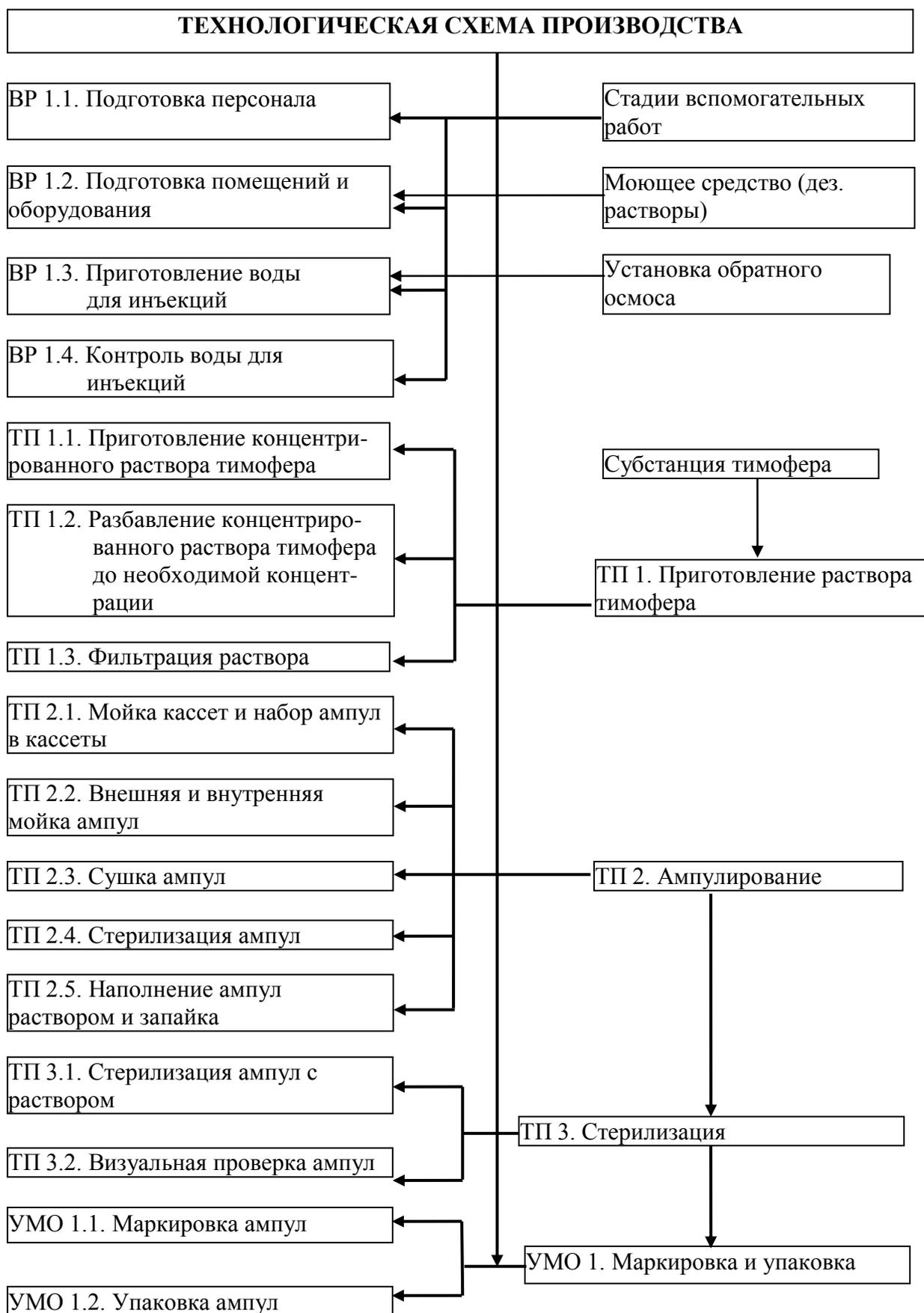


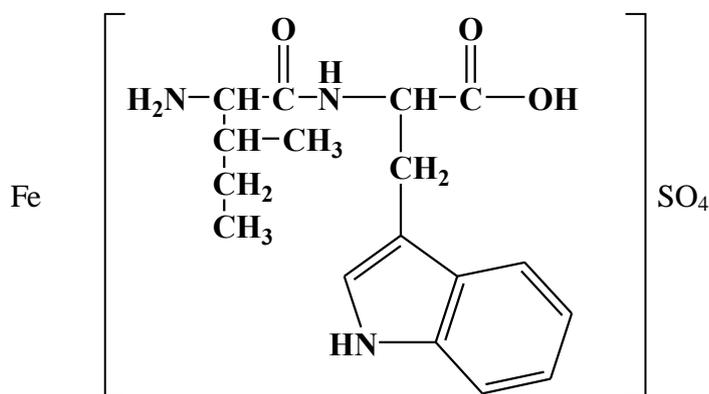
Рисунок 1 - Технологическая схема производства тимофера

Затем согласно ОСТ 64-02-003-2002 «Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения» был разработан технологический регламент на производство тимофера. Разработка технологического регламента учитывала поступление на производство готовой субстанции тимофера.

Так как координационные соединения образуются при приготовлении тимофера и не выделяются в кристаллическом виде, для разработки стандартного образца тимофера изучили влияние комплексообразования на интенсивность поглощения дипептида при длине волны  $278 \pm 2$  нм, используемой для его количественного определения. Оказалось, что комплексообразование не оказывает заметного влияния на интенсивность поглощения дипептида.

Поэтому стандартный образец готовили смешиванием рассчитанных количеств дипептида изолейцил-триптофан и сульфата железа (II).

Поскольку при растворении в воде при  $60-70^\circ\text{C}$  этой смеси образуются координационные соединения, то формулу стандартного образца можно выразить следующим образом:



Следующим этапом явилась разработка методов стандартизации стандартного образца тимофера.

Подлинность тимофера устанавливали по наличию в препарате дипептида и иона железа. Так как в состав дипептида входит триптофан, то для установления подлинности тимофера использовали УФ-спектрофотометрию. Спектр поглощения тимофера (рис. 2) в области 220-350 нм имеет максимум при  $278 \pm 2$  нм и плечи при  $273-275 \pm 2$  нм и  $287-288 \pm 2$  нм. Поглощение в этой области характерно для триптофана и триптофансодержащих пептидов.

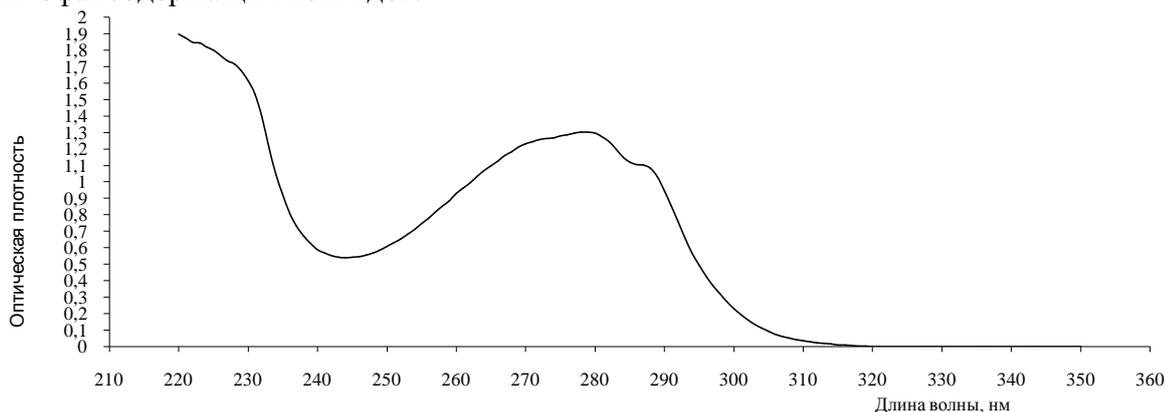


Рисунок 2 - УФ-спектр тимофера

Для установления наличия иона железа (II) использовали реакцию с раствором калия феррицианида.

Аналогично стандартному образцу была разработана субстанция тимофера. Спецификация субстанции тимофера приведена в таблице 3.

Затем была разработана фармакопейная статья на препарат тимофер. Спецификация лекарственной формы тимофера приведена в таблице 4.

Все методики количественного определения были валидированы в соответствии с существующими требованиями [11].

Таблица 2 - Спецификация стандартного образца тимофера

Показатель	Метод анализа	Норма
Описание	Визуальный	Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха
Растворимость	ГФ XII, ОФС 42-0049-07	Растворим в воде, очень мало растворим в спирте 95%, практически нерастворим в хлороформе
Потеря в массе при высушивании	Гравиметрически (ГФ XI, вып.1, с.176)	Потеря в массе не должна превышать 6,0%
Подлинность	Спектрофотометрия  Качественная реакция (ГФ XI, вып.1, стр.160)  Качественная реакция (ГФ XI, вып.1, стр.164)	А. Спектр поглощения имеет максимум при 278±2 нм и плечи при 273-275±2 и 287-288±2 нм Б. Должен давать реакцию на ион железа (II) с раствором калия феррицианида В. Должен давать реакцию на сульфат-ион с раствором хлорида бария
Прозрачность раствора	Визуально (ГФ XII, ОФС 42-0051-07)	Раствор стандартного образца должен быть прозрачным
Цветность раствора	Визуально (ГФ XII, ОФС 42-0050-07)	Раствор препарата, должен быть бесцветным
pH	Потенциометрия (ГФ XII, ОФС 42-0048-07)	От 4,5 до 6,8 для 0,0148%-ного раствора
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Содержание любой единичной примеси не более 0,9%, суммарное содержание примесей не более 2,0%
Удельный показатель поглощения	Спектрофотометрия	Должен быть в пределах 64,8-70,3

Таблица 3 - Спецификация субстанции тимофера

Показатель	Метод анализа	Норма
Описание	Визуальный	Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха
Растворимость	ГФ XII, ОФС 42-0049-07	Растворим в воде, очень мало растворим в спирте 95%, практически нерастворим в хлороформе
Потеря в массе при высушивании	Гравиметрически (ГФ XI, вып.1, с.176)	Потеря в массе не должна превышать 6,0%
Подлинность	Спектрофотометрия  Качественная реакция	А. Спектр поглощения имеет максимум при 278±2 нм и плечи при 273-275±2 и 287-288±2 нм Б. Должен давать реакцию на ион железа

	(ГФ XI, вып.1, стр.160) Качественная реакция (ГФ XI, вып.1, стр.164)	(II) с раствором калия феррицианида В. Должен давать реакцию на сульфат-ион с раствором хлорида бария
Прозрачность раствора	Визуально (ГФ XII, ОФС 42-0051-07)	Раствор должен быть прозрачным
Цветность раствора	Визуально (ГФ XII, ОФС 42-0050-07)	Раствор должен быть бесцветным
pH	Потенциометрия (ГФ XII, ОФС 42-0048-07)	От 4,5 до 6,8 для 0,0148%-ного раствора
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Содержание любой единичной примеси не более 0,9%, суммарное содержание примесей не более 2,0%
Пирогенность	ГФ XII (ОФС 42-0061-07). Тест-доза 1 мл/кг	Препарат должен быть апиrogenным
Микробиологическая чистота	ГФ XII (ОФС 42-0067-07)	В 1 г допускается наличие не более 100 аэробных бактерий и грибов суммарно, не допускается наличие энтеробактерий, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Количественное содержание: тимофера железа	УФ-спектрофотометрия УФ-спектрофотометрия	от 90 до 110% от 90 до 110%

Таблица 4 - Спецификация лекарственной формы тимофера

Показатель	Метод анализа	Норма
Описание	Визуальный	прозрачный бесцветный раствор
Подлинность	Спектрофотометрия  Качественная реакция (ГФ XI, вып.1, стр.160)	А. Спектр поглощения стандартного образца имеет максимум при 278±2 нм и плечи при 273-275±2 и 287-288±2 нм. Б. Должен давать реакцию на ион железа (II) с раствором калия феррицианида
Прозрачность	Визуально (ГФ XI, вып.1, стр.198)	Препарат должен быть прозрачным
Цветность	Визуально (ГФ XI, вып.1, стр.194)	Препарат должен быть бесцветным
Посторонние примеси	ТСХ	Должны появиться только два пятна с совпадающими R <sub>f</sub>
pH	Потенциометрия (ГФ XI, вып.1, стр.113-120)	От 4,5 до 6,8
Стерильность	ГФ XI, вып.2, стр.187-193	Препарат должен быть стерильным
Пирогенность	ГФ XII (ГФ XI, вып.2, стр.183-185). Тест-доза 1 мл/кг	Препарат должен быть апиrogenным
Токсичность	ГФ XI, вып.2, стр.182-183	Препарат должен быть нетоксичным
Количественное содержание: тимофера железа	УФ-спектрофотометрия УФ-спектрофотометрия	от 90 до 110% от 90 до 110%

Доклинические исследования показали, что тимофер является практически нетоксичным и обладает высокой иммуностимулирующей активностью [7].

Результаты клинических испытаний подтвердили высокую эффективность тимофера [4,6,9,10,12].

Терапевтические эффекты тимофера, выявленные при проведении клинических исследований, приведены в таблице 5.

Таблица 5 - Терапевтические эффекты тимофера

Применение тимофера	Терапевтические эффекты
При вакцинации	Иммуномодулирующее
При лечении больных железодефицитными анемиями	нивелирование анемического синдрома и диспепсических явлений снижение активности заболевания улучшение показателей крови, перекисного окисления липидов нормализация иммунологических показателей
При лечении гинекологических больных с анемиями средней и тяжелой степени тяжести различной этиологии	нормализация клинических и биохимических показателей крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, сывороточного железа, цветной показатель, гематокрит)
При лечении больных с гнойно-воспалительными процессами и травматическими повреждениями челюстно-лицевой области	нормализация биохимических и иммунологических показателей более быстрая нормализация общего состояния больных и усиление костной регенерации более ранняя консолидация фрагментов перелома
При хирургическом лечении больных с нагноительными заболеваниями легких, пороками сердца и хроническими перикардитами, оперированными в условиях искусственного кровообращения	нормализация клинических (количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, цветной показатель), биохимических (содержание общего белка сыворотки крови, активность АсАТ и АлАТ) показателей
При лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов гениталий, ЦМВ, ВПГ, хламидиоз, хронический эндометрит, хронический сальпингоофорит, уреоплазмоз)	нормализация биохимических и иммунологических показателей крови
При лечении больных хроническим бронхитом, хроническим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой, пневмонией	улучшение показателей крови (уменьшение СОЭ, содержания IgA, IgM, IgG), положительная рентгенологическая динамика, нормализация ритма, уменьшение или исчезновение перегрузки правых отделов сердца, улучшение функций внешнего дыхания
При лечении больных хроническим гломерулонефритом, осложненным ХПН и анемией Брайта	повышение уровня эритроцитов, гемоглобина крови нормализация показателей мочи более ускоренное развитие положительной клинической картины заболевания
При лечении больных ревматологическими заболеваниями	понижение СОЭ, нормализация содержания лейкоцитов

Таким образом, на основе координационных соединений дипептида изолейцил-триптофан с железом (II) разработан новый высокоэффективный иммуномодулирующий препарат тимофер.

### Библиографический список

1. Бобиев Г.М. Результаты клинических испытаний нового иммуномодулирующего препарата тимоцин // Вакцинология-2008. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней: тезисы Всерос. науч.-практ. конф. - М., 2008.- С.25.
2. Бобиев Г.М. Способ получения иммуностимулирующего препарата тимоцин // Патент Республики Таджикистан № ТЖ 282, приоритет 08.05.1998.
3. Бобиев Г.М., Исупов С.Д., Гиесов А.Ш. и др. Влияние ионов металлов на иммуностимулирующую активность дипептидов // Проблемы современной химической науки: материалы юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию химического факультета и 65-летию д.х.н., профессора Якубова Х.М. Душанбе, 1999.-С.26-27.
4. Мирзоев М.Ш., Холназаров Б.М., Шакиров М.Н. и др. Состояние иммунной системы у больных гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. 2011. Т.54, № 5. С.397-401.
5. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука, 2000. 158 с.
6. Наботов М.Ш., Холназаров Б.М., Бобиев Г.М. Влияние тимофера на клинико-иммунологические показатели у больных в послеоперационный период // Вестник педагогического университета. 2011. №5. С.66-70.
7. Холназаров Б.М. Токсические свойства лекарственной формы тимофера // Известия АН РТ. Отделение физико-математических, химических, геологических и технических наук.-2011.-№ 1(142).-С.98-100.
8. Холназаров Б.М., Бобиев Г.М., Шахматов А.Н. и др. Влияние комплексообразования с ионом железа (II) на иммунологическую активность триптофансодержащих дипептидов // Проблемы современной координационной химии: материалы респуб. науч. конф., посвящ. 60-летию член-корреспондента АН РТ доктора хим. наук, профессора Аминджанова Азимджона Алимовича 13-14 января 2011 г. Душанбе, 2011. С.146-148.
9. Холназаров Б.М., Бунятян Н.Д., Шахматов А.Н. и др. Эффективность применения тимофера в медицине // Вестник педагогического университета. 2011. №5. С.58-61.
10. Холназаров Б.М., Гулмуродов Т.Г., Бобиев Г.М. и др. Экспериментальная и клиническая эффективность тимофера // Здравоохранение Таджикистана. 2011. №3. С.48-52.
11. Холназаров Б.М., Наботов М.Ш., Шахматов А.Н. и др. Валидация спектрофотометрического метода определения количественного содержания тимофера // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. 2013. Т.56, № 1. С.54-59.
12. Холназаров Б.М., Наботов М., Шахматов А.Н. и др. Влияние тимофера на иммунологические показатели крови при лечении гинекологических заболеваний // Доклады АН РТ. 2011. Т.54, № 8. С.682-685.
13. Nestor J.J., The medicinal chemistry of peptides // Curr. Med. Chem. – 2009 - Vol. 16, No. 33. – P. 4399-4418.
14. Pechon P., Tartar A., Dunn M.K. Development trends for peptide therapeutics. A comprehensive quantitative analysis of peptide therapeutics in clinical development // Peptide Therapeutics Foundation, 2010. Online at [www.peptidetherapeutics.org](http://www.peptidetherapeutics.org).

\*\*\*

*Холназаров Баходур Махмадназарович – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармации фармацевтического и медицинского факультета Таджикского национального университета. Область научных интересов: разработка новых лекарственных препаратов*

*Бунятян Наталья Дмитриевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Область научных интересов: проблема создания новых лекарственных препаратов с антиоксидантной направленностью действия. E-mail: ndbun@mail.ru*

*Бобиев Гуломкодир Муккамоллович – кандидат химических наук, доктор биологических наук, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета им. С. Айни. Область научных интересов: синтез пептидов, разработка лекарственных препаратов на основе низкомолекулярных иммуноактивных пептидов и их координационных соединений с биологически активными металлами. E-mail: bobievgt@rambler.ru*

## ПРАВИЛА ПОДАЧИ РУКОПИСЕЙ

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

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

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

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

Статьи представляются в редакцию только в электронном виде по адресу [pharmjournal@mail.ru](mailto:pharmjournal@mail.ru) или [rio.pmf@gmail.com](mailto:rio.pmf@gmail.com) в формате \*.doc или \*.docx.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

### ОБЪЯВЛЯЕТ НАБОР

по следующим специальностям:



Код специальности	Специальность	Квалификация	Срок обучения
<b>СРЕДНЕЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ</b>			
33.02.01	Фармация	Фармацевт	2 года 10 месяцев
31.02.05	Стоматология ортопедическая	Зубной техник	2 года 10 месяцев
<b>ВЫСШЕЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ</b>			
30.05.01	Медицинская биохимия	Врач-биохимик	6 лет
33.05.01	Фармация	Провизор	5 лет
31.05.03	Стоматология	Врач-стоматолог общей практики	5 лет
38.03.01	Экономика	Академический бакалавр	4 года
38.03.02	Менеджмент	Академический бакалавр	4 года
40.03.01	Юриспруденция	Академический бакалавр	4 года
44.03.03	Логопедия	Академический бакалавр	4 года

**Поступай правильно - поступай к нам!**

<http://pmedpharm.ru>

Мы работаем для Вас!



21 кафедра  
32 доктора наук  
160 кандидатов наук

ПМФИ - филиал ВолГМУ - это:

01	ОБЩЕЖИТИЯ (4 корпуса)
02	Спортивно-оздоровительный комплекс
03	Учебно-производственная аптека
04	Театральная студия
05	Научная библиотека
06	Фотостудия
07	Высокотехнологичные лаборатории
08	Клуб веселых и находчивых
09	Научные кружки и сообщества
10	Центр карьерного роста
11	Ботанический сад
12	Диссертационный совет

#### ГЕОГРАФИЯ ВЫПУСКНИКОВ



Россия  
16 стран Азии и Ближнего Востока  
35 стран Африки  
9 стран Латинской Америки

Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск пр. Калинина, 11  
Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ГБОУ ВПО «ВолГМУ»

Телефон: (8793)32-44-74 Факс: (8793) 32-92-67  
Сайт: <http://pmedpharm.ru/>