

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал
Периодичность 6 номеров в год
4 (5) июль-август
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; 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

Обзоры, лекции

<i>Кайшев А.Ш., Кайшева Н.Ш.</i>	<i>Kaishev A.S., Kaisheva N.S.</i>
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ОТХОДОВ СПИРТОВОГО ПРОИЗВОДСТВА.....3	BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF SPIRIT PRODUCTION WASTE.....3
<i>Коновалов Д.А.</i>	<i>Konovalev D.A.</i>
ПРИРОДНЫЕ ПОЛИАЦЕТИЛЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ.....23	NATURAL POLYACETYLENE COMPOUNDS.....23

Фармакогнозия, ботаника

<i>Вдовенко-Мартынова Н.Н.</i>	<i>Vdovenko-Martynova N.N.</i>
ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЛИСТЬЕВ МУШМУЛЫ ГЕРМАНСКОЙ MESPILUS GERMANICA L.....49	RESEARCH OF PHENOLIC COMPLEX OF MESPILUS GERMANICA L.....49
<i>Федотова В.В., Оганесян Э.Т., Челомбитко В.А.</i>	<i>Fedotova V.V., Oganesyanyan E.T., Chelombitko V.A.</i>
ТРИТЕРПЕНОВЫЕ ГЛИКОЗИДЫ ТРАВЫ SOLIDAGO CAUCASICA KEM.-NATH.....53	TRITERPENE GLYCOSIDES OF HERB OF SOLIDAGO CAUCASICA KEM.-NATH.....53

Фармацевтическая технология и биотехнология

<i>Морозов Ю.А., Макиева М.С.</i>	<i>Morozov Y.A., Makiyeva M.S.</i>
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO ПО ВЫБОРУ ОПТИМАЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ МАЗИ НА ОСНОВЕ CO ₂ -ЭКСТРАКТА ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО СЕМЯН.....58	BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES IN VITRO ON THE CHOISE OF OPTIMAL COMPOSITION OF PHARMACEUTICAL AID FOR OINTMENT PRODUCTION BASED ON CO ₂ EXTRACT OF SCHISANDRA CHINESIS SEEDS.....58

Фармацевтическая и токсикологическая химия

<i>Медвецкий А.И., Щербаклова Л.И., Компанцев В.А., Гокжаева Л.П., Васина Т.М.</i>	<i>Medvetzkiy A.I., Scherbakova L.I., Kompantsev V.A., Gokghayeva L.P., Vasina T.M.</i>
ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И УСТАНОВЛЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ МИКРОЧАСТИЦ АЛПРАЗОЛАМА НА ОСНОВЕ ПОЛИ-D,L-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА.....64	STUDY OF STABILITY AND EXPIRATION DATE ESTABLISHMENT OF MICROPARTICLES OF ALPRAZOLAM ON THE BASIS OF POLY-D,L- LACTIDE-CO-GLYCOLIDE.....64

УДК 658.567.1:543.64:616-092.9

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ОТХОДОВ СПИРТОВОГО
ПРОИЗВОДСТВА**¹А.Ш. Кайшев, ²Н.Ш. Кайшева¹Межрегиональное управление Росалкогольрегулирования по Северо-Кавказскому федеральному округу²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

E-mail: caisheva2010@yandex.ru

Доказано содержание в барде биологически активных соединений (БАС) с выраженной фармакологической активностью, что перспективно для применения барды в качестве сырьевого источника лекарственных препаратов (ЛП).

Изучен состав БАС барды, полученной из пшеницы, кукурузы, ячменя, проса на различных спиртовых предприятиях, использующих способ гидроферментативной обработки зерна. С учетом полидисперсности барды предварительно проведено ее разделение на жидкую и твердую фазы. Определены физико-химические характеристики жидкой фазы барды. Элементный состав барды отличается активным накоплением биогенных элементов (фосфора, калия, магния, кальция, натрия, железа) и низким содержанием тяжелых металлов. Твердая фаза барды накапливает в высоких концентрациях углерод, водород, азот. Жидкая фаза барды содержит: белки и аминокислоты (20-46%), восстанавливающие сахара (5,6-17,5%), галактурониды (0,8-1,4%), аскорбиновую кислоту (6,2-11,4 мг%). Твердая фаза барды содержит: галактурониды (3,4-5,3%), жирное масло (8,4-11,1%) с преобладанием незаменимых жирных кислот, белки и аминокислоты (2,1-2,5%), флавоноиды (0,4-0,9%), токоферолы (3,4-7,7 мг%). Предложен способ комплексной переработки барды, основанный на применении мембранной фильтрации жидкой фазы и жидкостной экстракции неорганическими и органическими растворителями твердой фазы, позволяющий практически полно выделить сумму БАС из жидкой фазы (Биобардин БМ) и твердой фазы (Биобардин УЛ). В состав Биобардина БМ входят: белки и аминокислоты (41-69%), восстанавливающие сахара (3,5-15,6%), жирное масло (0,2-0,3%), флавоноиды (0,2-0,7%), аскорбиновая кислота (17-37 мг%). В составе Биобардина УЛ содержатся: олигоурониды (16,4-19,5%), белки и аминокислоты (11-21%), жирное масло (3,2-4,9%), включающее незаменимые кислоты; флавоноиды (0,6-1,5%), токоферолы (6,6-10,2 мг%), каротиноиды (0,13-0,21 мг%). Белки, входящие в состав Биобардинов, как и барды, являются неоднородными по молекулярной массе и растворимости в воде и солевых растворах. Оба Биобардина характеризуются минеральным составом, идентичным составу соответствующей фазы барды.

В опытах на животных установлена практическая нетоксичность и отсутствие гепатотоксичности Биобардинов. На модели «преднизолоновой язвы» желудка у крыс установлено выраженное гастропротекторное влияние Биобардина БМ, проявившееся в уменьшении числа язвенно-геморрагических поражений слизистой оболочки, стимуляции секреторной и протеолитической функций желудка. На моделях электровосстановления кислорода, пероксидного окисления липидов (ПОЛ) олеиновой кислоты, ПОЛ яичного желтка, гепатита у крыс доказано выраженное антиоксидантное действие Биобардина УЛ, превышающее активность веществ сравнения на 8,3-30,1%; показано отсутствие явлений жировой дистрофии печени крыс под влиянием Биобардина УЛ.

Обоснован и подобран состав таблеток Биобардина БМ и Биобардина УЛ как рациональных ЛП соответственно гастропротекторного и антиоксидантного действия.

Переработка барды позволяет снизить главный показатель токсичности производственных отходов – химическое потребление кислорода (ХПК) на 74%, приблизив барду к экологически безопасным сточным водам.

Ключевые слова: зерновая барда, биологически активные соединения, экологическая безопасность.

BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF SPIRIT PRODUCTION WASTE

¹A.S. Kayshev, ²N.S. Kaysheva

¹Interregional department of Russian Alcohol Control in the Northern Caucasus Federal District

²Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-a branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk

E-mail: caisheva2010@yandex.ru

A content of biologically active compounds (BAC) with signified pharmacological activity in distillers grains was proved. It is prospective for applications of these grains as a raw material resource of pharmaceuticals.

A composition of BAC distillers grains received from wheat, corn, barley, millet at different spirit enterprises which use hydro fermentative grain processing. Considering polydispersity of distillers grains they were separated on solid and liquid phases preliminary. Physical and chemical characteristics of distillers grains' liquid base were identified. Elementary composition of distillers grains is signified by active accumulation of biogenic elements (phosphorus, potassium, magnesium, calcium, sodium, iron) and low content of heavy metals. The solid phase of distillers grains accumulates carbon, hydrogen and nitrogen in high concentration. The liquid phase of distillers grains contains: proteins and amino acids (20-46%), reducing sugars (5,6%-17,5%), galacturonides (0,8-1,4%), ascorbic acid (6,2-11,4 mg%). The solid base of distillers grains contains: galacturonides (3,4-5,3%), fatty oil (8,4-11,1%) with predomination of essential fatty acids, proteins and amino acids (2,1-2,5%), flavonoids (0,4-0,9%), tocopherols (3,4-7,7 mg%). A method of complex processing of distillers grains based on application of membrane filtering of liquid phase and liquid extraction by inorganic and organic solvents of solid phase, which allows almost full extraction of the sum of biologically active compounds (BAC) from liquid phase (Biobardin BM) and solid phase (Biobardin UL). Biobardin BM comprises the following elements: proteins and amino acids (41-69%), reducing sugars (3,5-15,6%), fatty oil (0,2-0,3%), flavonoids (0,2-0,7%), ascorbic acid (17-37 mg%). Biobardin UL includes: oligouronids (16,4-19,5%), proteins and amino acids (11-21%), fatty oil (3,2-4,9%) which includes essential acids; flavonoids (0,6-1,5%), tocopherols (6,6-10,2 mg%), carotinoids (0,13-0,21 mg%). Proteins of Biobardins are inhomogeneous by their molecular mass and solubility in water and salt solutions. Both Biobardins are characterized by the mineral composition identical to the composition of relative distillers grains phase.

During the experiments on animals practical nontoxicity and hepatotoxicity absence of Biobardins were established. Using prednisole stomach ulcers of rats as a model a signified gastroprotective influence of Biobardin BM was established. It was shown in a reduction of the number of ulcerative and hemorrhagic blennoses, secretory and proteolytic functions of stomach. Models of electroreduction, peroxide oxidation of lipids (POL) of oleic acid, POL of egg yolk, and rats' hepatitis proved signified antioxidant activity of Biobardin UL which exceeds comparable substances by 8,3-30,1%; absence of fatty degeneration of rats' lever was shown under the influence of Biobardin UL.

Composition of Biobardin BM and Biobardin UL pills as rational medicine form was justified and designed.

Distillers grains processing allows reduction of industrial waste toxicity index – chemical consumption of oxygen (CCO) by 74%, making distillers grains ecologically-friendly waste water.

Keywords: distillers grains, biologically active compounds, ecological safety.

Рациональное использование лекарственного растительного сырья является одним из актуальных направлений современной фармации. Учитывая постоянное уменьшение площадей и трудоемкость культивирования растений, невозможность систематических заготовок дикорастущих растений в связи с ограниченностью ресурсов, перспективным направлением создания ЛП растительного происхождения является использование отходов пищевого производства. В этом плане несомненный интерес представляет главный отход спиртового производства - послеспиртовая зерновая барда. С одной стороны, она содержит все ценные вещества зерна, кроме крахмала, превращенного в спирт, а также продукты жизнедеятельности дрожжей, с другой стороны – барда имеет громадную сырьевую базу (порядка 10 млн. т. в год в России) [42]. Единственным практическим направлением переработки барды, как в России, так и за рубежом, является производство кормовых добавок и дрожжей из твердой фазы барды, а жидкая фаза (около 90%) остается невостребованной и сбрасывается в окружающую среду, загрязняя ее вследствие содержания лабильных веществ [29]. Такой подход к использованию растительного сырья, безусловно, нельзя считать рациональным.

Глубокое исследование БАС барды позволило бы обосновать возможность ее использования в качестве фармацевтического сырья. Однако в таком аспекте послеспиртовая барда не рассматривалась, возможно, по причине малой изученности ее химического состава, особенно с точки зрения БАС. Проводя аналогию между содержанием БАС исходного зернового сырья, и учитывая возможности его изменения в ходе ферментативного спиртового брожения, следует считать, что в результате глубокого химического исследования можно обосновать использование послеспиртовой зерновой барды в качестве нового источника БАС и получения ЛП на их основе, что и явилось целью работы. Решение указанного вопроса позволит получить не только новый источник БАС, но и хотя бы частично решить вопрос утилизации отходов спиртовой технологии.

Объектом исследования служила пшеничная, кукурузная, ячменная, просяная барда производства спиртовых заводов: «Казачье» Минераловодского района и «Суворовский» Предгорного района Ставропольского края. Выбор растительных источников обусловлен распространенностью их применения в спиртовом производстве, а выбор заводов – использованием традиционной спиртовой технологии, основанной на обработке зерна ферментными препаратами при пониженной температуре и повышенном давлении, и характерным для большинства заводов объемом производства барды до 400 м³ в сутки. В число объектов исследования также входили цельные зерновки растений семейства злаковые (Gramineae): пшеницы обыкновенной (*Triticum aestivum* Lam.), кукурузы обыкновенной (*Zea mays* L.), ячменя обыкновенного (*Hordeum vulgare* L.), проса посевного (*Panicum miliaceum* L.).

Разделение барды на жидкую и твердую фазы осуществлено путем декантации и центрифугирования, высушивания твердой фазы [52].

Значения рН при температуре 20 °С определены методом потенциометрии на рН-метре «рН-340» при использовании в качестве электрода сравнения хлорсеребряного электрода; плотность жидкой фазы барды при температуре 20 °С (метод 3), потеря в массе при высушивании, содержание золы общей определены по ГФ XII [10]. Содержание углерода, азота, водорода в органических веществах барды определено на элементном анализаторе. Элементный состав объектов изучен методом эмиссионного

спектрографического анализа путем вдувания проб в двухполосный дуговой разряд с последующей регистрацией спектров возбужденных атомов на спектрографе СТЭ-1. Характеристическая вязкость 1% растворов Биобардинов в 1% растворе натрия хлорида определена методом вискозиметрии [10, 26] с помощью капиллярного вискозиметра ВПЖ-2 типа Убеллоде с диаметром капилляра 0,73 мм.

Для анализа компонентов твердой фазы барды готовили водное извлечение (1:15, 70 °С, 1 час).

Обнаружение белков и аминокислот проведено по качественным реакциям: с биуретовым реактивом [40], нингидрином [10]. Количественное определение белков и аминокислот установлено:

- по содержанию общего азота с помощью микрометода Къельдаля [10, 37];
- методом спектрофотометрии по реакции взаимодействия с нингидрином при длине волны 566 нм и толщине слоя 10 мм с проведением предварительного гидролиза белков (6 моль/л раствор кислоты хлороводородной, 110 °С, 72 час) [9, 57] (в пересчете на глутаминовую кислоту);
- методом ВЭЖХ [10] на аминокислотном анализаторе «Amino Acid Analyzer T339M» (колонка Waters AccQ Tag размером 3,9x150 мм) с проведением предварительного гидролиза белков (6 моль/л раствор кислоты хлороводородной, 110 °С, 72 час) [10, 51] (в сравнении со стандартными образцами аминокислот в концентрации 2,5 моль/л).

Использован градиентный метод элюирования [53]: элюент I с рН 3,5 (кислота лимонная – натрия цитрат – натрия хлорид – кислота каприловая – тиогликоль 28,6%:16,1%:40,6%:0,3%:14,3%); элюент II с рН 4,25 (та же система в соотношении компонентов 20,2%:24,5%:48,3%:0,3%:6,7%); элюент III с рН 9,5 (кислота лимонная – натрия цитрат – натрия хлорид – кислота борная – натрия гидроксид - кислота каприловая – тиогликоль 11,5%:59,8%:9,6%:4,5%:8,8%:0,2%:5,5%). Для разбавления элюентов применена буферная смесь с рН 2,2 (кислота лимонная – натрия хлорид – кислота каприловая – тиогликоль 30,7%:25,2%:0,2%:43,9%). Детектирование зон адсорбции аминокислот проведено с помощью 1% раствора нингидрина, приготовленного на основе ацетатного буфера с рН 5,5.

Фракционный состав белков с различной молекулярной массой и растворимостью в воде и растворах солей определен методом гель-хроматографии; разделение осуществлено на сефадексе G-100 (средний диаметр частиц 40 ÷ 120 мкм) с пределами фракционирования 4 ÷ 150 кДа [44].

Обнаружение углеводов проведено по качественным реакциям: крахмала и декстринов – с йодом [47]; восстанавливающих сахаров – с реактивом Фелинга [12], с кислотой пикриновой в щелочной среде [30], с карбазолом в сернокислой среде [13, 58]; галактуронидов – с карбазолом в сернокислой среде [13, 58], по пробе Эрлиха [28]. Качественный состав углеводов после гидролиза (10% раствор кислоты хлороводородной, 100 °С, 2 часа) установлен методом ТСХ на пластинках «Sorbfil ПТСХ-П-А» в системе растворителей этилацетат – спирт изопропиловый – вода (5:3,2:1,6) при применении для детектирования зон адсорбции дифениламино-анилин-фосфорнокислого реагента [8].

Содержание восстанавливающих сахаров в пересчете на глюкозу установлено методом спектрофотометрии по реакции взаимодействия с кислотой пикриновой в щелочной среде [35]. Массовая доля оптически активных углеводов в пересчете на глюкозу определена методом поляриметрии с учетом удельного вращения 10% водного раствора глюкозы ($[\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ$) [10]. Количественный анализ пентоз и пентозанов проведен методом гравиметрии по массе фурфурфлороглюцида [14]. Количественное определение галактуронидов (после осаждения белков и аминокислот кислотой трихлоруксусной [10]) проведено методом спектрофотометрии по реакции взаимодействия с карбазолом в сернокислой среде при характеристической для уронидов

длине волны 530 нм [13, 55, 58] и методом гравиметрии по массе уроната кальция, образующегося при взаимодействии с кальция хлоридом [6]. Средняя молярная масса уронидов (после удаления белков и аминокислот кислотой трихлоруксусной [10]) определена методом вискозиметрии [10] с применением уравнения Штаудингера (использована константа, являющаяся функцией формы, размеров и гибкости макромолекул, равная при 20 °С $1,1 \times 10^{-5}$) [26, 38]. Связывающая способность уронидов по отношению к ионам свинца (II) определена методом комплексиметрического титрования с использованием приема обратного титрования [33]. Содержание целлюлозы установлено методом гравиметрии по Княгиничеву – по массе остатка после обработки анализируемых образцов растворами кислоты хлороводородной и калия хлората [14].

Для количественного определения жирного масла использован метод гравиметрии по массе экстракта, полученного циркуляционной экстракцией объектов хлороформом в аппарате Сокслета [49]. Жирнокислотный состав масел после метилирования смесью спирта метилового и ацетилхлорида [16] изучен методом ГЖХ на газовом хроматографе «Цвет-500» с пламенно-ионизационным детектором (колонка длиной 2,0 м с внутренним диаметром 0,3 см, заполнена сорбентом инертном супер (фракция 0,16-0,2 мм) 10% Реоплекс 400) в режиме программирования температуры (начальная температура колонки 100 °С, конечная – 180 °С для кукурузной барды, 190 °С – для других видов барды и Биобардина УЛ) [16]. Идентификацию жирных кислот проводили по времени удерживания, количественное содержание определяли методом внутренней нормализации по площади пиков в соответствии с ГОСТ 30418-96 «Масла растительные. Метод определения жирнокислотного состава» и ФС 42-0163339002 «Масло облепиховое».

Наличие токоферолов в спиртовых извлечениях определено в соответствии со статьей « α -Токоферола ацетат» ГФ XII [10] путем выявления характерных максимумов поглощения в УФ области спектра (278, 284 нм). Количественное содержание токоферолов определено методом УФ спектрофотометрии с использованием удельного показателя поглощения для 0,01% спиртового раствора токоферола ацетата, равного 45 при длине волны 284 нм [11].

Обнаружение каротиноидов, экстрагированных гексаном, проведено методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» в системе растворителей хлороформ – спирт этиловый (19:1) в сравнении с β -каротином (10% раствор облепихового масла в гексане) с применением для детектирования зон адсорбции 10% спиртового раствора кислоты фосфорномолибденовой. Количественное определение каротиноидов после экстракции ацетоном, очистки экстракта гексаном проведено методом спектрофотометрии при длине волны 450 нм в сравнении с раствором калия дихромата, стандартизованным по стандартному образцу β -каротина [27].

Для идентификации кислоты аскорбиновой в сравнении со стандартным образцом использован метод ТСХ на пластинках «Sorbfil» в системе растворителей этилацетат – кислота уксусная ледяная (4:1) с применением для детектирования зон адсорбции водного раствора 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия [27]. Количественное определение кислоты аскорбиновой проведено методом титриметрии раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия в соответствии с ГФ XI, статья 38 «Плоды шиповника» [12].

Обнаружение флавоноидов в спиртовых извлечениях проведено по качественным реакциям (цианидиновой пробе, с 2% раствором алюминия хлорида [27]) и методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» в системах растворителей н-бутиловый спирт – уксусная кислота – вода (4:1:2) и пропиловый спирт – аммиак конц. (2:1) [12] с идентификацией пятен по коэффициентам подвижности, окраске и флуоресценции в видимом и УФ свете [7]. Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин в спиртовом извлечении проведено методом спектрофотометрии по реакции взаимодействия с алюминия хлоридом в соответствии со статьей 52 «Трава зверобоя» ГФ XI [12]; в

пересчете на кверцетин – в соответствии со статьей 57 ГФ XI «Трава горца перечного» [12].

Исследование биологического действия проводили на белых крысах-самцах массой 180 ÷ 220 г; каждая опытная группа состояла из 6 крыс. Животные в течение эксперимента находились на стандартном режиме питания. Результаты биологических исследований обработаны методом множественной статистики [12, 31] с использованием параметрического критерия Стьюдента; определена средняя арифметическая величина (M), ее стандартная ошибка (m) и вероятность различий (P) результатов сравниваемых групп животных.

Острую токсичность объектов определяли в опытах на мышах массой 20 г методом Кербера путем перорального введения образцов в дозах (мг/кг): 100, 250, 500, 1000, 5000 в объеме 5 мл раствора или суспензии [45].

Гепатотоксичность объектов исследования изучена по продолжительности сна крыс путем перорального однократного введения испытуемых объектов в дозах 250 мг/кг, 500 мг/кг с последующим (через сутки) однократным внутривентральным введением животным пентабарбитала натрия в дозе 45 мг/кг [45].

Гастропротекторное влияние объектов исследования изучали на модели острой язвы желудка у крыс, вызванной однократным пероральным введением преднизолона (раствор в 80% спирте) в дозе 20 мг/кг за 3 часа перед последним введением исследуемых объектов [17], которые вводили ежедневно в дозе 500 мг/кг однократно в день в течение 5 дней [54]. Контролем служили крысы с экспериментальной язвой желудка, не получавшие исследуемые объекты. Через сутки после окончания эксперимента животных умерщвляли, извлекали желудок, вскрывали его по малой кривизне, содержимое желудка собирали в пробирки. После промывания желудка водой его исследовали под лупой ($\times 10$), подсчитывая количество язв, эрозий, геморрагий. Для изучения секреторной функции желудка его содержимое анализировали по показателям: концентрация кислоты хлористоводородной (свободной, общей, связанной с белками) и общая кислотность методом алкалометрии [46]. Оценку протеолитической функции желудка проводили путем определения содержания белков методом фотометрии по реакции с биуретовым реактивом [46].

Исследование антиоксидантной активности Биобардинов проведено различными методами на различных моделях:

– на полярографе ПУ-1 и компьютеризованном вольтамперометрическом анализаторе ТА-2; катодные вольтамперограммы регистрировали на стационарных электродах с линейной разверткой потенциала со скоростью 40 мВ/с (индикаторный электрод – ртутно-пленочный, электрод сравнения – хлорсеребряный, вспомогательный электрод – стеклоуглеродный); концентрацию кислорода в растворах контролировали при помощи потенциометрического кислородного датчика № 5972 «МЕРА-ЭЛЬВРО» [1, 2, 20, 36];

– метод аскорбатзависимого ПОЛ, основанный на окислении в водных растворах остатков олеиновой кислоты в составе твина-80 в присутствии катионов железа (II) и кислоты аскорбиновой [32, 36]; образующийся в качестве продукта окисления малоновый диальдегид определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой;

– метод хемилюминесценции на модели ПОЛ яичного желтка путем повреждения липосом 6% раствором водорода пероксида в присутствии эозина, усиливающего интенсивность свечения (метод *in situ*) [4]; интенсивность свечения (в мВ) оценивали при стабилизации показателей (в течение 10 мин [36, 56]) на хемилюминометре ЛТ-01;

– модель токсического гепатита, вызванного введением крысам внутрь тетрахлорметана в виде 50% раствора в дозе 2,5 мл 1 раз в день, трехкратно через 1 день [36, 43]; кроме тетрахлорметана, животные получали Биобардины или силибор в дозе 50 мг/кг ежедневно в течение 6 дней, на седьмой день от начала эксперимента состояние

процессов ПОЛ оценивали по уровню активных продуктов тиобарбитуровой кислоты в сыворотке крови крыс [5].

Определение ХПК барды проведено методом дихроматометрии в сернокислой среде в присутствии катализатора (сульфата серебра (I)) с применением гидролиза в течение 2 часов [48]. При вычислении ХПК проведен пересчет массы калия дихромата на массу кислорода.

Исследуемые виды барды по внешнему виду представляют собой полидисперсную систему, в которой вещества находятся в растворенном и взвешенном состоянии, желто-коричневого цвета со специфическим запахом, свойственным дрожжам.

Из физико-химических характеристик барды (табл. 1) можно отметить кислый характер среды, низкую плотность, невысокое содержание сухих веществ и золы. Органические вещества твердой фазы барды характеризуются в 12 раз большей концентрацией углерода, водорода, в 30 раз большим содержанием азота, чем органические вещества жидкой фазы барды.

Таблица 1 – Физико-химические и некоторые химические показатели барды

Показатели	Фаза барды	Барда			
		Пшеничная	Кукурузная	Ячменная	Просьяная
рН	Жидкая	3,74	4,08	3,95	4,35
Плотность, г/мл	Жидкая	1,005	1,007	1,005	1,005
Сухие вещества, %	Обе фазы	5,6	6,6	6,9	4,6
Зола, %	Обе фазы	1,80	1,40	1,79	1,35
Углерод, %	Жидкая	3,6	3,9	3,2	3,2
	Твердая	46,7	50,7	41,6	41,6
Азот, %	Жидкая	0,15	0,15	0,15	0,12
	Твердая	5,4	6,2	3,7	3,1
Водород, %	Жидкая	0,66	0,62	0,55	0,55
	Твердая	7,6	7,1	6,3	6,3

Элементный состав барды характеризуется активным накоплением биогенных элементов (табл. 2), особенно фосфора, калия, магния, кальция, натрия, в пределах от 0,02 до 0,8% и низким содержанием тяжелых металлов (0,004%). Значимость обнаруженных биогенных элементов определяется их участием в синтезе белков, системе антиоксидантной защиты.

Таблица 2 – Состав биогенных элементов барды

Барда	Ряды биогенных элементов по убыванию концентраций
Пшеничная	P > K > Mg > Ca > Si > Na = Li > Fe = Zn = Mn
Кукурузная	P > K > Mg > Ca = Si > Na > Zn = Li > Fe > Mn
Ячменная	P > K > Mg > Ca > Si > Li > Na = Fe = Zn > Mn
Просьяная	P > K > Mg > Ca = Si > Na = Fe = Zn = Li > Mn

Содержание белков и аминокислот в жидкой фазе барды составляет от 20 до 46%, в твердой фазе – от 2 до 2,5%, достигая наибольшего значения в пшеничной барде (табл. 3). Из 14 обнаруженных аминокислот превалирует глутаминовая кислота (от 3 до 12%). Особую ценность представляют 8 незаменимых аминокислот, в сумме составляющих 44%

всех аминокислот. Можно отметить накопление в кукурузной и ячменной барде аргинина, в пшеничной и просяной барде – фенилаланина, гистидина, треонина, валина.

Таблица 3 – Количественное содержание белков и аминокислот в жидкой фазе барды

Методы анализа	Содержание белков и аминокислот в барде, %			
	пшеничной	кукурузной	ячменной	просяной
Микрометод Кьельдаля (по общему содержанию азота)	46,4	36,0	27,5	39,1
Спектрофотометрия по реакции с нингидрином	35,7	28,8	21,7	32,6
ВЭЖХ	30,9	28,9	20,4	32,4
в т.ч. незаменимых аминокислот:	12,4	14,2	10,1	13,2
треонин	2,1	1,4	1,0	2,2
валин	2,0	1,8	1,3	2,0
изолейцин	0,7	0,9	0,6	0,7
лейцин	1,8	1,8	1,3	1,7
фенилаланин	2,3	0,8	0,6	2,4
гистидин	2,1	2,1	1,4	2,2
лизин	0,9	1,8	1,3	1,3
аргинин	0,5	3,6	2,6	0,7

Белковые фракции барды неоднородны по молекулярной массе (табл. 4): в пшеничной, кукурузной и просяной барде преобладают белки со средней молекулярной массой (10-500 кДа; 48-68%), в ячменной барде – белки с высокой молекулярной массой (> 500 кДа; 58%).

Таблица 4 – Фракционный состав белков барды по молекулярной массе

Фракции белков	Содержание белковых фракций (%) в барде:			
	пшеничной	кукурузной	ячменной	просяной
Высокомолекулярные (M > 500 кДа)	17,2	25,0	57,9	34,1
Среднемолекулярные (M 10-500 кДа)	67,7	59,1	31,6	47,7
Низкомолекулярные (M < 10 кДа)	15,1	15,9	10,5	18,2

Неоднородность белковых фракций выявлена и по их растворимости в воде и растворах солей (табл. 5): во всех видах барды преобладают нерастворимые белки (69 – 75%), только если в пшеничной, кукурузной, просяной барде это преимущественно проламины (39 – 41%), то в ячменной барде больше глютелинов (39%).

Таблица 5 – Фракционный состав белков барды по растворимости в воде и растворах солей

Фракции белков	Содержание белковых фракций (%) в барде:			
	пшеничной	кукурузной	ячменной	просяной
1	2	3	4	5
Растворимые белки:	24,1	22,2	18,3	24,4
– альбумины	16,7	15,7	13,2	15,9
– глобулины	7,4	6,5	5,1	8,5
Нерастворимые белки:	70,3	71,3	74,8	68,5
– проламины	40,7	40,7	35,5	38,8
– глютелины	29,6	30,6	39,3	29,7
Неэкстрагируемые белки	5,6	6,5	6,9	7,1

Качественный анализ углеводного состава барды позволил установить наличие мальтозы, глюкозы, арабинозы, галактурановой кислоты и отсутствие крахмала, декстринов. По количественному содержанию восстанавливающих сахаров как наиболее богатый источник можно выделить кукурузную барду (17,5%), по содержанию уронидов – пшеничную барду (5,0%) (табл. 6).

Таблица 6 – Количественное содержание углеводов в барде

Углеводы	Методы анализа	Фаза барды *	Содержание (%) углеводов в барде:			
			пшеничной	кукурузной	ячменной	просяной
1	2	3	4	5	6	7
Восстанавливающие сахара	Фотометрия по реакции с кислотой пикриновой	ж	16,6	17,5	13,1	15,4
		т	1,9	2,1	1,6	2,0
Оптически активные углеводы	Поляриметрия	ж	4,3	5,5	3,9	5,1
		т	1,1	1,3	0,8	1,2
Пентозы	Гравиметрия по массе фурфурфлороглуцида	ж	3,5	4,6	4,2	4,5
		т	0,42	0,50	0,49	0,61
Галактураниды	Фотометрия по реакции с карбазолом	ж	1,1	0,8	0,9	1,1
		т	4,7	4,3	4,2	4,5
	Гравиметрия по массе уроната кальция	ж	1,4	1,3	1,1	1,3
		т	5,3	5,1	3,4	4,9
Целлюлоза	Гравиметрия	т	0,7	0,5	0,7	0,9

Примечание: * «ж» – жидкая фаза, «т» – твердая фаза барды.

В жидкой фазе барды содержание восстанавливающих сахаров в 7 раз больше, чем в твердой фазе. При норме содержания восстанавливающих сахаров в барде не более 0,4-0,5%, в соответствии с производственно-технологическими регламентами, полученные результаты (13,1-17,5%) свидетельствуют о неполном протекании спиртового брожения и возможном окислении некоторых углеводов, как одной из причин порчи барды при хранении. Содержание уронидов в твердой фазе барды в 4 раза больше, чем в жидкой фазе, что можно объяснить преимущественной их локализацией в клеточных стенках.

Изучение содержания жирного масла позволило установить, что его больше в кукурузной барде (11%); в других видах барды оно на 1-3% ниже. Полученные масла относятся к полувысыхающим, поскольку на воздухе в тонком слое они медленно густеют, не образуя плотной пленки. При анализе жирнокислотного состава (табл. 7) масел методом ГЖХ установлено, что компонентами всех масел являются: миристиновая (0,3-12,4%), пентадекановая (0,1-1,4%), стеариновая (0,7-2,9%) и линолевая (35,7-45,9%) кислоты. Во всех маслах и, особенно полученных из пшеничной и кукурузной барды, отмечено высокое содержание незаменимых жирных кислот, известных как «витамин F»: линолевой (36-46%) и линоленовой (2-4%), и, кроме того, пальмитиновой (19-27%) и олеиновой (14-20%) кислот.

Таблица 7 – Жирнокислотный состав масел из барды

Масла барды	Преобладающие жирные кислоты	Концентрация кислот в масле, %
пшеничной	линолевая	45,9
	пальмитиновая	27,0
	олеиновая	14,1
	линоленовая	3,9
кукурузной	линолевая	35,7
	олеиновая	19,9
	пальмитиновая	18,8
	линоленовая	1,9
ячменной	линолевая	40,3
	пальмитиновая	12,2
	олеиновая	1,2
просяной	линолевая	40,8
	миристиновая	12,4

В барде обнаружены различные группы флавоноидов (табл. 8): флавонолы, флавоны и их гликозиды с суммарным содержанием от 0,4 до 0,9%. Наибольшее значение флавоноидов отмечено в пшеничной и ячменной барде. В некоторых видах барды установлено содержание токоферолов и аскорбиновой кислоты (табл. 8).

Таблица 8 – Содержание флавоноидов и витаминов в барде

Соединения	Методы анализа	Барда			
		Пшеничная	Кукурузная	Ячменная	Просяная
<i>Флавоноиды:</i>					
Обнаружение	ТСХ в системах: БУВ (4:1:2), пропиловый спирт – аммиак конц.(2:1)	Рутин, кверцетин, трицин	Рутин, лютеолин, витексин, трицин, кверцетин	Рутин, кверцетин трицин	Рутин, лютеолин
Содержание, %	Фотометрия по реакции с AlCl ₃	0,89	0,41	0,78	0,35
<i>Витамины:</i>					
Токоферолы, мг%	УФ спектрофотометрия спиртовых извлечений	3,4	7,7	4,4	–
Аскорбиновая кислота, мг%	Титрование 2,6-дихлорфенолин-дофенолятом натрия	6,2	11,4	–	–

Таким образом, в жидкой фазе барды накапливаются: белки, аминокислоты (в т.ч. незаменимые), восстанавливающие сахара, биогенные элементы, аскорбиновая кислота; в твердой фазе – галактурониды, высшие жирные кислоты (в т.ч. незаменимые), флавоноиды, токоферолы. По содержанию белков, аминокислот, аскорбиновой кислоты, жирных кислот, токоферолов наиболее ценной является кукурузная барда; по содержанию уронинов и флавоноидов – пшеничная барда; восстанавливающих сахаров – пшеничная и просьяная барда.

Для практически полного выделения суммы БАС из каждой фазы барды разработан [34, 35] способ комплексной переработки барды, предусматривающий разделение фаз (рис. 1). Путем мембранной фильтрации жидкой фазы, ее обработки охлажденным ацетоном выделена белково-минеральная фракция «Биобардин БМ» с выходом 2-3,5% к фазе. Из твердой фазы с помощью 1% раствора аммония оксалата получено извлечение, из которого охлажденным спиртом выделена углеводно-липидная фракция «Биобардин УЛ» с выходом 7-13% к фазе. Суммарный выход Биобардинов в пределах 4-6% свидетельствует о практически полном выделении БАС из барды. В отходах барды отсутствовали белки, аминокислоты, восстанавливающие сахара, галактурониды.

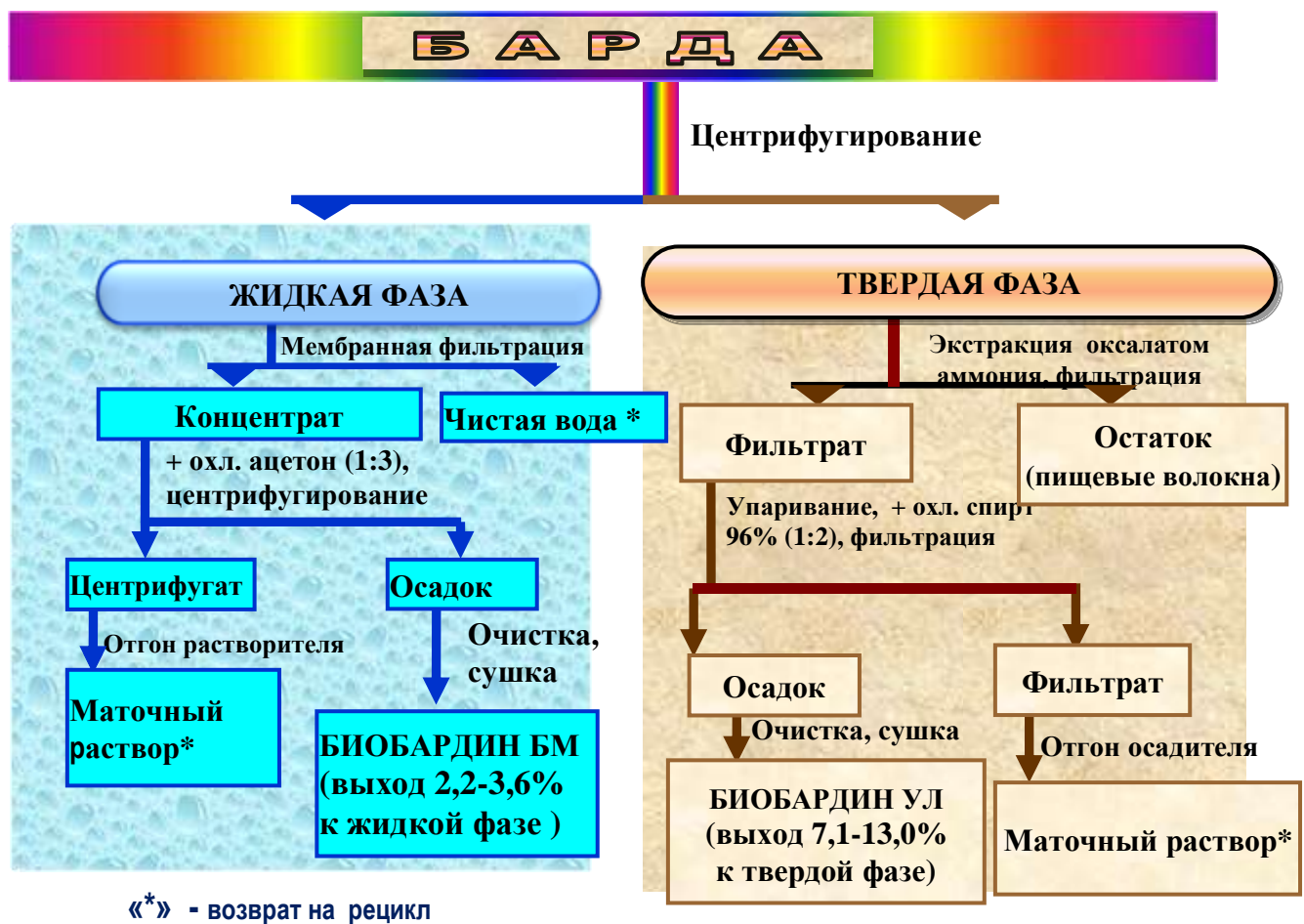


Рисунок 1 – Схема комплексной переработки послеспиртовой барды

По внешнему виду Биобардин БМ представляет собой вязкую массу желто-коричневого цвета, Биобардин УЛ – аморфный порошок светло-бежевого цвета. Оба легко растворимы в воде с образованием пены. Сравнивая физико-химические характеристики Биобардинов (табл. 9), можно отметить, что по сравнению с Биобардином УЛ, Биобардин БМ отличается менее кислым характером среды, большей в 8 раз вязкостью, большим в

2 раза содержанием золы и более активным накоплением биогенных элементов: фосфора, калия, магния, кальция, натрия, железа, цинка, марганца. Оба Биобардина характеризуются низким содержанием тяжелых металлов.

Таблица 9 – Физико-химические характеристики Биобардинов

Показатели	Биобардин БМ	Биобардин УЛ
Потеря в массе при высушивании, %	13,6-14,0	12,0-12,7
pH (0,5% раствор)	4,65-4,90	4,00-4,20
Вязкость характеристическая (1% раствор), м ³ /кг	(17,3-20,6)·10 ⁻²	(2,1-2,6)·10 ⁻²
Зола, %	3,0-3,4	1,5-2,0
Зола сульфатная, %	0,05-0,08	0,05-0,08
Тяжелые металлы, %	(6-8)·10 ⁻⁴	(6-8)·10 ⁻⁴
Фосфор, %	> 0,6	> 0,6
Калий, %	0,5-0,6	0,2
Магний, %	0,08-0,1	0,03
Кальций, %	0,08	0,02
Натрий, %	0,03	0,003-0,01
Железо, %	< 0,01	< 0,003
Цинк, %	0,003-0,01	0,001-0,01
Марганец, %	0,003-0,01	0,001-0,003

Установленные различия химического состава Биобардинов, прежде всего, касаются большего до 3,5 раз содержания белков и аминокислот в Биобардине БМ (41 – 69%), достигая максимального значения при выделении из кукурузной барды (табл. 10). Более половины белков являются среднемoleкулярными, 75% белков нерастворимы в растворах солей (превалируют проламины).

Таблица 10 – Белковый и аминокислотный состав Биобардинов

Показатели	Биобардин БМ из барды				Биобардин УЛ из барды			
	1*	2*	3*	4*	1*	2*	3*	4*
Белки и аминокислоты, %	45,8-53,0	66,9-69,0	41,0-45,0	45,2-49,0	18,0-21,0	11,1-12,0	11,8-13,0	16,0-18,0
в т.ч. незаменимые аминокислоты, %	8,4	18,2	7,5	8,6	4,2	1,9	2,7	4,0
Высоко-, средне- и низкомолекулярные белки, %	12,6:70,1:17,3	19,8:63,4:16,8	53,0:34,5:12,5	31,2:49,1:19,7	–	–	–	–
Альбумины, глобулины, проламины, глютелины, %	22,4:1,2:45,6:30,1	13,5:11,2:42,1:32,3	12,2:6,5:38,8:41,4	13,7:15,6:40,9:28,6	–	–	–	–

Примечание (здесь и в табл. 11, 12): 1* – пшеничная барда, 2* – кукурузная барда, 3* – ячменная барда, 4* – просьяная барда.

Из 15 обнаруженных аминокислот в наиболее высокой концентрации содержится глутаминовая кислота: 26-32% в Биобардине БМ, 7-11% в Биобардине УЛ. Особую ценность представляют 9 незаменимых аминокислот, в сумме составляющих 22% всех аминокислот. Из них в Биобардине БМ преобладают гистидин, фенилаланин, треонин, а в Биобардине УЛ – лизин.

Следующие различия Биобардинов отмечены по углеводному составу (табл. 11): накопление восстанавливающих сахаров от 9 до 15% в Биобардине БМ, галактуронидов от 16 до 19% – в Биобардине УЛ.

Таблица 11 – Углеводный состав Биобардинов

Показатели	Биобардин БМ из барды				Биобардин УЛ из барды			
	1*	2*	3*	4*	1*	2*	3*	4*
Восстанавливающие сахара, %	15,6	11,3	9,4	15,2	-	-	-	-
Уронины, %	-	-	-	-	18,2- 19,5	16,7- 17,9	16,4- 17,5	17,5- 18,7

Содержащиеся в Биобардине УЛ галактурониды имеют кислый характер среды (4,15-4,25), низкую среднюю молярную массу (1360-1840 г/моль) и степень полимеризации (8-11), выраженную сорбционную способность к ионам свинца (271,9-295,5 мг Pb²⁺/г уронида), на 30% превосходящую подобную активность известного антидота – свекловичного пектина [15, 23, 25].

По содержанию жирного масла интерес представляет Биобардин УЛ, особенно полученный из кукурузной и ячменной барды (4,1-4,9%) [39]. Наряду с высоким содержанием олеиновой (9-31%) и пальмитиновой (12-20%) кислот, в выделенных маслах отмечена высокая концентрация незаменимых жирных кислот: линолевой (42-49%) и линоленовой (2-4%) (табл. 12).

Таблица 12 – Жирнокислотный состав Биобардинов

Показатели	Биобардин БМ из барды				Биобардин УЛ из барды			
	1*	2*	3*	4*	1*	2*	3*	4*
Жирное масло, %	0,2	0,3	0,2	0,2	3,2	4,9	4,1	3,4
Кислоты, % к маслу:								
– линолевая					49,4	44,8	48,3	42,4
– линоленовая					4,0	1,8	2,8	2,1
– олеиновая					13,8	30,7	9,4	15,1
– пальмитиновая					19,0	12,0	20,2	12,2

Другие различия Биобардинов касаются флавоноидов, которые накапливаются в Биобардине БМ в виде гликозидов (рутина, витексина) в концентрации 0,2-0,7%, в Биобардине УЛ – в виде агликонов (трицина, кверцетина, лютеолина) от 0,6 до 1,5%. Несомненную ценность Биобардинов БМ из пшеничной и кукурузной барды представляет содержание кислоты аскорбиновой (соответственно 17,4 мг% и 36,8 мг%); Биобардинов УЛ из пшеничной, кукурузной, ячменной барды – наличие токоферолов (6,6-10,2 мг%) и каротиноидов (0,1-0,2 мг%).

Таким образом, сравнительный химический анализ Биобардинов показал преимущественное накопление: в Биобардине БМ – биогенных элементов, белков, аминокислот, восстанавливающих сахаров, кислоты аскорбиновой; в Биобардине УЛ – олигогалактуронидов, высших жирных кислот, флавоноидов, токоферолов [21, 24].

Рассматривая возможность применения Биобардинов в качестве ЛП, мы исследовали их биологические свойства. В опытах на белых крысах линии Вистар установлено, что Биобардины БМ и УЛ имеют LD₅₀ > 5000 мг/кг, что, согласно классификации [45], позволило отнести их к практически нетоксичным веществам. Введение крысам пентабарбитала натрия после приема Биобардинов БМ и УЛ вызвало снижение продолжительности сна по сравнению с контролем (P < 0,01) на 36% и 46% соответственно, что свидетельствует об отсутствии гепатотоксичности испытуемых препаратов [19, 22].

Результаты испытания гастропротекторного действия Биобардинов (табл. 13), оцененное по их влиянию на состояние слизистой оболочки, секреторной и протеолитической функций желудка у крыс на модели острой язвы, показали, что оба Биобардина снижают число язвенно-геморрагических поражений слизистой оболочки желудка, увеличивают содержание соляной кислоты, общую кислотность, концентрацию белков. Достоверные различия между Биобардинами проявились по уменьшению числа эрозий и увеличению содержания белков, при которых соответственно на 48% и 17% действие Биобардина БМ более эффективно.

Таблица 13 – Результаты изучения гастропротекторной активности Биобардинов БМ и УЛ

Показатели	Группы животных с язвой желудка, получавшие:			Изменения Биобардинов в сравнении с контролем	
	изотонический раствор (контроль)	Биобардин БМ	Биобардин УЛ	БМ	УЛ
Число поражений слизистой оболочки желудка на 1 крысу:					
– язвы	2,8 ± 0,5	0,6 ± 0,2*	0,8 ± 0,1*	↓4,7	↓3,5
– эрозии	6,7 ± 0,8	1,3 ± 0,3*	2,5 ± 0,2*	↓5,2	↓2,7
– мелкие кровоизлияния	6,2 ± 0,5	4,0 ± 0,4*	4,8 ± 0,2*	↓1,6	↓1,3
– массовые кровоизлияния	2,7 ± 0,3	1,2 ± 0,1*	1,3 ± 0,4*	↓2,3	↓2,1
Концентрация соляной кислоты в желудке, моль/л:					
– свободной	0,40 ± 0,02	1,03 ± 0,05*	0,95 ± 0,05*	↑2,6	↑2,4
– общей	3,03 ± 0,16	7,85 ± 0,41*	7,34 ± 0,37*	↑2,6	↑2,4
– связанной с белками	2,63 ± 0,14	6,82 ± 0,35*	6,39 ± 0,32*	↑2,6	↑2,4
Общая кислотность, моль/л	3,60 ± 0,18	9,42 ± 0,46*	8,81 ± 0,45*	↑2,6	↑2,4
Концентрация белков, г/л	52,50 ± 2,74	84,45 ± 4,01*	72,42 ± 3,52*	↑1,6	↑1,4

Примечание: «*» – достоверность различий по отношению к контролю <0,05; «↓» – снижение показателя; «↑» – повышение показателя.

По сравнению с контролем, оба Биобардина снижали число язвенно-геморрагических поражений слизистой оболочки желудка: язв на 71-79%, эрозий на 63-81%, массовых кровоизлияний на 52-56%, мелких кровоизлияний на 23-36%, а также увеличивали в 2,4-2,6 раз содержание соляной кислоты и общую кислотность, в 1,4-1,6 раз – концентрацию белков. Достоверные различия между Биобардинами наблюдались по уменьшению числа эрозий (Биобардин БМ на 48% активнее) и увеличению содержания белков (Биобардин БМ на 17% более эффективен).

Антиоксидантное действие Биобардинов исследовали на различных моделях (табл. 14). На модельной реакции электровосстановления кислорода установлена антиоксидантная активность обоих Биобардинов: по кинетическому критерию (количеству кислородных радикалов, прореагировавших за 1 мин с 1 мкмоль вещества в пересчете на кверцетин) Биобардин УЛ эффективнее Биобардина БМ на 30,0%. При увеличении концентрации Биобардинов и продолжительности взаимодействия наблюдалось уменьшение силы тока и смещение потенциала в положительную область, что, согласно Е.И. Коротковой [1], свидетельствует о взаимодействии по антирадикальному механизму.

На моделях аскорбатзависимого ПОЛ олеиновой кислоты, ПОЛ яичного желтка, гепатита у крыс подтверждена более выраженная антиоксидантная активность Биобардина УЛ в сопоставлении не только с Биобардином БМ ($P < 0,05$) (на 25,0%, 20,1%, 11,7% соответственно), но и с веществами сравнения ($P < 0,05$) (на 30,1% со свекловичным пектином, на 8,3% с силибором) [3]. Анализ гистологических препаратов печени крыс с применением морфометрического подсчета свидетельствовал об отсутствии крупнокапельного жирового гепатоза, явлений жировой дистрофии, резком снижении числа дистрофированных клеток на единицу площади среза под влиянием Биобардина УЛ.

Таблица 14 – Результаты изучения антиоксидантной активности Биобардинов

Модель	Метод и определяемый показатель	Контроль	ВС*	Б-БМ*	Б-УЛ*	Повышение активности (в %) Б-УЛ по сравнению с:	
						Б-БМ	ВС
Электро-восстановление кислорода	Катодная вольтамперометрия, кинетический критерий, мкмоль/л·мин	Фоновый электролит	–	0,35	0,50	42,9	–
ПОЛ олеиновой кислоты	Фотометрия, показатель экстинкции	Смесь без образцов 0,25±0,012	–	0,12 ± 0,007	0,09 ± 0,004	25,0	–
ПОЛ яичного желтка	Хемилюминесценция, интенсивность свечения, мВ	Смесь без образцов 0,532±0,085	СП* 0,256 ± 0,019	0,224 ± 0,011	0,179 ± 0,014	20,1	30,1
Токсический гепатит у крыс	Концентрация ТБК-активных продуктов в сыворотке крови, мкмоль/л	Крысы, получавшие изотонический раствор 6,31±0,22	С* 4,93 ± 0,13	5,12 ± 0,20	4,52 ± 0,12	11,7	8,3

*Примечание: Б-БМ – Биобардин БМ; Б-УЛ – Биобардин УЛ; ВС – вещество сравнения; С – Силибор; СП – свекловичный пектин.

Таким образом, наиболее значимыми проявлениями биологического действия Биобардинов являются гастропротекторная активность Биобардина БМ и антиоксидантный эффект Биобардина УЛ [41].

В качестве рациональной лекарственной формы Биобардинов предложены таблетки состава: I. Биобардин БМ, лактоза, полиплаздоне, вода (1:1,2:1,2:1); II. Биобардин УЛ, 10% спиртовой раствор калидона-25, 0,9% раствор стеарата кальция (1:2,5:15). Выбор состава таблеток обусловлен физическими свойствами субстанций и фармакологически активными дозировками известных аналогов.

Решение задачи извлечения из барды БАС, в т.ч. способных к окислению, сопряжено с задачей обеспечения экологической чистоты образующихся отходов, поскольку эти отходы (маточные растворы), наряду с использованием в рецикле, могут явиться сточными водами. В связи с тем, что одной из важных характеристик,

определяющих токсичность производственных отходов, является ХПК – количество мг окислителя, расходуемого на 1 л жидких отходов, то после отгона органических растворителей (ацетона, спирта) из маточных растворов, эти объединенные растворы были проанализированы по данному показателю методом дихроматометрии (табл. 15).

Таблица 15 – Результаты определения ХПК барды методом дихроматометрии

Барда	ХПК барды, мг О/л	
	до переработки	после переработки
Пшеничная	(54611-62418) ± 3120	(13731-15497) ± 770
Кукурузная	(55709-64184) ± 3109	(14712-16870) ± 842
Ячменная	(53591-59633) ± 2905	(13143-14516) ± 730
Просьяная	(54140-63791) ± 3130	(14980-17654) ± 880
Средние значения	(54513-62507) ± 3111	(14124-16134) ± 802

В сравнении с ХПК барды, маточные растворы имеют примерно в 3,9 раза меньшие значения, т.е. на 74% отходы барды содержат меньше окисляемых веществ, чем барда [50]. Маточные растворы по показателю ХПК соответствуют типичным промышленным стокам [18]. Таким образом, при условии сброса отходов барды в окружающую среду, эти отходы можно считать экологически чистыми.

Выводы

1. Доказано содержание в барде БАС с выраженной фармакологической активностью, что перспективно для применения барды в качестве сырьевого источника ЛП.
2. Определены физико-химические характеристики барды: кислый характер среды, низкая плотность, невысокое содержание сухих веществ и золы общей. Твердая фаза барды отличается высокой концентрацией углерода, водорода, а жидкая фаза – высоким содержанием азота.
3. Установлен состав БАС пшеничной, кукурузной, ячменной, просьяной барды. Жидкая фаза барды содержит: белки и аминокислоты (20-46%), восстанавливающие сахара (5,6-17,5%), галактурониды (0,8-1,4%), кислоту аскорбиновую (6,2-11,4 мг%). Твердая фаза барды содержит: галактурониды (3,4-5,3%), жирное масло (8,4-11,1%) с преобладанием незаменимых жирных кислот, флавоноиды (0,4-0,9%), токоферолы (3,4-7,7 мг%), белки и аминокислоты (2,1-2,5%). Выявлено накопление биогенных элементов: фосфора, калия, магния, кальция, натрия, железа и др.
4. Предложен способ комплексной переработки жидкой и твердой фаз барды для практически полного выделения суммы БАС – соответственно Биобардина БМ и Биобардина УЛ.
5. Установлен состав Биобардина БМ: белки и аминокислоты (41-69%), восстанавливающие сахара (3,5-15,6%), жирное масло (0,2-0,3%), флавоноиды (0,2-0,7%), кислота аскорбиновая (17-37 мг%). Определен состав Биобардина УЛ: уронины (16,4-19,5%), белки и аминокислоты (11-21%), жирное масло (3,2-4,9%), содержащее незаменимые кислоты; флавоноиды (0,6-1,5%), токоферолы (6,6-10,2 мг%), каротиноиды (0,13-0,21 мг%). Входящие в Биобардин УЛ уронины являются олигомерами с выраженной связывающей способностью (272-295 мг Pb²⁺/г).
6. По тестам «острая токсичность» и «гепатотоксичность» в опытах на животных установлена безопасность Биобардина БМ и Биобардина УЛ.
7. На модели «преднизолоновой язвы» желудка у крыс установлено выраженное гастропротекторное влияние Биобардина БМ, проявившееся в уменьшении числа язвенно-геморрагических поражений слизистой оболочки, стимуляции секреторной и протеолитической функций желудка.
8. На моделях электровосстановления кислорода, ПОЛ олеиновой кислоты, ПОЛ яичного желтка, гепатита у крыс доказано выраженное антиоксидантное действие

Биобардина УЛ, превышающее активность веществ сравнения на 8,3-30,1%; показано отсутствие явлений жировой дистрофии печени крыс под влиянием Биобардина УЛ.

9. Обоснован состав таблеток Биобардина БМ и Биобардина УЛ, как рациональной лекарственной формы препаратов гастропротекторного и антиоксидантного действия.

10. Переработка барды с целью выделения суммы БАС позволяет снизить ХПК барды на 74%, что обеспечивает экологическую чистоту отходов.

Библиографический список

1. Аврамчик О.А. Закономерности процесса электровосстановления кислорода в присутствии антиоксидантов и их применение в аналитической практике: Автореф. дис. канд. хим. наук. – Томск, 2006. – 21 с.
2. Антиоксидантная активность биоконпозиций на основе спиртовых отходов / А.Ш. Кайшев [и др.] // Фармация. – 2009. – № 5. – С. 7-10.
3. Антиоксидантная активность биоконпозиций на основе спиртовых отходов / А.Ш. Кайшев [и др.] // Фармация. – 2012. - № 6. – С. 44-47.
4. Антиоксидантная активность некоторых растительных фенольных соединений / В.Н. Сыров [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1987. – Т. 21, № 1. – С. 59-62.
5. Антиоксидантная активность некоторых тонизирующих и гепатопротекторных фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды / В.А. Куркин [и др.] // Раст. ресурсы. – 2008. – Вып. 1. – С. 122-130.
6. Арасимович В.В., Балтага С.В., Пономарева Н.П. Методы анализа пектиновых веществ, гемицеллюлоз и пектолитических ферментов. Кишинев: Изд. отдел АН Молд. ССР, 1970. 84 с.
7. Бандюкова В.А., Шинкаренко А.Л. Качественный анализ флавоноидов в растительном материале при помощи хроматографии на бумаге: метод. рекомендации. (Утв. Главн. упр. НИИ и коорд. науч. исслед. 03.07.72.). Пятигорск: ПФИ, 1972. 21 с.
8. Востриков С.В., Данковцев А.В., Рудаков О.Б. Контроль за содержанием углеводов в квасном сусле методом ТСХ // Сорбционные и хроматографич. процессы. 2002. Т. 2, вып. 4. С. 442-444.
9. Гаккель В.А. Исследования по стандартизации сырья и настоек гомеопатических матричных кактуса крупноцветкового (*Cactus grandiflorus* L.): Автореф. дис. канд. фармац. наук. – М., 2008. – 21 с.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации – 12-е изд. – М.: Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2007. – Ч. 1. – 704 с.
11. Государственная фармакопея СССР. – 10-е изд. – М.: Медицина, 1968. – 1080 с.
12. Государственная фармакопея СССР: в 2 вып. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987; 1989. – 2 вып.
13. Зависимость колориметрической реакции галактуроновой кислоты и нейтральных моносахаридов с карбазолом от условий ее проведения / М.П. Филиппов [и др.] // Изв. АН Молд. ССР. Серия биол. и хим. наук. – 1976. – № 1. – С. 75-86.
14. Иванов Н.Н. Методы физиологии и биохимии растений. – 4-е изд., испр. и доп. – М.–Л.: Сельхозгиз, 1974. – 495 с.
15. Изучение биологически активных веществ, содержащихся в отходах спиртового производства / А.Ш. Кайшев [и др.] // Фармация. – 2011. – № 7. – С. 7-10.
16. Использование ГЖХ для установления качества масла касторового / Л.С. Ушакова [и др.]. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармац. продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. - С. 316-317.
17. Исследование противоязвенной активности полисахаридов семян льна / Ю.К. Василенко [и др.] // Фармация. – 1997. - № 5. – С. 35-37.

18. Исследование химической и микробиологической безопасности отходов спиртового производства / А.Ш. Кайшев [и др.]. // Регион. мед.-фармац. вестн. – 2010. – № 25 (29). – С. 34-36.
19. Кайшев А.Ш., Василенко Ю.К. Определение токсичности послеспиртовой барды для ее оценки в качестве фармацевтического сырья // Токсикологический вестник. 2010. № 6 (105). С. 51-52.
20. Кайшев А.Ш. Исследование антиоксидантной активности биокомпозиций на основе спиртовых отходов // Изв. вузов. Сев.-Кав. региона. Серия: Естеств. науки. – 2009. – № 6 (154). – С. 46-48.
21. Кайшев А.Ш., Кайшева Н.Ш. Научные основы фармацевтического использования сырьевых ресурсов спиртового производства. Волгоград: ВолгГМУ, 2013. 156 с.
22. Кайшев А.Ш. Перспективы переработки спиртовых отходов // Изв. вузов. Сев.-Кавк. региона. Серия: Естеств. науки. – 2009. – № 2 (150). – С. 76-78.
23. Кайшева Н.Ш., Василенко Ю.К., Кайшев А.Ш. Влияние полиуронидов на выведение некоторых металлов // Фармация. 2014. № 2. С. 41-45.
24. Кайшева Н.Ш., Кайшев Ш.С., Кайшев А.Ш. Послеспиртовая зерновая барда. Фармакохимические и экологические аспекты переработки. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2012. 205 с.
25. Кайшева Н.Ш. Научные основы применения полиуронидов в фармации. – Пятигорск: ПятГФА, 2003. – 194 с.
26. Коваленко С.Л., Куриленко О.Д. Вязкость пектиновых растворов // Укр. хим. журн. 1985. Т. 31, № 2. С. 175–179.
27. Куркин В.А. Фармакогнозия. – 2-е изд., перераб. и доп. – Самара: Офорт, 2007. – 1239 с.
28. Лазурьевский Г.В., Терентьева И.В., Шамшурин А.А. Практические работы по химии природных соединений. - 2-е изд. перераб. и доп. М.: Высш. шк., 1966. 335 с.
29. Мандреа А.Г. Спиртовая барда. Технология утилизации // Пищ. пром-сть. – 2004. – № 3. – С. 54-55.
30. Методы химии углеводов: пер. с англ. / Под ред. Н.К. Кочеткова. – М.: Мир, 1967. – 512 с.
31. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1960. – Т. 4, № 4. – С. 76–85.
32. Определение антиокислительной активности химических соединений / С.Г. Благородов [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1987. – Т. 21, № 3. – С. 292-294.
33. Определение комплексообразующей способности пектинов и пектинсодержащих препаратов / В.А. Компанцев [и др.] // Охрана окружающей среды. – 1991. – Вып. 3. – С. 25-27.
34. Пат. 2312520 Российская Федерация, МПК А23L 1/0524. Способ комплексной переработки послеспиртовой барды / Н.Ш. Кайшева, А.Ш. Кайшев, С.А. Парфейников (РФ). - № 2006100222; заявл. 10.01.06; опубл. 20.12.07. Бюл. № 35. – 8 с.
35. Пат. 2402242 Российская Федерация, МПК А23L 1/30. Способ комплексного получения биологически активных веществ из спиртовых отходов / Н.Ш. Кайшева, А.Ш. Кайшев (РФ). - № 2008148693; заявл. 09.12.08; опубл. 27.10.10. Бюл. № 30. – 9 с.
36. Пат. 2404766 Российская Федерация, МПК А61К 31/375. Антиоксидантное лекарственное средство на основе зерновой послеспиртовой барды / Н.Ш. Кайшева, А.Ш. Кайшев (РФ). - № 2009107155; заявл. 27.02.09; опубл. 10.09.10. Бюл. № 33. – 9 с.
37. Пат. 4670403 United States America, МКИ G 01 N 21/77. Method of amino acid analysis / Y. Ishida [et al.] (USA). - № 09/167353; заявл. 110.09.81; опубл. 02.06.87. Бюл. № 27. – 15 р.
38. Пектин. Методы контроля в пектиновом производстве / В.В. Нелина [и др.]. – Киев: Ассоциация «Пектин», 1992. – 114 с.

39. Послеспиртовая зерновая барда - перспективный источник биологически активных веществ / А.Ш. Кайшев [и др.] // Производство спирта и ликероводочных изделий. – 2011. – № 2. – С. 30-33.
40. Починок Х.Н. Методы биохимического анализа растений. – Киев: Наук. думка, 1976. – 83 с.
41. Разработка биокомпозиций антиоксидантного и гастропротекторного действия на основе спиртовых отходов / А.Ш. Кайшев [и др.] // Изв. вузов «Пищевая технология». – 2012. – № 5-6 (329-330). – С. 52-55.
42. Римарева Л.В. Состояние и перспективы развития современных технологий в спиртовом производстве // Производство спирта и ликероводочных изделий. – 2005. – № 2. – С. 4-6.
43. Саратиков А.С., Венгеровский А.И. Эффективность гепатозащитных средств при экспериментальном хроническом гепатите // Эксперим. и клинич. фармакология. 1996. № 1. С. 59-60.
44. Саутина Н.В., Востриков С.В. Фракционный состав белка спиртовой дробины // Производство спирта и ликероводочных изделий. 2006. № 1. С. 11-13.
45. Сидоров К.К. Методы определения острой токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). – М.: Медицина, 1970. – 117 с.
46. Строев Е.А., Макарова В.Г. Практикум по биологической химии. М.: Высш. шк., 1986. 231 с.
47. Технология и технохимический контроль крахмалопаточного производства / Е.А. Штыркова [и др.]. – М.: Агропромиздат, 1986. – 315 с.
48. Ушнурцева О.А., Ковязина А.Г., Конышев С.А. Комплексная технология очистки сточных вод предприятий спиртовой промышленности // Ликероводочное производство и виноделие. 2003. № 6 (42). С. 13-14.
49. Шиков А.Н., Макаров В.Г., Рыженков В.Е. Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства. М.: Рус. врач, 2004. 264 с.
50. Экологические аспекты переработки послеспиртовой зерновой барды / А.Ш. Кайшев [и др.] // Экология и промышленность России. – 2012. – № 1. – С. 23-25.
51. Abdalla S. Comparison of different detectors for amino acid analysis // J. Analyt. Chem. – 1987. – Vol. 328, № 3. – P. 255-258.
52. A new procedure for the separation of water-soluble polysaccharides from brown seaweed's / T.N. Zvyagintseva [et al.] // Carbohydr. Res. – 1999. – Vol. 322, № 1 – 2. –P. 32-39.
53. Aubel M.T., Rogers L.B. Effects of pretreatment on the enantioselectivity of silica-bound proteins used as HPLC stationary phases // J. Chromatogr. 1987. Vol. 408, № 3. P. 9-13.
54. Fell J.T. Delivery systems for targeting to specific sites in the gastrointestinal tract // J. Pharmaciae and Pharmacologiae. – 1999. – Vol. 51. – P. 41-44.
55. Haug A., Larsen B. Quantitative Determination of the Uronic Acid Composition of Alginates // Acta Chem. Scand. 1962. Vol. 16, № 8. P. 1908-1918.
56. Hill E., Humphreys F., Malcolm-Lawes D.J. Electrochemiluminescence as a detection technique for reversed phase HPLC. IV. Detection of fluorescent derivatives // J. Chromatogr. 1988. Vol. 441, № 2. P. 394-399.
57. Hori T., Kihara S. Electrolytic preparation of a reduced ninhydrin reagent for amino acid analysis // J. Analyt. Chem. 1999. Vol. 330, № 7. P. 627-630.
58. Knutson C.A., Jeans A.A. A New Modification of the Carbazole Analysis: Application to Heteropolysaccharides // Analyt. Biochem. 1968. Vol. 24. P. 470-481.

Кайшев Александр Шаликович – кандидат фармацевтических наук, ведущий специалист-эксперт Межрегионального управления Росалкогольрегулирования по Северо-Кавказскому федеральному округу. Область научных интересов: химические и биологические исследования природных соединений отходов пищевых производств. E-mail: kaishev2010@yandex.ru

Кайшева Нелли Шаликовна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: химические и фармакологические исследования углеводов, координационные соединения углеводов с металлами. E-mail: caisheva2010@yandex.ru

УДК 615.322:582.998.1.794.1(048.8)

ПРИРОДНЫЕ ПОЛИАЦЕТИЛЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ*Д.А. Коновалов*

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

E-mail: konovalov_da@pochta.ru

Природными полиацетиленами (полиинами) называют соединения, содержащие в своей структуре две или более тройные связи. В 24 семействах высших растений идентифицированы около 2000 различных полиацетиленов и биогенетически связанных веществ. Однако большинство этих соединений обнаружены в семи семействах цветковых растений: *Apiaceae (Umbelliferae)*, *Araliaceae*, *Asteraceae (Compositae)*, *Campanulaceae*, *Olcaceae*, *Pittosporaceae* и *Santalaceae*. Полиацетилены являются относительно нестабильными, химически и биологически активными соединениями и кроме растений присутствуют в грибах, микроорганизмах, морских беспозвоночных и других организмах. Ацетилены формируют отчетливую специализированную группу химически активных природных соединений, которые биосинтезируются в растениях из ненасыщенных жирных кислот. Кроме широко распространенных алифатических полиацетиленов, в видах растений обнаружены также тиофены, дитиациклогексадиены (тиарубрины), тиоэфиры, сульфоксиды, сульфоны, алкамиды, хлорогидрины, лактоны, спироацетальенольные эфиры, фураны, пираны, тетрагидропираны, изокумарины, ароматические ацетилены. Полиацетилены локализируются в различных органах растений, встречаясь как в индивидуальном виде, так и в соединении с углеводами, терпеновыми, фенольными и другими соединениями. Многие полиацетилены обнаружены в составе эфирных масел растений и это подтверждает их ярко выраженные экологические функции. С биологической точки зрения эти соединения чаще всего синтезируются растениями как токсичные или горькие антифиданты, аллелопатические соединения, фитоалексины или в широком смысле антибиотические компоненты. Полиины являются сильными фотосенсибилизаторами, проявляют противовоспалительную, антикоагулянтную, антибактериальную, противотуберкулезную, противогрибковую, противовирусную, нейрозащитную и нейротоксическую активности. Установлено и иммуностимулирующее влияние, связанное с определенной аллергенностью некоторых из этих веществ. Поэтому без сомнения полиацетилены представляют интерес для современной фармации и медицины.

Ключевые слова: полиацетилены, полиины, биологическая активность, *Asteraceae*, *Apiaceae*.

NATURAL POLYACETYLENE COMPOUNDS*D.A. Konovalov*

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

E-mail: konovalov_da@pochta.ru

Polyacetylenes (polyynes) are compounds which contain two or more triple bonds in its structure. About 2 000 different polyacetylenes and biogenetically related substances were identified in 24 families of higher plants. However, most of these compounds were found in

seven families of flowering plants: *Apiaceae* (*Umbelliferae*), *Araliaceae*, *Asteraceae* (*Compositae*), *Campanulaceae*, *Olacaceae*, *Pittosporaceae* and *Santalaceae*. Polyacetylenes are relatively unstable, chemically and biologically active compounds, and present in fungi, microorganisms, marine invertebrates and other organisms except for plants. Acetylenes form distinct specialized group of chemically active natural compounds, which are biosynthesized in plants of unsaturated fatty acids. In addition to widespread aliphatic polyacetylenes thiophenes dithiacyclohexadienes (thiarubines), thioethers, sulphoxides, sulphones, alkamides, chlorohydrins, lactones, spiroacetal enol ethers, furans, pyrans, tetrahydropyrans, isocoumarins, aromatic acetylenes were also found in plant species. Polyacetylenes are localized in different plant organs, and can be found both individually and as a compound with carbohydrates, terpene, phenolic and other compounds. Many polyacetylenes are found in the composition of the essential oils of plants and it confirms their strongly marked ecological functions. From biological point of view these compounds are often synthesized by plants as toxic or bitter antifeedants, allelopathic compounds, phytoalexins or broadly antibiotic components. Polyynes are strong photosensitizers. They exhibit anti-inflammatory, anti-coagulant, anti-bacterial, anti-tuberculosis, anti-fungal, anti-viral, neuroprotective and neurotoxic activity. Immunostimulatory influence associated with certain allergenicity of some of these substances was established. Therefore, without a doubt polyacetylenes are of interest for the modern pharmacy and medicine.

Keywords: polyacetylenes, polyynes, biological activity, *Asteraceae*, *Apiaceae*.

Природными полиацетиленами (полиинами) называют соединения, содержащие в своей структуре две или более тройные связи. В широком смысле полиацетилены – соединения, содержащие хотя бы одну тройную связь, и биогенетически происходящие из полиацетиленовых предшественников [20, 24].

Полиацетилены являются относительно нестабильными, химически и биологически активными соединениями, которые обнаружены в растениях, грибах, микроорганизмах и морских беспозвоночных [18].

Спектр биологической активности некоторых полиацетиленов, выделенных из высших растений, сейчас достаточно хорошо исследован. Они, как показывают данные различных авторов, являются сильными фотосенсибилизаторами, проявляют противовоспалительную, антикоагулянтную, антибактериальную, противотуберкулезную, противогрибковую, противовирусную, нейрозащитную и нейротоксическую активности. Установлено и иммуностимулирующее влияние, связанное с определенной аллергенностью некоторых из этих веществ. Поэтому без сомнения полиацетилены представляют интерес для фармации и медицины [18, 24].

Распространение полиацетиленов в растительном мире

Ацетилены формируют отчетливую специализированную группу химически активных природных соединений, которые обнаружены сейчас в 24 семействах высших растений. Первые научные данные по полиацетиленам были получены Ф.В.Землером, который в 1889 году выделил ненасыщенное вещество из вида рода Колючник. Систематическое исследование этой группы природных соединений началось в 30-40-е годы XX века и связано с именами отечественных и зарубежных исследователей, таких как В.В. Вильямс, В.П. Гольмов, Н.М. Афанасьев, Н.А. Серенсен. Наиболее значимых достижений в этой области во второй половине XX века добилась исследовательская группа под руководством Ф. Больмана. Она провела не только широкие скрининговые исследования на присутствие полиацетиленов в растениях; были описаны свойства, методы выделения и идентификации, предложены критерии классификации и возможные пути биосинтеза этого класса природных соединений [8].

Полиацетиленовые соединения регулярно встречаются только в семи семействах цветковых растений: *Apiaceae (Umbelliferae)*, *Araliaceae*, *Asteraceae (Compositae)*, *Campanulaceae*, *Olacaceae*, *Pittosporaceae* и *Santalaceae*. Сегодня около 2000 различных полиацетиленов и биогенетически связанных веществ выделены из высших растений. Большинство полиацетиленов было обнаружено в представителях семейства *Asteraceae*. Кроме широко распространенных алифатических полиацетиленов, в видах данного семейства обнаружены также тиофены, дитиациклогексадиены (тиарубрины), тиоэфиры, сульфоксиды, сульфоны, алкамиды, хлорогидрины, лактоны, спироацеталь енольные эфиры, фураны, пираны, тетрагидропираны, изокумарины, ароматические ацетилены [16, 17].

Биосинтез полиацетиленов в растениях.

Большое структурное разнообразие, наблюдаемое среди полиацетиленов, обусловлено различными путями их биосинтеза. В настоящее время уже не вызывает сомнения факт, что полиины, как правило, сопутствуют эфирным и жирным маслам в местах их локализации.

Сравнение структур полиацетиленов и ненасыщенных жирных кислот, таких как олеиновая, линолевая, крепениновая и дегидрокрепениновая (см. рис. 1 и 2) дает возможность предположить, что большинство полиацетиленов биосинтезируется на их основе [35]. Существуют также примеры некоторых полиацетиленов, являющихся производными каротиноидов и других терпеноидов. Биохимические эксперименты с введением ^{14}C - и ^3H -меченных предшественников подтвердили эти предположения.

Новые доказательства того, что C_{18} -кислоты являются предшественниками в биосинтезе большинства ацетиленов, были недавно получены благодаря идентификации фермента (жирнокислотной ацетиленазы), который обуславливает формирование тройной связи и встречается в видах растений, производящих ацетилены.

Первый шаг в биосинтезе полиацетиленов – дегидрирование олеиновой кислоты до линолевой и далее до крепениновой кислоты. Дегидрирование крепениновой кислоты приводит к ди- и трииновым C_{18} -кислотам (рис. 1, например, соединение I). При последующем α - и β -окислении и других окислительных реакциях деградации из них образуются предшественники полиацетиленов с различной длиной цепи, на основе которых биосинтезируется большое разнообразие соединений этого класса (рис. 1 и 2).

Классификация полиацетиленовых соединений

Классификация этой группы БАС основана как на длине углеродного скелета, так и на наличии определенных функциональных групп в их структуре.

Чаще всего природные полиины разделяют на 4 основные группы:

- 1) ациклические ацетиленовые соединения $\text{C}_{18} - \text{C}_{14}$;
- 2) ациклические ацетиленовые соединения $\text{C}_{13} - \text{C}_8$;
- 3) соединения алленовой структуры;
- 4) ароматические и гетероциклические ацетиленовые соединения.

Внутри каждой из этих групп некоторые авторы выделяют отдельные подгруппы в зависимости от длины углеродного скелета или других признаков [7].

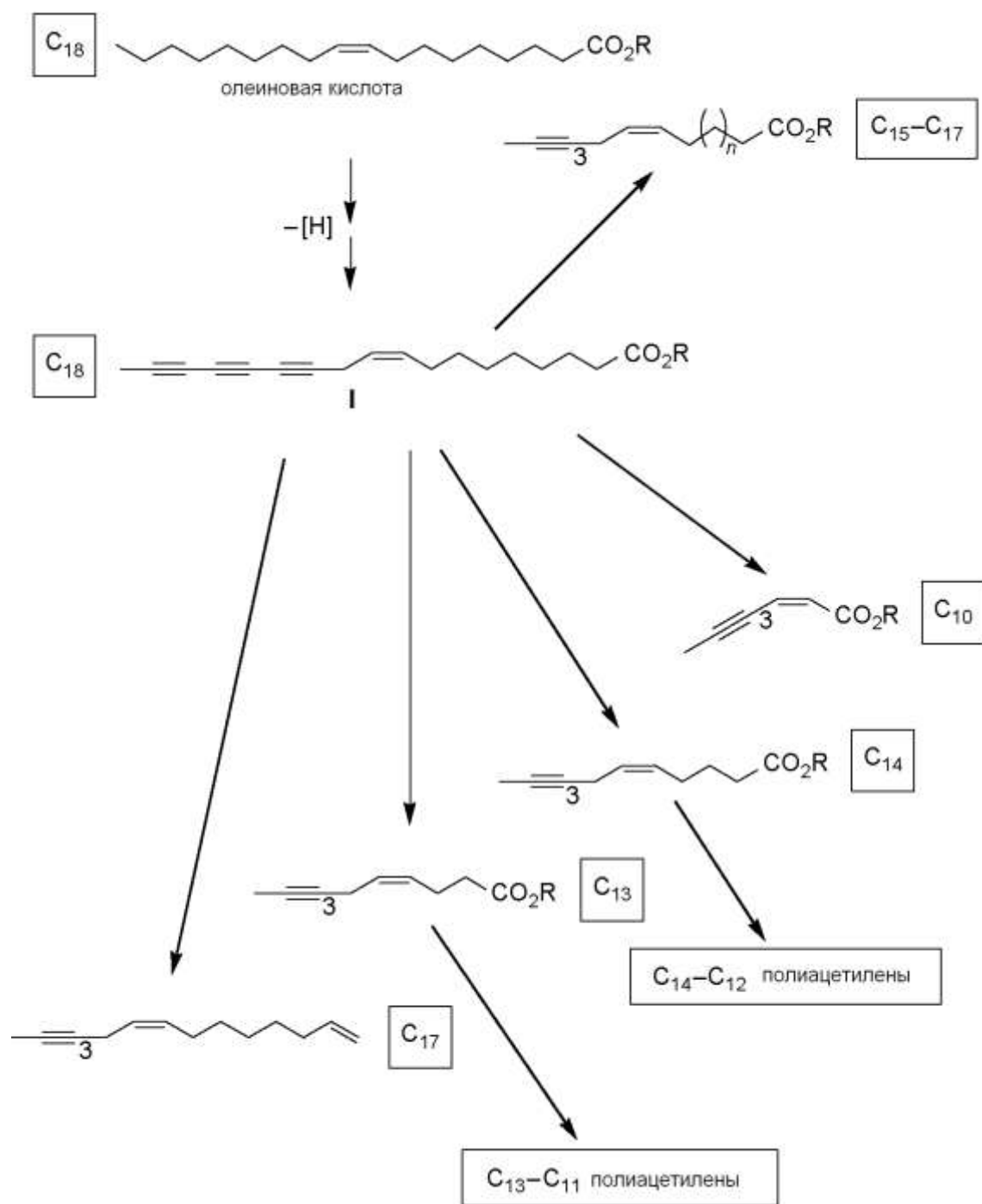


Рисунок 1 – Общий биосинтетический маршрут образования различных групп полиацетиленов из олеиновой кислоты

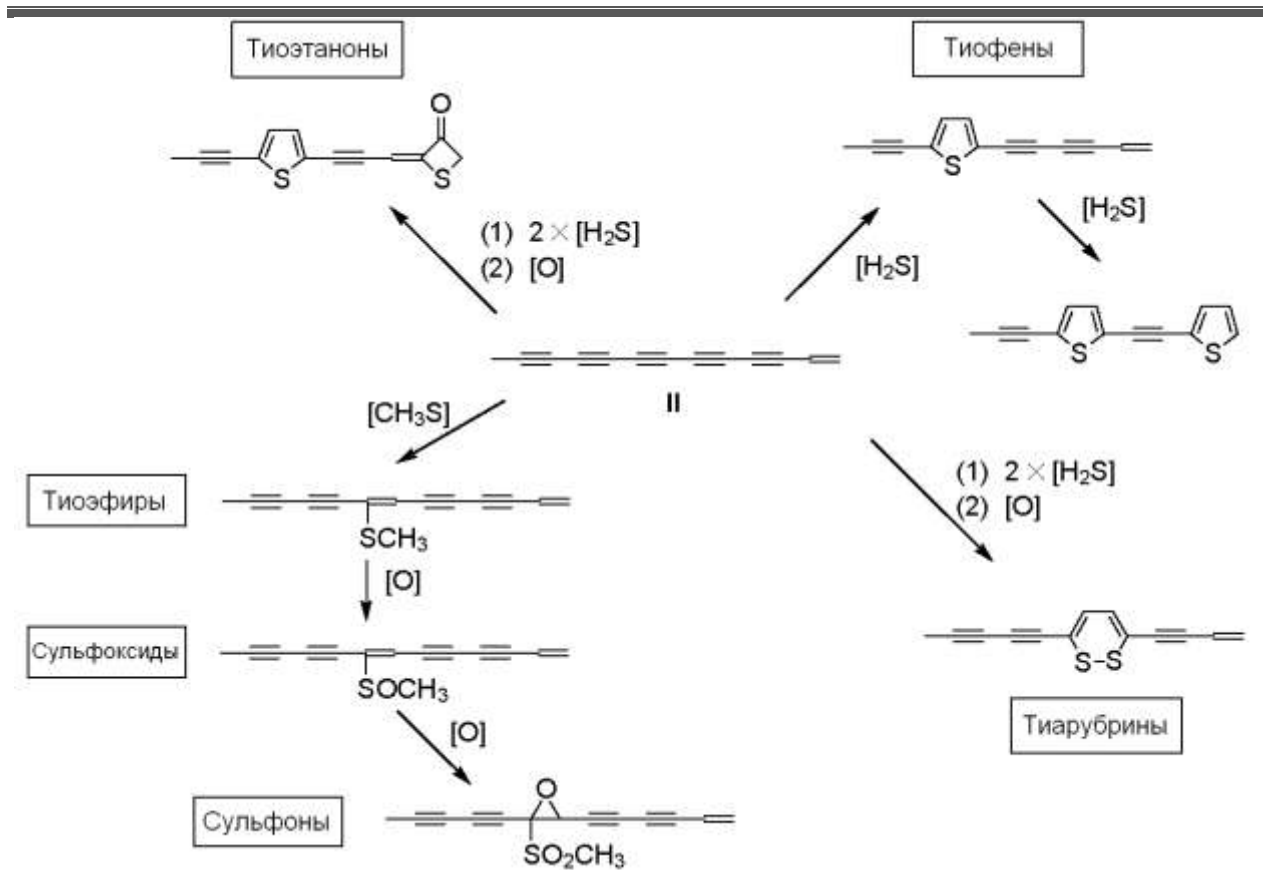
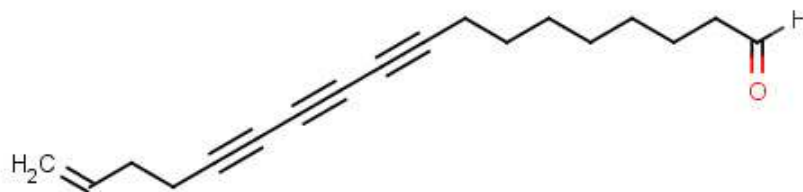


Рисунок 2 – Вероятная схема биосинтеза различных типов полиацетиленовых серосодержащих веществ из тридека-3,5,7,9,11-пентаин-1-ена (II)

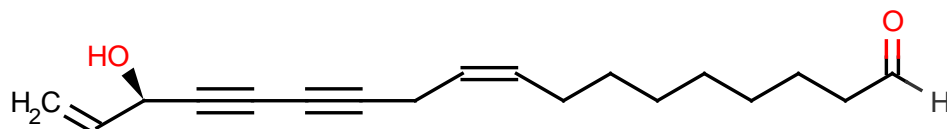
C₁₈-полиацетилены

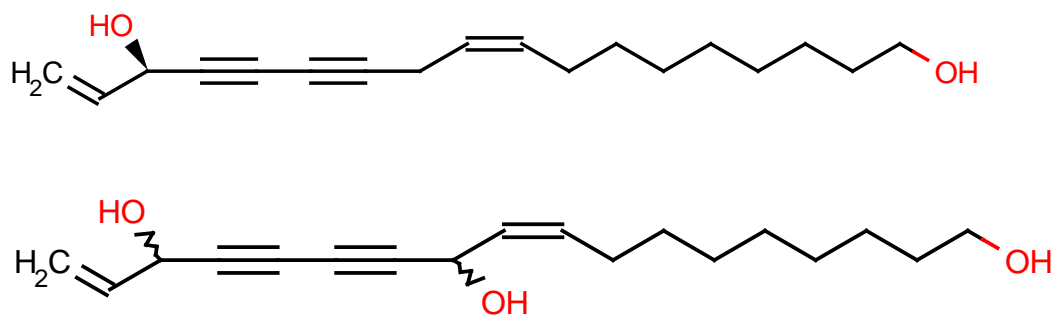
Ацетиленовые соединения с 18 углеродными атомами представлены в основном ацетиленовыми карбоновыми кислотами. C₁₈-полиацетиленовые жирные кислоты (присутствующие в составе некоторых триглицеридов или встречающиеся в свободном виде) характеризуют полиацетиленовую химию растений сем. *Loranthaceae*, *Olacaceae*, *Opiliaceae* и *Santalaceae*. C₁₈-полиацетиленовые жирные кислоты, такие как орофеиновая (oropheic) кислота, были выделены и из видов сем. *Annonaceae*.



орофеиновая кислота

C₁₈-полиацетилены широко распространены в родах *Dendropanax*, *Didymopanax*, *Cussonia* и *Fatsia* сем. *Araliaceae*.





C₁₇-полиацетилены

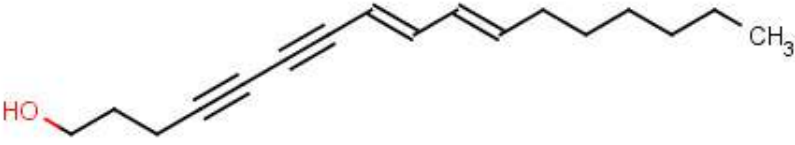
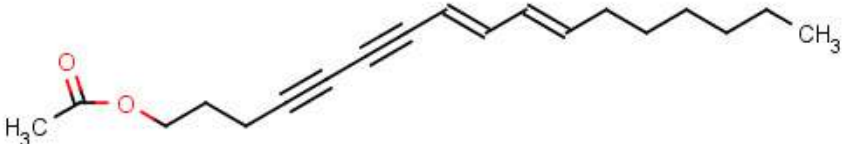
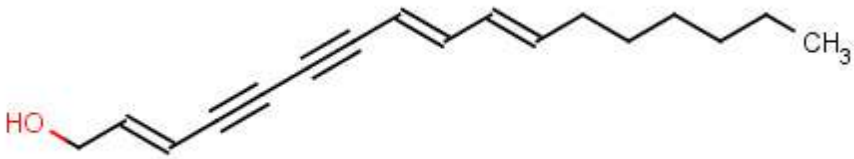
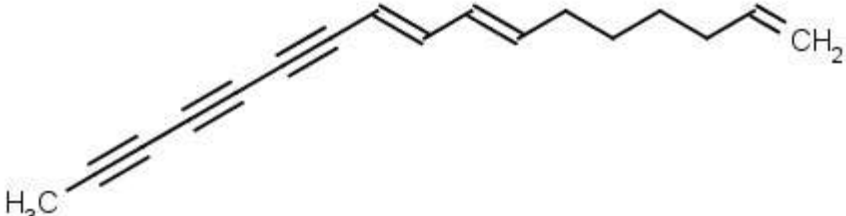
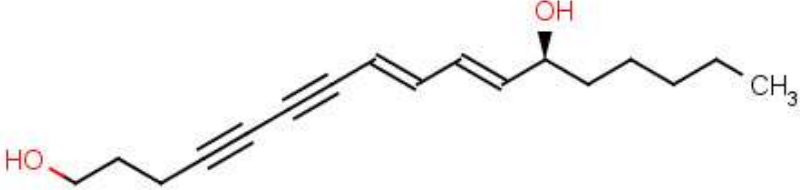
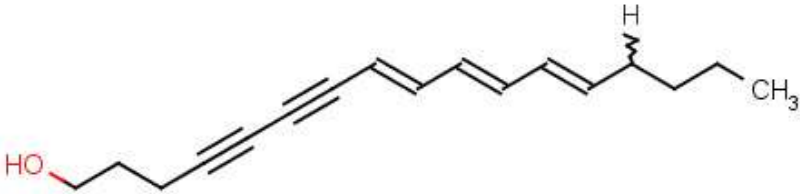
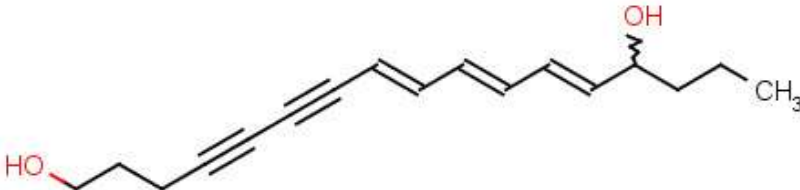
Это наиболее распространенная подгруппа алифатических полиацетиленов в высших растениях. Самыми обычными ацетиленами, изолированными из растений сем. *Ariaceae* являются алифатические ацетилены типа фалькаринола (см. табл. 1). В таких растениях, как морковь (*Daucus carota*), тмин (*Carum carvi*), сельдерей (*Apium graveolens*), укроп (*Feoniculum vulgare*), пастернак (*Pastinaca sativa*) и петрушка (*Petroselinum crispum*) соединения типа фалькаринола обнаружены в частях, традиционно используемых в пищу.

Таблица 1 – C₁₇-ацетилены, выделенные из растений

Тривиальное название соединения	Структура
Фалькаринол (панаксинол)	
Фалькариндиол	
Фалькариндиол 3-ацетат	
Фалькаринон	
Фалькаринолон	

Этот тип также часто встречается в представителях родов *Azorella*, *Cicuta*, *Heracleum*, *Oenanthe* и *Oropanax* сем. *Araliaceae* (см. табл. 2).

Таблица 2 – C₁₇-ацетилены, выделенные из растений сем. *Araliaceae*

Тривиальное название соединения	Структура
2,3-Дегидроэнантетол	
2,3-Дегидроэнантетол ацетат	
Энантетол	
Центаур X ₃	
Вирол А	
Цикутол	
Цикутоксин (цикутотоксин)	

C₁₆-полиацетилены

Особенностью подгруппы природных полииновых соединений с 16 углеродными атомами является их высокая ненасыщенность (от 4 до 6 непредельных связей) и содержание на конце углеродной цепи кислородсодержащей группы (спиртовой, сложноэфирной, альдегидной).

Алифатические C₁₆-соединения обнаруживаются главным образом в трибах *Cardueae* (*Cynareae*), *Heliantheae* и *Anthemideae* сем. *Asteraceae*.

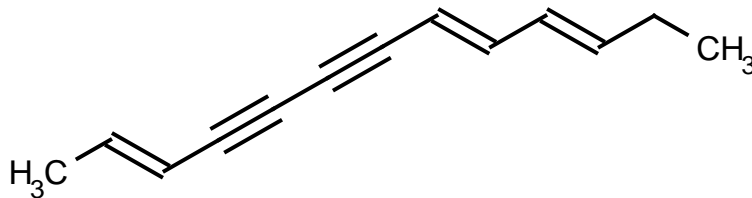
C₁₅ – C₁₃-полиацетилены

Ацетиленовые соединения подгруппы C₁₅ и C₁₄ не отличаются существенно по своему строению от описанных выше полиинов и имеют те же структурные фрагменты.

Алифатические C₁₅-соединения обнаруживаются главным образом в трибах *Cardueae* (*Cynareae*), *Heliantheae* и *Anthemideae* сем. *Asteraceae*.

Другой наиболее представительной является подгруппа с числом углеродных атомов 13. Синтезируются эти соединения в основном высшими растениями и отличаются, как правило, степенью ненасыщенности. Большинство из них имеет неразветвленный скелет. Среди природных ациклических полииновых метаболитов этого ряда обнаружены моно-, ди-, три-, тетра- и пентаацетиленовые соединения с различными комбинациями двойных связей.

Алифатические C₁₃- и C₁₅-полиацетилены встречаются также в видах в сем. *Apiaceae*.



этузин

C₁₂ – C₁₀-полиацетилены

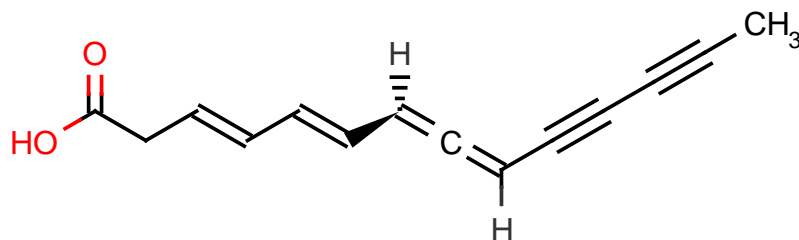
В отличие от предыдущей подгруппы полиацетиленовые соединения с 12 и 11 углеродными атомами представлены очень небольшим количеством и содержатся в основном в низших растениях. К таким соединениям относятся дегидроматрикария эфир и другие. Хотя название вещества свидетельствует о том, что впервые идентифицировано оно было в видах ромашки. C₁₀-полиины встречаются как в высших растениях, так и в грибах. Большинство из них – карбоновые кислоты и их производные, имеющие различную степень непредельности. Алифатические C₁₀-полиацетилены, такие как цис- и транс-изомеры дегидроматрикария эфира и биогенетически связанные вещества обнаружены главным образом в трибах *Anthemideae*, *Astereae* и *Lactuceae* (сем. *Asteraceae*).

C₉ – C₈-полиацетилены

Весьма небольшая по объему подгруппа природных полиинов. Характерно, что выделены они главным образом из грибов.

Алленовые соединения

Группа природных соединений алленовой структуры соответственно включает подгруппы аллендиацетилена и других полинепредельных алленов. Соединения первой подгруппы достаточно широко представлены в растительном мире, но продуцируются главным образом различными грибами и обладают широким спектром антимикробного и фунгицидного действия. Первым представителем этих веществ был микомицин, выделенный в 1947 г. Е.А.Джонсом и К.Л.Бордоном.

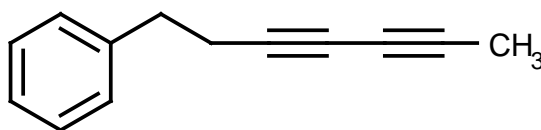


МИКОМИЦИН

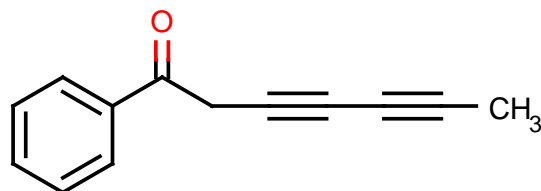
Ароматические и гетероциклические соединения

Заметное место среди природных полиинов занимает группа ароматических и гетероциклических ацетиленовых соединений. В.Ф.Кучеров с соавторами разделили ее на следующие подгруппы: ароматические; гетероциклические с O-гетероатомом; гетероциклические с S-гетероатомом; гетероциклические с N-гетероатомом.

В общем случае структура представителей первой подгруппы сочетает ароматическое кольцо и углеродную цепь с сопряженными тройными связями:



КАПИЛЛЕН

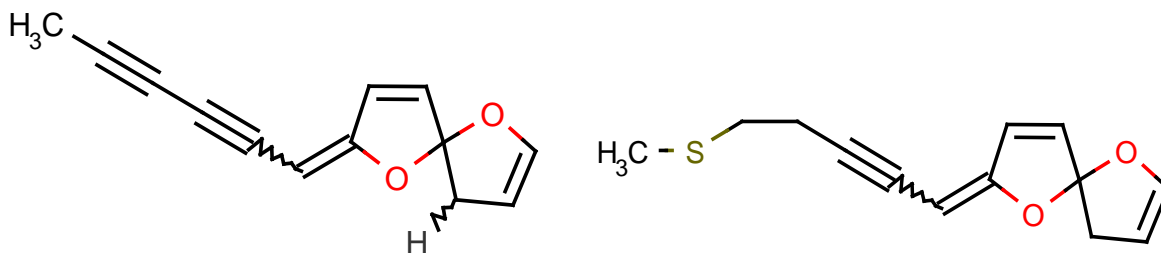


КАПИЛЛИН

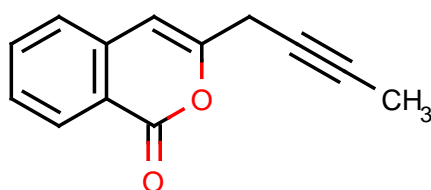
Важная роль этих веществ состоит в том, что они являются связующим звеном между алифатическими полиацетиленами и более сложными в химическом и биосинтетическом смысле гетероциклическими соединениями [3].

Спироацеталь енольные эфиры

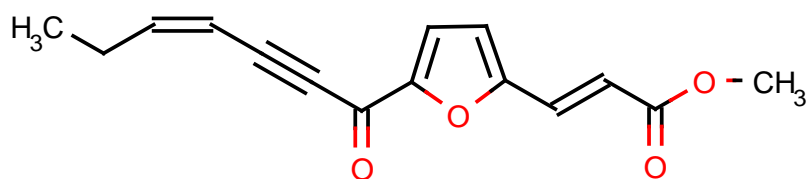
Спироацеталь енольные эфиры характерны для трибы *Anthemideae* сем. *Asteraceae*. Они выделены из известных, в том числе и своими лекарственными свойствами растений – *Chrysanthemum coronarium* и *Matricaria chamomilla*.



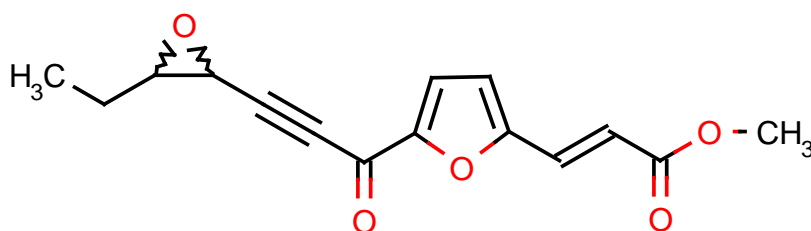
Artemisia dracunculus (полынь эстрагон) характеризуется присутствием ароматических (капиллен, капиллин) и изокумариновых ацетиленов, накапливающихся в наибольшем количестве в подземной части. Из надземной части этой полыни, используемой в качестве приправы и лекарственного сырья, был выделен вместе с несколькими алифатическими, ароматическими соединениями и изокумариновый ацетилен:



Особый тип фураноацетиленов (например, виерон и его эпоксид) был выделен из листьев и съедобных частей конских бобов (*Vicia faba*) и чечевицы (*Lens culinaris*), зараженных грибами (*Botrytis cinerea* и *B. fabae*). Эти фураноацетилены рассматривают как фитоалексины (вещества, продуцируемые растениями при повреждении).



виерон

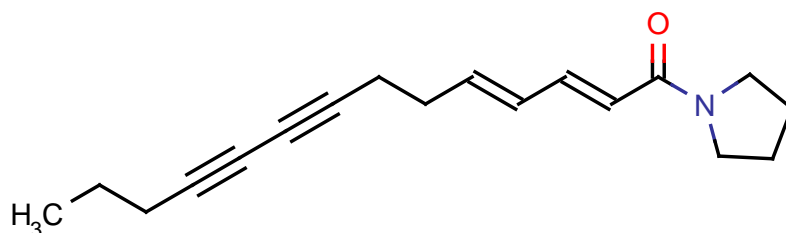


виерон эпоксид

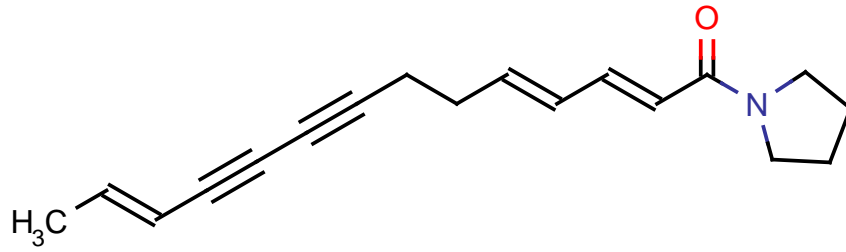
Азотсодержащие полиацетилены

Полиацетиленовые алкамиды обнаружены только в сем. *Asteraceae*, в наибольшем количестве в трибах *Anthemideae* и *Heliantheae*. В трибе *Anthemideae* накопление олефиновых, так же как и ацетиленовых алкамидов с тремя тройными связями, является типичной эволюционной тенденцией.

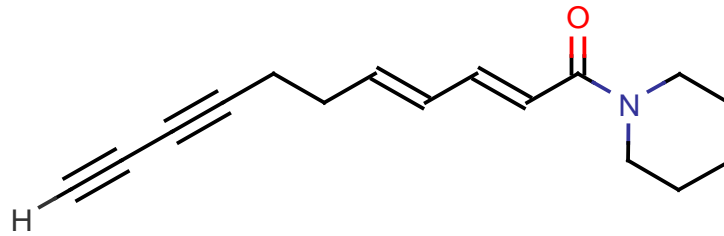
Распределение циклических амидов главным образом ограничено трибой *Anthemideae*. Большинство из них представляет собой пирролиды (вещества 1 и 2) и пипериды (вещества 3 и 4), тогда как полиацетиленовые пиперидеиды (5) редки.



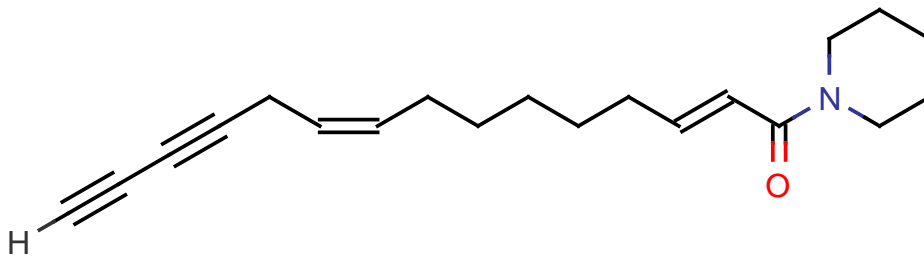
1



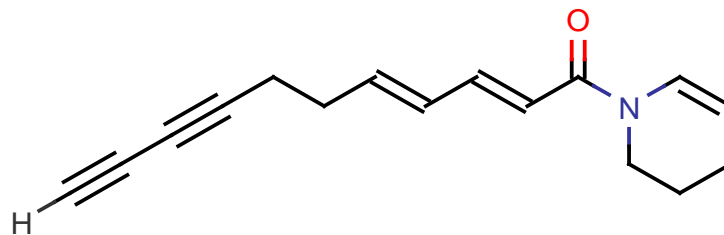
2



3

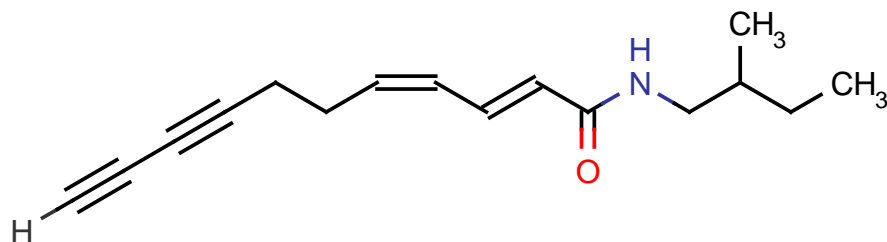


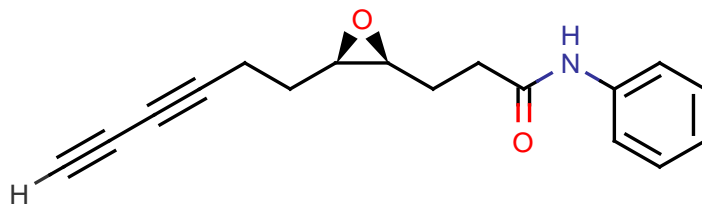
4



5

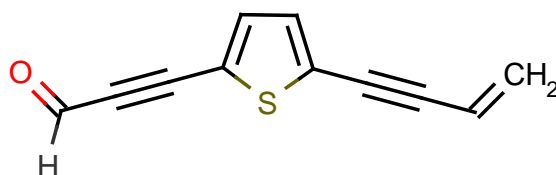
В трибе *Anthemideae* широко распространены полиацетиленовые изобутил- и фенетиламиды. Полиацетиленовые алкамиды также присутствуют в трибе *Heliantheae*. Первоначально они были обнаружены в родах *Spilanthes* и *Echinacea*, в которых изобутил- и фенетиламиды встречаются регулярно.



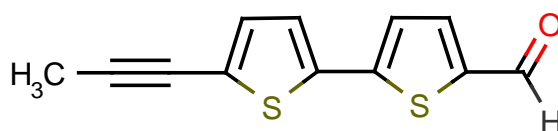


Серосодержащие полиацетилены

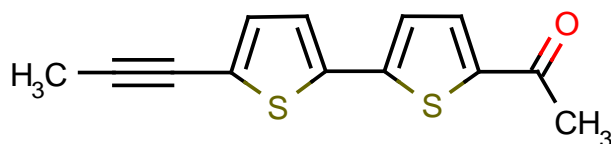
В растениях обнаружены моно-, ди- и тритиофены. Монотиофены – безусловно, наибольшая группа этих полиацетиленовых серосодержащих веществ. Большинство дитиофенов и все тритиофены формально не могут быть классифицированы как полиацетилены из-за отсутствия двух или более тройных связей в их структурах. Однако эти вещества биосинтезируются из полиацетиленовых предшественников. В видах семейства астровых часто встречается монотиофен, имеющий следующую структуру:



Корни *Arctium lappa* (лопуха большого) особенно богаты дитиофеновыми ацетиленами.



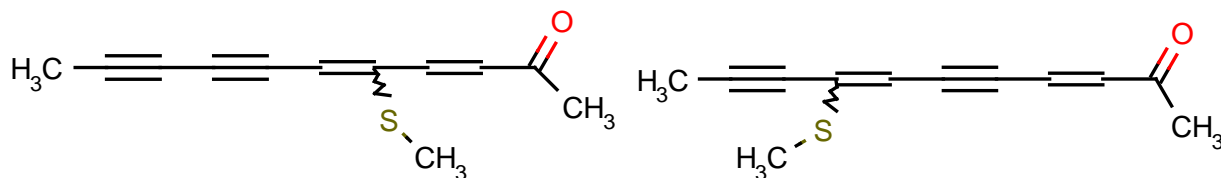
арктиналь



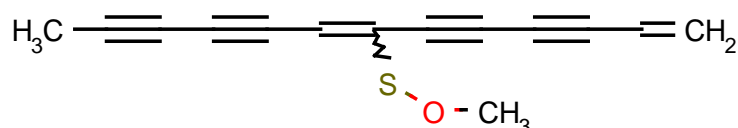
арктинон Б

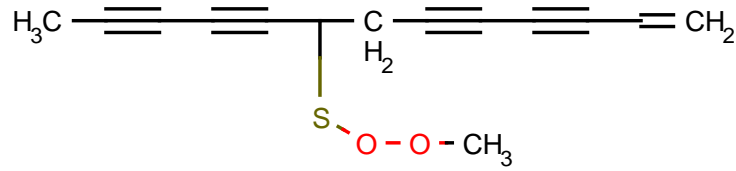
Триба *Anthemideae* также характеризуется присутствием C₁₀-полиацетиленовых метилтиоэфиров в видах рода *Anthemis*, так же как метилтиоэфиров и их окисленных производных, содержащих одну тройную связь, в роде *Chrysanthemum*.

Метилтиоэфиры

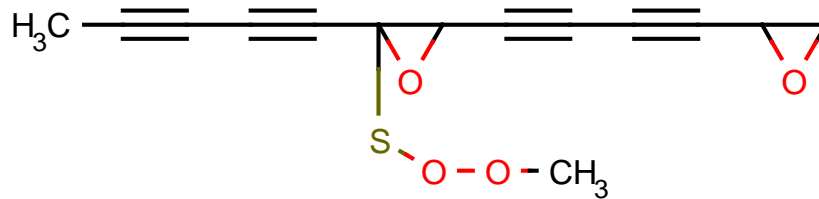
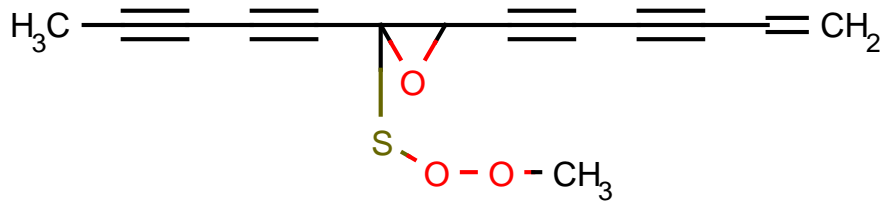


Метилсульфоксиды



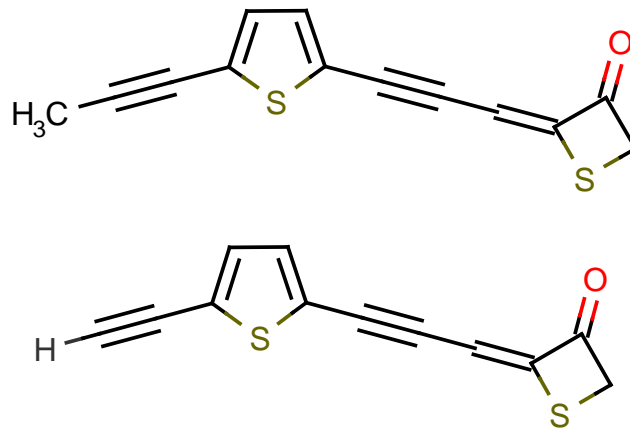


Метилсульфоны

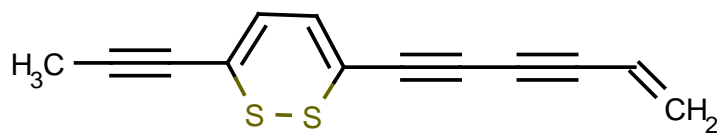


Эти соединения биосинтезируются из полиацетиленовых лактонных, фурановых, кумуленовых, альфа-пироновых, ароматических или спироацетальенольных эфирных предшественников. Полиацетиленовые C₁₃-метилтиоэфиры, метилсульфоксиды или метилсульфоны в наибольшем количестве обнаружены в видах семейства *Asteraceae*.

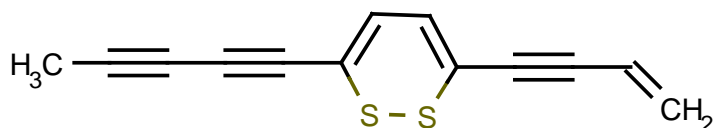
Из южноафриканских видов рода *Berkheya* были изолированы необычные тиэтаноны, характерные только для трибы *Arctoteae*.



Другая специфическая группа серосодержащих полиацетиленов – красные дитиациклогексадиены (1,2-дителины), известные под тривиальным названием как тиарубрины, которые распространены приблизительно в 15 родах сем. *Asteraceae*.



тиарубрин А



тиарубрин Б

Полиацетилены в растениях встречаются как в индивидуальном виде, так и в соединении с углеводами, терпеновыми, фенольными и другими соединениями.

Полиацетилены обнаружены в различных органах растений (см. табл. 3).

Таблица 3 – Локализация полиацетиленовых соединений в представителях некоторых семейств растений

Семейство/Вид 1	Орган или часть растения 2
<i>Apiaceae</i>	
<i>Aegopodium podagraria</i> L.	листья, стебли
<i>Anethum graveolens</i> L.	листья, семена
<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels	корни
<i>Angelica pubescens</i> Maxim f. <i>biserrata</i> Shan et Yuan.	корни
<i>Angelica dahurica</i> (Fisch. Ex Hoffm.) Benth. et Hook	корни
<i>Angelica gigas</i> Nakai	корни
<i>Anthriscus cerefolium</i> (L.) Hoffm.	листья, семена
<i>Anthriscus sylvestris</i> Hoffm.	листья, корни
<i>Apium graveolens</i> L. var. <i>dulce</i>	листья, семена
<i>Apium graveolens</i> L. var. <i>rapaceum</i>	корни
<i>Bunium bulbocastanum</i> L.	клубни, листья, цветки
<i>Bupleurum acutifolium</i> Boiss.	надземная часть
<i>Bupleurum angustissimum</i> (Franch.) Kitagawa	корни
<i>Bupleurum chinense</i> DC.	корни
<i>Bupleurum falcatum</i> L.	корни
<i>Bupleurum longiradiatum</i> Turcz.	надземная часть, корни
<i>Bupleurum rigidum</i> L.	корни
<i>Bupleurum smithii</i> Wolff	корни
<i>Bupleurum smithii</i> Wolff var. <i>parvifolium</i> Shan et Y. Li	корни
<i>Bupleurum spinosum</i> Gouan	надземная часть
<i>Bupleurum bicaule</i> Helm.	корни
<i>Carum carvi</i> L.	корни, листья, семена
<i>Chaerophyllum aureum</i> L.	надземная часть
<i>Chaerophyllum bulbosum</i> L.	корни, листья
<i>Cicuta virosa</i> L.	корни
<i>Conium maculatum</i> L.	надземная часть
<i>Crithmum maritimum</i> L.	листья
<i>Cryptotaenia canadensis</i> (L.) DC.	корни, листья, стебли, цветки
<i>Daucus carota</i> L.	корни, листья
<i>Eryngium yuccifolium</i> Michaux.	листья, стебли
<i>Eryngium planum</i> L.	листья, соцветия, корни
<i>Ferula assa-foetida</i> L.	корни, семена
<i>Ferula communis</i> L.	листья, семена
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	листья, семена

Продолжение таблицы 3

1	2
<i>Heracleum sphondylium</i> L.	листья
<i>Levisticum officinale</i> Koch.	листья, семена, корни
<i>Mediasia macrophylla</i> (Regel ex Schmalh.) Pimenov	надземная часть
<i>Oenanthe crocata</i> L.	корни
<i>Oenanthe fistulosa</i> L.	семена, корни
<i>Oenanthe javanica</i> (Blume) DC.	листья, стебли
<i>Pastinaca sativa</i> L.	корни, листья
<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nyman ex A.W. Hill. (= <i>P. sativum</i> Hoffm.)	листья
<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nyman ex A.W. Hill. var. <i>tuberosum</i>	корни, листья
<i>Peucedanum formosanum</i> Hay.	корни
<i>Pimpinella major</i> (L.) Hud.	корни, листья, семена
<i>Pimpinella saxifraga</i> L.	корни, листья, семена
<i>Seseli praecox</i> (Gramisans) Gramisans	стебли
<i>Sium sisarum</i> L.	корни
<i>Trachyspermum ammi</i> (L.) Spr.	листья, семена
Asteraceae	
<i>Achillea asiatica</i> Serg.	корни
<i>Achillea asplenifolia</i> Vent.	корни
<i>Achillea collina</i> J. Becker ex Reichb.	корни
<i>Achillea distans</i> Waldst. et Kit. ex Willd.	корни
<i>Achillea millefolium</i> L.	корни
<i>Achillea pannonica</i> Scheele	корни
<i>Achillea ptarmica</i> L.	корни
<i>Achillea setacea</i> Waldst. et Kit.	корни
<i>Acroptilon repens</i> (L.) DC.	корни
<i>Agropirum repens</i> L.	корни
<i>Ambrosia artemisiifolia</i> L.	корни
<i>Ambrosia trifida</i> L.	корни
<i>Anthemis cotula</i> L.	корни
<i>Anthemis tinctoria</i> L. s.l.	корни
<i>Arctium lappa</i> L.	корни
<i>Arctium minus</i> (Hill) Bernh.	корни
<i>Arctium tomentosum</i> Mill.	корни
<i>Arnica chamissonis</i> Less.	корни
<i>Arnica longifolia</i> D.C.Eaton	корни
<i>Arnica mollis</i> Hook.	корни
<i>Arnica montana</i> L.	корни
<i>Arnica sachalinensis</i> (Regel) A.Gray	корни
<i>Artemisia abrotanum</i> L.	корни
<i>Artemisia absinthium</i> L.	корни
<i>Artemisia annua</i> L.	корни
<i>Artemisia arctica</i> Less.	корни
<i>Artemisia capillaris</i> Thunb.	надземная часть, корни, семена
<i>Artemisia dracuncululus</i> L.	листья, надземная часть
<i>Artemisia scoparia</i> Waldst. et Kit.	надземная часть, корни, семена
<i>Artemisia vulgaris</i> L.	надземная часть, корни

Продолжение таблицы 3

1	2
<i>Bellis perennis</i> L.	листья, цветки
<i>Bidens bipinnata</i> L.	надземная часть, корни
<i>Bidens pilosa</i> L.	надземная часть, корни
<i>Bidens tripartita</i> L.	надземная часть, корни
<i>Calendula balansae</i> Boiss. & Reut.	корни
<i>Carduus nutans</i> L.	корни
<i>Carduus personata</i> (L.) Jacq.	корни
<i>Carduus pycnocephalus</i> L.	корни
<i>Carlina acaulis</i> L.	корни
<i>Carthamus tinctorius</i> L.	корни
<i>Centaurea cyanus</i> L.	надземная часть
<i>Centaurea dealbata</i> Willd.	корни
<i>Centaurea scabiosa</i> L.	корни
<i>Centaurea solstitialis</i> L.	корни
<i>Chrysanthemum coronarium</i> L.	листья
<i>Cichorium endivia</i> L.	листья
<i>Cichorium intybus</i> L. var. <i>foliosum</i>	корни, листья
<i>Cnicus benedictus</i> L.	корни
<i>Cynara cardunculus</i> L.	корни
<i>Cynara scolymus</i> L.	листья, цветки
<i>Dahlia pinnata</i> Cav.	корни
<i>Dahlia sherffii</i> P.D.Sorensen	корни
<i>Delilia biflora</i> (L.) Kuntze	корни
<i>Doronicum macrophyllum</i> Fisch.	корни
<i>Echinacea angustifolia</i> DC.	корни
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	корни
<i>Eupatorium cannabinum</i> L.	корни
<i>Gnaphalium salicifolium</i> (Bertol.) Sch.Bip.	корни
<i>Helianthus tuberosus</i> L.	клубни
<i>Inula ensifolia</i> L.	корни
<i>Inula helenium</i> L.	корни
<i>Inula salicina</i> L.	корни
<i>Lactuca sativa</i> L.	листья
<i>Leuzea carthamoides</i> DC.	корни
<i>Leuzea centauroides</i> (L.) Holub	корни
<i>Ligularia dentata</i> (A.Gray) H.Hara	корни
<i>Ligularia hodgsonii</i> Hook.	корни
<i>Ligularia thyrsoidea</i> (Ledeb.) DC.	корни
<i>Matricaria recutita</i> L. (= <i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rausch.)	цветки, корни
<i>M. matricarioides</i> (Less.) Porter	надземная часть, корни
<i>Rudbeckia speciosa</i> Wender.	корни
<i>Saussurea albescens</i> (DC.) Sch.Bip.	корни
<i>Saussurea alpina</i> (L.) DC.	корни
<i>Saussurea discolor</i> (Willd.) DC.	корни
<i>Saussurea japonica</i> (Thunb.) DC.	корни
<i>Senecio digitalifolius</i> DC.	корни
<i>Senecio linearifolius</i> A.Rich.	корни
<i>Senecio oxyodontus</i> DC.	корни

Продолжение таблицы 3	
1	2
<i>Senecio pterophorus</i> DC.	корни
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	корни
<i>Solidago altissima</i> L.	корни
<i>Solidago canadensis</i> L.	корни
<i>Stevia ovata</i> Willd.	корни
<i>Stizolophus balsamita</i> (Lam.) Cass.	корни
<i>Tagetes patula</i> L.	корни
<i>Tagetes minuta</i> L.	корни
<i>Tanacetum vulgare</i> L.	корни
<i>Telekia cordifolia</i> DC.	корни
<i>Telekia speciosa</i> (Schreb.) Baumg.	корни
Araliaceae	
<i>Aralia elata</i> Seem	корни
<i>Aralia cordata</i> Thunb.	корни
<i>Aralia nudicaulis</i>	корневища
<i>Hedera helix</i> L.	листья
<i>Hedera rhombea</i> Bean	листья, галлы
<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer	корни
<i>Panax quinquefolium</i> L.	корни
<i>Panax notoginseng</i> (Burk.) F.H. Chen	корни
Campanulaceae	
<i>Campanula glomerata</i> L.	корни, надземная часть
<i>Codonopsis tangshen</i>	корни
<i>Codonopsis pilosula</i>	корни
<i>Platycodon grandiflorum</i> Gacq.) A. DC.	корни, листья
Lauraceae	
<i>Persea americana</i> Mill.	плоды
Leguminosae	
<i>Lens culinaris</i> Medik.	стручки
<i>Vicia faba</i> L.	стручки, семена
Passifloraceae	
<i>Passiflora incarnata</i> L.	листья
Solanaceae	
<i>Lycopersicon esculentum</i> Mill.	плоды
<i>Solanum melongena</i> L.	плоды

Во всей надземной части их содержат василек синий (*Centaurea cyanus*), василек шероховатый (*C. scabiosa*), ромашка непахучая (*Matricaria inodora*), полынь эстрагон (*Artemisia dracuncululus*) и др. В подземных органах полиацетиленовые соединения локализируются в таких растениях, как пырей ползучий (*Agropirum repens*), колючник бесстебельный (*Carlina acaulis*) и др.

В последние годы, благодаря применению новых методов изучения полииновых структур, усовершенствованию техники их выделения, удалось интенсифицировать исследования в этой области химии природных соединений, о чем свидетельствует значительное количество обнаруженных и идентифицированных полиацетиленовых соединений.

Биологические и фармакологические свойства полиацетиленовых соединений

Немного исследований было посвящено изучению биологических функций и экологического значения ацетиленовых соединений в индивидуальном виде или в составе суммарных извлечений.

Первоначально за этим классом природных соединений закрепилась слава очень сильных растительных ядов. Болиголов и омежник давно известны и использовались с подобной целью.

Некоторые полиацетилены были идентифицированы как пигменты растений, накапливающиеся в их цветках и корнях.

Многие полиацетилены обнаружены в составе эфирных масел растений и это подтверждает их ярко выраженные экологические функции. С биологической точки зрения эти соединения чаще всего синтезируются растениями как токсичные или горькие антифиданты, аллелопатические соединения, фитоалексины или в широком смысле антибиотические компоненты.

Во взаимоотношениях с насекомыми полиацетилены растений могут выполнять различные функции. Так, например, ароматический полиацетилен, обнаруженный в *Coreopsis tinctoria* Nutt., является основным хромофором цветков, привлекающим определенную группу насекомых-опылителей [2]. Однако эти вещества могут быть использованы растением и для защиты от некоторых видов энтомофауны.

Более специализированный способ защиты растений от насекомых состоит в образовании на поверхности листьев железистых волосков или трихом, в которых концентрируются данные соединения. Токсины трихом могут освобождаться в тот момент, когда насекомое садится на растение или когда оно начинает его повреждать. В обоих случаях это предотвращает обгрызание растения насекомым [11]. Пример тому – инсектицидные свойства капиллена или капиллина [10]. Эти вещества содержатся в эндогенных и экзогенных секреторных образованиях некоторых видов полыней.

В ходе борьбы за существование высшие растения конкурируют между собой в экосистемах за влагу, свет и питательные вещества почвы. Из вторичных веществ применительно к аллелопатии рассматривали в основном терпены (моно- и сескви-) и фенольные соединения (простые фенолы, фенольные кислоты, транс-коричная кислота и ее производные, гидроксихиноны) [11]. Современные исследования по этому вопросу показывают, что в аллелопатических взаимодействиях активную роль могут играть и полиацетилены. У некоторых кустарниковых и травянистых представителей сем. астровых выделяются полиацетилены, которые, попадая в почву, подавляют рост соседних видов [11]. Так, ароматический полиацетиленовый углеводород – капиллен, полученный из полыни волосовидной (*Artemisia capillaris* Thunb.), ингибирует прорастание семян проса, капусты, моркови, *Viola tricolor* L. при концентрации в почве 1.23 мг/см² [40].

У биосинтетически близкого к ароматическим полиацетиленам изокумарина капилларина установлена эстрогенная активность [10].

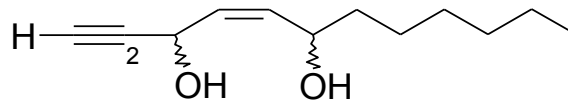
Большинство исследований показывают, что полиацетилены накапливаются во внешних частях различных органов растений, выполняя защитную функцию. Так ВЭЖХ анализ корней *Panax quinquefolium* показал, что содержание панаксидола и фалькаринола в эпидерме корня обратно пропорционально коррелировало с его диаметром [21]. Локализация полиацетиленов во внешних слоях корня совместима с их ролью противогрибкового щита, особенно для молодых растений.

Как известно, многие полиацетилены являются фитоалексинами – низкомолекулярными веществами, синтезируемыми растениями в ответ на микробное воздействие, состояние болезни или абиотический стресс (например, УФ-излучение, соли металлов, детергенты) [25].

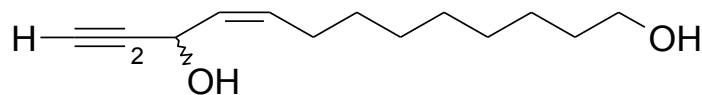
Фалькаринол и фалькариндиол идентифицированы как противогрибковые

вещества во многих видах растений сем. сельдерейных и ингибировали прорастание спор различных грибов в концентрациях 20-200 мкг/мл [18, 29].

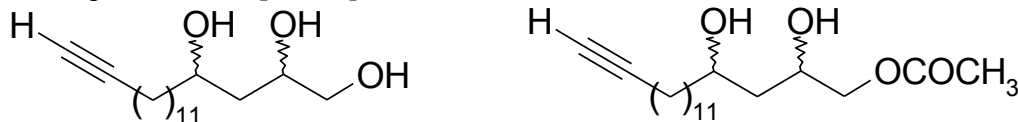
Представители семейства пасленовых (*Solanaceae*) и лавровых (*Lauraceae*) синтезируют полиацетилены de novo в ответ на микробную инфекцию, но в нормальных условиях их не производят. При заражении плодов и листьев томатов листовой плесенью (*Cladosporium fulvum*) они начинают синтезировать ацетиленовые фитоалексины: фалькаринол, фалькариндиол (см. табл. 1) и (6Z)-тетрадека-6-ен-1,3-диин-5,8-диол [23].



Эти вещества также обнаружены в растениях томатов, зараженных *Verticillium alboatrum* [26]. Баклажаны (*Solanaceae*) показали способность синтезировать фалькариндиол и полиацетилен при воздействии некоторых элиситоров [31].



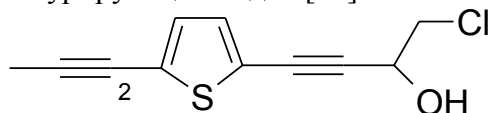
Антракноз авокадо (*Persea americana*, *Lauraceae*), вызванный грибом *Colletotrichum gloeosporioides*, является главным фактором порчи плодов. Развитие этого эндофитного гриба подавляется полиацетиленовыми фитоалексинами, синтезируемыми пораженными растениями [12, 37].



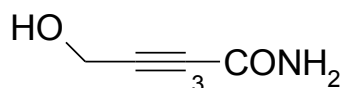
Производство ацетиленов, как ответная реакция на воздействие грибных элиситоров, обнаружено в видах растений семейства бобовых.

Стимуляция биосинтеза полиацетиленов элиситорами грибов была замечена и в других растительных семействах. Так сафинол накапливался в *Carthamus tinctorius* сем. астровых при воздействии элиситоров *Phytophthora drechsleri* [13, 14, 39], виерон в *Vicia faba* сем. бобовых [36]. Фалькаринол и фалькариндиол обнаруживались в тканях растений *Daucus carota* сем. сельдерейных, инфицированных *Botrytis cinerea* [30].

Полиацетилены, как установлено во многих случаях, проявляли аллелопатическую активность. Тиофен, выделенный из корней *Centaurea repens*, обнаруживается в почве в концентрации $4-5 \times 10^{-6}\%$, которая, тем не менее, достаточна для ингибирования удлинения корня и подавления роста конкурирующих видов [38].



Более токсичный агроцибин сильно ингибирует рост проростков пшеницы, сои и *Lemna minor*, вызывая гибель растений так называемыми «ведьмиными кольцами» [15].



Агроцибин

Дегидрофалькаринол был идентифицирован в корнях *Artemisia capillaris* как один из компонентов, ингибирующих прорастание семян [32].

Фототоксические свойства полиинов исследовались на личинках отдельных насекомых. Активность тиарубрина (1), тиофена (2) и полиацетилена с пятью сопряженными тройными связями (3), выделенными из *Rudbeckia hirta*, была исследована при различных параметрах УФ-излучения и в темноте [28]. В темноте тиарубрин (1) был

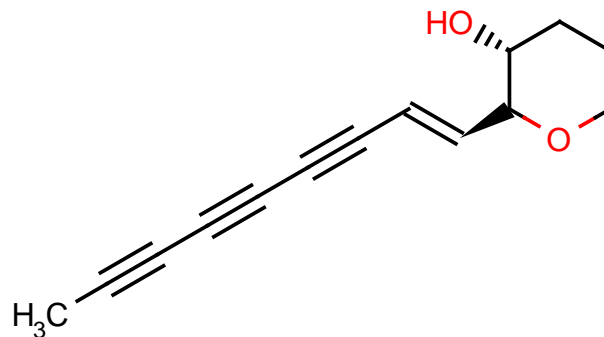
фунгистатической активностью [19], которая в некоторых случаях может быть увеличена УФ облучением.

Фалькаринол и фалькариндиол известны как фитоалексины томатов, но являются также известными противогрибковыми веществами, выделенными из моркови и ботанически близких овощей. Недавние исследования показали, что эти вещества и структурно близкие C₁₇-полиацетилены проявляют антибактериальные и противотуберкулезные свойства. Они активно подавляют рост *Mycobacterium spp.*, включая *M. tuberculosis*. Активны в отношении устойчивых штаммов *Staphylococcus aureus*.

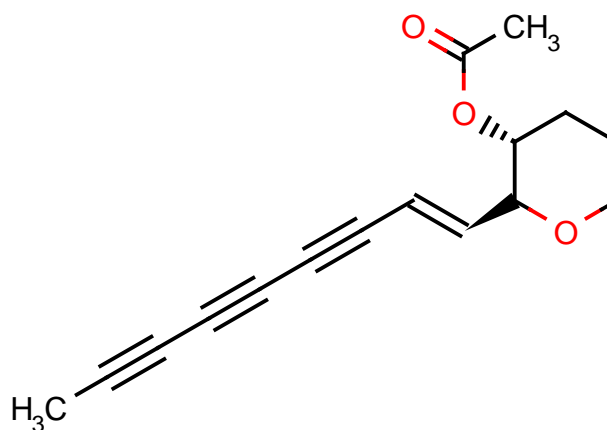
Полиацетилены могут проявлять выраженную противовирусную активность в присутствии света, тогда как их противовирусная активность в темноте пока не исследовалась. Из *Panax ginseng* был выделен специфический противовирусный полиацетиленовый тритерпеновый сапонин, который ингибировал репликацию вируса человеческого иммунодефицита тип 1 (ВИЧ 1) в концентрации IC₅₀ 13,4 мкг/мл.

Нейротоксичность

Нейротоксические свойства некоторых полиацетиленов давно известны. Ацетилены с этой активностью включают токсичные для рыб ихтиотереол и его ацетат, которые регулярно встречаются в трибах *Heliantheae* и *Anthemideae* сем. *Asteraceae*. Авторы исследований связывают токсичность этих ядов со способностью разобщать окислительное фосфорилирование и ингибировать АТФ-зависимую активность.

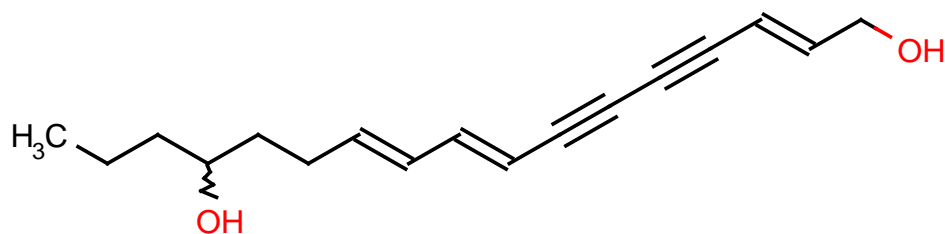


ихтиотереол

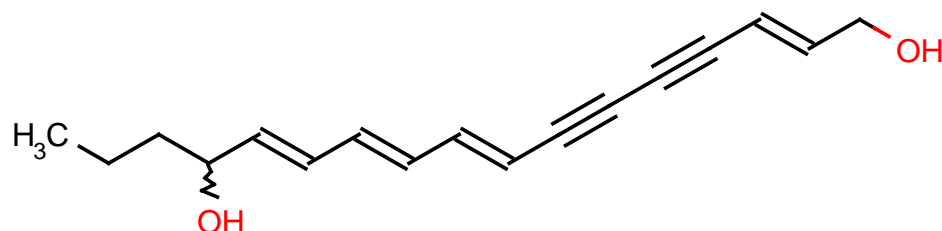


ихтиотереола ацетат

Ацетилены энантотоксин и цикутотоксин, выделенные из некоторых видов вежа – *Cicuta virosa L.*, *Cicuta maculata L.* и из омежника шафраноподобного (*Oenanthe crocata L.*), чрезвычайно токсичны, вызывая сильные конвульсии и смерть теплокровных животных.



энантотоксин



цикутотоксин

Однако достаточно близкие к ним по структуре полиацетилены, присутствующие в укропе (*Anethum graveolens*) и ажгоне (*Trachyspermum ammi*), лишены подобного типа токсичности.

Нейротоксические признаки фалькаринола проявляются у мышей (LD_{50}) в дозе 100 мг/кг, тогда как фалькариндиол в такой концентрации практически нетоксичен.

Аллергенность

Много растений, содержащих алифатические C_{17} -ацетилены, как сообщали, вызывали аллергический контактный дерматит и раздражающие реакции кожи. Фалькаринол ответственен за большинство аллергических реакций кожи, вызванных растениями *Apiaceae* и *Araliaceae*.

Аллергический контактный дерматит от обычных овощей сем. *Apiaceae*, таких как морковь, сельдерей и петрушка известен, но редок, вероятно из-за относительно низких концентраций аллергенных ацетиленов.

Противовоспалительная и антикоагулянтная активности

Фалькаринол и фалькариндиол показали противовоспалительную и антикоагулянтную активности. Механизм действия фалькаринола авторами исследования связывался со способностью вещества модулировать катаболизм простагландина, ингибируя фермент 15-гидроксипростагландин дегидрогеназу [27].

Цитотоксичность

Panax ginseng C. A. Meyer (*Araliaceae*) является одним из самых известных и ценных лекарственных растений. Активными соединениями в *P. ginseng*, как много лет полагали, были сапонины, и исследования компонентов этого растения поэтому главным образом сосредотачивались на этих веществах. Однако, начиная с установления противораковой активности гексановых извлечений из корней *P. ginseng* в начале 1980-ых, липофильная фракция из этого сырья была интенсивно исследована. В результате были выделены и идентифицированы нескольких цитостатических полиацетиленов (фалькаринол, панаксидол и панакситриол). Эти полиацетилены тестировались в отношении разнообразных клеточных линий рака. Максимум их цитостатической активности был выявлен на модели аденокарциномы желудка человека.

Механизм ингибирующей активности фалькаринола и связанных C₁₇-ацетиленов этого типа все еще не известен. Однако, установленное ингибирующее влияние фалькаринола на клеточную пролиферацию различных раковых клеток (K562, Raji, Wish, HeLa, Calu-1 и Vero) авторы исследования связывают со способностью этого соединения останавливать развитие раковых клеток в различные фазы их клеточного цикла [4].

Так как фалькаринол, фалькариндиол и связанные C₁₇-ацетилены распространены в сем. *Araliaceae* и *Apiaceae*, можно ожидать, что больше видов в пределах этих семейств способны проявлять цитостатическую активность, включая пищевые растения [4, 5].

Предварительные экспериментальные данные, полученные отечественными учеными, показали, что среди известных ароматических полиацетиленов наиболее высокая противоопухолевая активность у капиллена и капиллина [9]. На основе этих соединений авторами исследования были получены комплексы с переносом заряда с солями Cu (II), Fe (II), Zn (II), которые, по их мнению, – путь повышения радиопротекторных и противоопухолевых свойств полиацетиленов природного происхождения и создания более эффективных лекарственных средств на их основе.

Таким образом, полиацетиленовые соединения растений представляют собой еще недостаточно изученный класс природных соединений. Они встречаются во многих лекарственных растениях, но их вклад в фармакологический эффект этих видов еще мало или вообще не изучен. Среди выявленных видов активности этих соединений наиболее изучены аллелопатические, антимикробные и цитотоксические свойства.

Библиографический список

1. Антимикробные свойства эфирного масла и его компонентов из *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. / В.В.Адгина, С.А.Вичканова, Б.В.Белякова и др.// Фитонциды. Бактериальные болезни растений: материалы науч. конф. 11-13 сент. 1990 г. – Львов, 1990. – Ч. 1. – С. 24.
2. Гольмов В.П., Афанасьев Н.М. Природные соединения с тройными связями // Успехи химии. 1958. Т. 27, вып. 7. С. 785-816.
3. Коновалов Д.А. Ароматические полиацетиленовые соединения сем. Asteraceae и их хемотаксономическое значение // Растительные ресурсы. – 1996. - Т.32, вып. 4. – С.84-98.
4. Коновалов Д.А. Цитотоксические свойства полиацетиленовых соединений растений. (I) // Растительные ресурсы. – 2014. – Т. 50, вып. 1. – С. 153-171.
5. Коновалов Д.А. Цитотоксические свойства полиацетиленовых соединений растений. (II) // Растительные ресурсы. – 2014. – Т. 50, вып. 2. – С. 279-296.
6. Состав эфирного масла *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit./ О.А. Коновалова, Д.А. Коновалов, В.С. Кабанов и др.// Растительные ресурсы. – 1989. – Т. 31, вып. 3. – С. 404-410.
7. Кучеров В.Ф., Мавров М.В., Держинский А.Р. Природные полиацетиленовые соединения. М.: Наука, 1972. 390 с.
8. Насухова А.М., Коновалов Д.А. Природные полиацетиленовые соединения. Обзор начального этапа исследований // Фармация и фармакология. 2014. №1. С. 3-8.
9. Использование лекарственных растений в восстановительной медицине и фитотерапии онкозаболеваний, пострadiационных поражениях и геронтологии. / А.Н. Разумов, А.И. Вялков, В.Г. Сбежнева. и др. – М.: Издательство «МВД», 2008. – 376 с.
10. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Сем. *Asteraceae* (*Compositae*). – СПб.: Наука, 1993. – 352 с.
11. Харборн Дж. Введение в экологическую биохимию. – М., 1985. – 312 с.
12. Antifungal compounds from immature avocado fruit peel / N.K.B. Adikaram, D.F. Ewing, A.M. Karunaratne et al. // Phytochemistry. – 1992. – Vol. 31. – P. 93-96.
13. Allen E.H., Thomas C.A. Time course of safynol accumulation in resistant and susceptible safflower infected with *Phytophthora drechsleri* // Physiol. Plant Pathol. 1971. Vol.1.

P. 235–240.

14. Allen E.H., Thomas C.A. *Trans-trans-3,11-tridecadiene-5,7,9-triyn-1,2-diol*, an antifungal polyacetylene from diseased safflower (*Carthamus tinctorius*) // *Phytochemistry*. 1971. Vol.10. P.1579-1582.

15. Ayer W.A., Craw P.A. Metabolites of the fairy ring fungus, *Marasmius oreades*. Part 2. Norsesquiterpenes, further sesquiterpenes, and agrocycin // *Can. J. Chem.* 1989. Vol. 67. P. 1371-1380.

16. Bohlmann F. Naturally-occurring acetylenes, in Lam, J. et al., Eds., *Chemistry and Biology of Naturally-Occurring Acetylenes and Related Compounds (NOARC)*, Bioactive Molecules. – Elsevier, Amsterdam, 1988. – Vol. 7 – P. 1-19.

17. Bohlmann F., Burkhardt T., Zdero C. // *Naturally Occurring Acetylenes*. London, 1973. 547 p.

18. Christensen L.P. Biological activities of naturally occurring acetylenes and related compounds from higher plants // *Recent Res. Devel. Phytochem.* – 1998. – Vol. 2. – P. 227-257.

19. Christensen L.P., Brandt K. *Acetylenes and psoralens*. – Wiley-Blackwell: Oxford, UK, 2006. – P. 147-163.

20. Christensen L.P., Jakobsen H.B. Polyacetylenes: Distribution in higher plants, pharmacological effects and analysis // *Chromatographic Science Series*. 2008. Vol. 99. P. 757-816.

21. Christensen L.P., Jensen M., Kidmose U. Simultaneous determination of ginsenosides and polyacetylenes in American ginseng root (*Panax quinquefolium* L) by high-performance liquid chromatography // *J. Agric. Food Chem.* 2006. Vol.54. P. 8995-9003.

22. Christensen L.P. Biological activities of naturally occurring acetylenes and related compounds from higher plants // *Rec. Res. Dev. Phytochem.* – 1998. – Vol.2. – P. 227-257.

23. De Wit P.J.G.M., Kodde E. Induction of polyacetylenic phytoalexins in *Lycopersicon esculentum* after inoculation with *Cladosporium fulvum* (syn. *Fulvia fulva*) // *Physiologica Plant Pathology*. 1981. Vol.18. P. 143-148.

24. Dembitsky V.M. Anticancer activity of natural and synthetic acetylenic lipids // *Lipids*. – 2006. – Vol.41, N.10. – P. 883-924.

25. Ebel J. Phytoalexin synthesis: the biochemical analysis of the induction process // *Ann. Rev. Phytopathol.* – 1986. – Vol.24. – P. 235-264.

26. Occurrence of faltarinol and faltarindiol in tomato plants after infection with *Verticillium albo-atrum* and characterization of four phytoalexins by capillary gas chromatography-mass spectrometry / D.M. Elgersma, A.C.M. Weijman, H.J. Roeymans *et al.* // *Phytopathol. Z.* – 1984. – Vol. 109. – P. 237-240.

27. Inhibition of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity in rabbit gastric antral mucosa by panxynol isolated from oriental medicines / Y. Fujimoto, S. Sakuma, S. Komatsu *et al.* // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1998. – Vol.50. – P. 1075-1078.

28. Multiple modes of insecticidal action of three classes of polyacetylene derivatives from *Rudbeckia hirta* / G. Guillet, B.J.R. Philogène, J. O'Meara *et al.* // *Phytochemistry*. – 1997. – Vol. 46. – P. 495-498.

29. Hansen L., Boll P.M. Polyacetylenes in Araliaceae: their chemistry, biosynthesis and biological significance // *Phytochemistry*. 1986. Vol.25. P. 285-293.

30. Harding V.K., Heale J.B. The accumulation of inhibitory compounds in the induced resistance response of carrot slices to *Botrytis cinerea* // *Physiol. Plant Pathol.* 1981. Vol.18. P. 7-15.

31. Imoto S., Ohta Y. Elicitation of diacetylenic compounds in suspension cultured cells of eggplant // *Plant Physiol.* 1988. Vol.86. P. 176-181.

32. Isolation of dehydrofaltarinol as a seed germination inhibitor from *Artemisia capillaris* roots / T.Ishizu, T.Ohsaki, N.Tanaka *et al.* // *Bull. Fukuoka Univ. Ed.* – 1999. – Vol.48. – P. 6772.

-
33. Antimycobacterial polyynes of Deveil's Club (*Oplonanax horridus*), a North American native medicinal plant / M.Kobaisy, Z.Abramowski, L.Lerner et al. // *Journal of Natural Products*. – 1997. – Vol. 60, N 11. – P.1210-1213.
34. Dihydromatricaria ester: acetylenic acid secreted by soldier beetle / J. Meinwald, Y.C.Meinwald, A.M. Chalmers et al. // *Science*. – 1968. – Vol. 160. – P. 890-892.
35. Minto R.E., Blacklock B.J. Biosynthesis and Function of Polyacetylenes and Allied Natural Products // *Prog. Lipid Res.* 2008. Vol. 47, Is.4. P. 233-306.
36. Nawar H.F., Kuti J.O. Wyrone acid phytoalexin synthesis and peroxidase activity as markers for resistance of broad beans to chocolate spot disease // *J. Phytopathol.* 2003. Vol.151. P. 564-570.
37. Cytotoxic and insecticidal constituents of the unripe fruit of *Persea Americana* / N.H. Oberlies, L.L. Rogers, J.M. Martin et al. // *J. Nat. Prod.* – 1998. – Vol. 61. – P. 781-785.
38. Stevens K.L. Allelopathic polyacetylenes from *Centaurea repens* (Russian knapweed) // *J. Chem. Ecol.* – 1986. – Vol.12. – P.1205-1211.
39. Tietjen K.G., Matern U. Induction and suppression of phytoalexin biosynthesis in cultured cells of safflower, *Carthamus tinctorius* L. by metabolites of *Alternaria carthami* Chowdhury // *Arch. Biochem. Biophys.* 1984. Vol. 229. P.136-144.
40. Yano K., Ishizu T. Capillen, a seed germination inhibitor from *Artemisia capillaris* roots // *Phytochemistry*. 1994. Vol. 37, N 3. P. 689-690.

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

УДК 581.192:582.711.71(470.6)

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЛИСТЬЕВ МУШМУЛЫ ГЕРМАНСКОЙ *MESPILUS GERMANICA L.*

Н.Н. Вдовенко-Мартынова

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

E-mail: martynovann@yandex.ru

Объект исследований – мушмулы листья, заготовленные с растений *Mespilus germanica L.* семейства *Rosaceae* в районах Кабардино-Балкарии и в Ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института. Цель исследования – изучение фенольных соединений в анализируемом сырье. Качественный состав и количественное определение фенольных соединений в исследуемых образцах воздушно-сухого сырья определяли, используя качественные реакции, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Выявлено 13 соединений, из них идентифицировано 8 веществ фенольной природы: флавоноиды (кверцетин, дегидрокверцетин, лютеолин), гидроксикоричные кислоты (галловая, хлорогеновая, феруловая), полифенольные соединения (эпигаллокатехингаллат, эпикатехин). Содержание суммы идентифицированных фенольных соединений составило 78,24% от всех обнаруженных данным методом соединений.

Ключевые слова: мушмула германская, *Mespilus germanica L.*, фенольные соединения, высокоэффективная жидкостная хроматография.

RESEARCH OF PHENOLIC COMPLEX OF LEAVES OF MESPILUS GERMANICA L.

N.N. Vdovenko-Martynova

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

E-mail: martynovann@yandex.ru

Leaves of *Mespilus germanica L.* from *Rosaceae* family gathered in Kabardino Balkaria regions and in Botanical garden of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute. The purpose of the study is examination of phenolic compounds in the raw materials under analysis. Qualitative composition and quantitative identification of phenolic compounds in the air-dry raw materials of samples under study was done using qualitative reactions and high performance liquid chromatography method (HPLC). 13 compounds were received, 8 of them were identified as the substances of phenolic origin: flavonoids (quercetine, taxofolin, luteolin), hydroxycoric acids (gallic, chlorogenic, ferulic), polyphenolic compounds (epigallocatechin gallate, epicatechin). The sum of identified phenolic compounds amounted to 78,24% of all compounds found by the given method.

Keywords: *Mespilus germanica L.*, phenolic compounds, high performance liquid chromatography.

Успешное развитие экономики России связано и с рациональным использованием природного сырья, поиском новых источников биологически активных соединений (БАС). В настоящее время, когда идет стремительное развитие фармакологии и фармацевтической промышленности, внедрение новых лекарственных средств растительного происхождения остается актуальным. Возможность научно обосновать использование лекарственных растений появляется в результате изучения их химического состава, выделения БАС, экспериментального и клинического их исследования. Северный Кавказ, благодаря разнообразию природных условий, является одним из богатейших регионов нашей страны по видовому составу и запасам лекарственных растений. Одним из видов таких растений является *Mespilus germanica* L. – мушмула германская (кавказская) семейства *Rosaceae* [1]. Химический состав сырья мушмулы изучен недостаточно, однако лечебное действие народная медицина знает хорошо. В настоящее время сырье мушмулы *Mespilus germanica* L. применяется в народной медицине при диарее, дизентерии, болезнях почек, геморрое, бронхитах, при воспалительных заболеваниях, для лечения инфицированных ран. Плоды сортовых видов мушмулы в мире являются ценным пищевым продуктом. Однако как официальное лекарственное растительное сырье оно не используется [2, 3].

Целью данной работы явилось изучение фенольных соединений мушмулы листьев.

Объект нашего исследования – мушмулы листья, заготовленные с растений *Mespilus germanica* L. семейства *Rosaceae* в районах Кабардино-Балкарии и в Ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института. Качественный состав и количественное определение фенольных соединений в исследуемых образцах воздушно-сухого сырья определяли, используя качественные реакции, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для качественного определения флавоноидов проводили реакции: цианидиновую пробу, с водным раствором железа (III) хлорида, водным раствором натрия гидроксида, раствором ацетата свинца; дубильных веществ: с раствором желатина, хинина сульфата, при добавлении бромной воды наблюдалось появление осадков, с кристаллами нитрата натрия в присутствии хлористоводородной кислоты – коричневое окрашивание, при кипячении со смесью формальдегида и кислоты хлористоводородной образовывался осадок (конденсированные дубильные вещества), а при добавлении к фильтрату 1% раствора железоаммониевых квасцов наблюдалось черно-синее окрашивание (гидролизуемые дубильные вещества). Для более точного определения использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для этого мушмулы листья измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм (ГОСТ 214-83). Измельченное сырье в количестве 2,0 г помещали в колбу вместимостью 200 мл, прибавляли 40 мл спирта этилового 70%. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение часа с момента закипания спиртоводной смеси. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем спиртом этиловым 70% до метки. Параллельно готовили серию растворов стандартных образцов фенольных соединений 0,05% в спирте этиловом 70%: рутина, кверцетин, лютеолин, лютеолин-7-гликозида, галловой кислоты, кофейной кислоты, хлорогеновой кислоты, цикориевой кислоты, коричной кислоты, о-кумаровой, эпигаллокатехингаллата, салицина, гиперозида, гесперидина, апигенина, феруловой кислоты, умбеллиферона, эпикатехина, эскулетина, кумарина, дигидрокверцетина, кемпферола, метоксикумарина. По 50 мкл исследуемых растворов и растворов сравнения вводили в хроматограф и хроматографировали. Для анализа фенольных соединений использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф «GILSON-305» (Франция) с ручным инжектором RHEODYNE-7125 USA, результаты обрабатывали с помощью компьютерной программы «МультиХром» В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка размером

4,6×250 мм Kromasil C18, размер частиц 5 мкм. Подвижная фаза: метанол – вода – фосфорная кислота концентрированная, в соотношении 400:600:5. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента 0,8 мл/мин. Продолжительность анализа 70 мин. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора «GILSTON» UV/VIS модель 151, при длине волны 254 нм. Идентификацию разделенных веществ проводили путем сопоставления времен удерживания пиков, полученных на хроматограмме проб, с временами удерживания стандартных растворов. Оценку количественного соотношения идентифицированных веществ в исследуемых образцах проводили по площади пиков, используя метод внутренней нормализации.

Хроматографические характеристики соединений, обнаруженных методом ВЭЖХ в исследованном извлечении, приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Идентификация фенольных соединений листьев мушмулы методом ВЭЖХ

№	Время мин	Высота mV	Площадь mV·сек	ФО	Содержание, %	Название
1	3,741	106,04	3809,48	1,000	19,37	галловая кислота
2	4,348	66,88	2565,72	1,000	13,04	ЭГКгаллат
3	5,327	124,98	4769,38	1,000	24,25	хлорогеновая кислота
4	6,712	14,34	1108,78	1,000	5,64	эпикатехин
5	8,654	14,93	777,27	1,000	3,95	н/и*
6	10,23	15,64	1232,66	1,000	6,27	дигидрокверцетин
7	12,93	5,34	493,54	1,000	2,51	н/и
8	13,63	3,35	195,89	1,000	1,00	феруловая кислота
9	15,82	16,61	1222,83	1,000	6,22	лютеолин
10	18,67	4,38	481,49	1,000	2,45	кверцетин
11	32,17	6,74	966,75	1,000	4,92	н/и
12	38,5	3,50	414,49	1,000	2,11	н/и
13	40,92	9,30	1630,79	1,000	8,29	н/и

*Примечание: н – неидентифицированное соединение

Методом ВЭЖХ в водно-спиртовом (70%) извлечении мушмулы листьев обнаружено 13 соединений, из них идентифицировано 8 веществ фенольной природы: флавоноиды (кверцетин, дигидрокверцетин, лютеолин), гидроксикоричные кислоты (галловая, хлорогеновая, феруловая), полифенольные соединения (эпигаллокатехингаллат, эпикатехин). Содержание суммы идентифицированных фенольных соединений составило 78,24% от всех обнаруженных данным методом соединений (таблица 1, рис. 1).

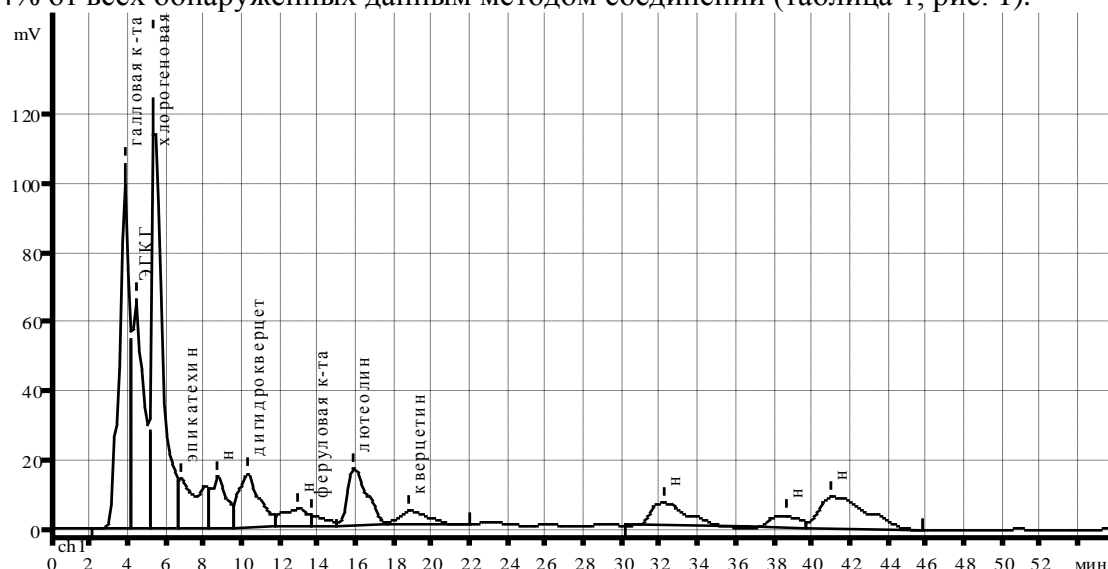


Рисунок 1 – Хроматограмма водно-спиртового извлечения листьев мушмулы

Таким образом, в листьях мушмулы методом ВЭЖХ было обнаружено 13 соединений, из них идентифицировано 8 веществ фенольной природы: кверцетин, дигидрокверцетин, лютеолин, галловая, хлорогеновая, феруловая кислоты, эпигаллокатехингаллат, эпикатехин.

Библиографический список

1. Вдовенко-Мартынова Н.Н. Морфолого-анатомическое исследование листьев мушмулы (*Mespilus germanica* L.) флоры Северного Кавказа // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Вып. 24, №25 (168). – С. 222-226.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л.: Наука, 1987. – 326 с.
3. Тахтаджян А.Л. Жизнь растений. – М.: Просвещение, 1981. – Т.5, Ч.2. – 508 с.

Вдовенко-Мартынова Наталья Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: фармакогностическое изучение лекарственных растений, произрастающих на Северном Кавказе. E-mail: martynovann@yandex.ru

УДК 582.998.16:615.322:543.422.3-76

ТРИТЕРПЕНОВЫЕ ГЛИКОЗИДЫ ТРАВЫ *SOLIDAGO CAUCASICA* KEM.-NATH.

В.В. Федотова, Э.Т. Оганесян, В.А. Челомбитко

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

E-mail: bergenya@yandex.ru

Виды рода Золотарник применяются для лечения заболеваний мочевыделительной системы, но золотарник кавказский нами изучается впервые. Целью данной работы является изучение тритерпеновых гликозидов травы золотарника кавказского. Методом спектрофотометрии установлено, что тритерпеновые гликозиды золотарника кавказского являются производными олеаноловой кислоты. Проведено количественное определение суммы тритерпеновых гликозидов в траве золотарника кавказского методом гравиметрии (содержание составляет 0,93%) и УФ спектрофотометрии в пересчете на олеаноловую кислоту (содержание составляет $1,01 \pm 0,03\%$).

Ключевые слова: трава золотарника кавказского, тритерпеновые гликозиды, олеаноловая кислота, гравиметрия, УФ-спектрофотометрия.

TRITERPENE GLYCOSIDES OF HERB OF *SOLIDAGO CAUCASICA* KEM.-NATH.

V.V. Fedotova, E.T. Oganesyanyan, V.A. Chelombitko

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

E-mail: bergenya@yandex.ru

Species of the *Solidago* genus are used to treat diseases of the urinary system but we study *Solidago caucasica* for the first time. The aim of this work is to study triterpene glycosides of *Solidago caucasica*. Spectrophotometry revealed that the triterpene glycosides in herb of *Solidago caucasica* are derivants of oleanolic acid. The quantitative determination of the amount of triterpene glycosides in the *Solidago caucasica* herb was done by gravimetric method (content is 0,93%) and UV spectrophotometry, based on oleanolic acid (content is $1,01 \pm 0,03\%$).

Keywords: herba *Solidaginis caucasicae*, triterpene glycosides, oleanolic acid, gravimetry, UV spectrophotometry

Золотарник кавказский (*Solidago caucasica* Kem.-Nath.) – многолетнее травянистое растение из сем. астровые (*Asteraceae*) с мелкими желтыми цветками, собранными в колосовидное соцветие. Растение является неизученным эндемом Кавказа, в то время как препараты из других видов рода *Solidago* успешно применяются в мировой практике для лечения и профилактики мочекаменной болезни, простатита и других заболеваний [5].

Ранее было установлено, что в траве золотарника кавказского содержатся фенольные соединения: флавоноиды (рутин, виценин, геспередин), кумарины (умбеллиферон, эскулетин, дигидрокумарин), фенолкарбоновые кислоты (кофейная, галловая, цикориевая и хлорогеновая) [6]; органические кислоты (лимонная, яблочная, янтарная) [7]; аминокислоты (аспарагиновая кислота, треонин, серин, глутаминовая

кислота, глицин, аланин, валин, метионин, лейцин, изолейцин, тирозин, фенилаланин, гистидин, лизин, аргинин) [4]; углеводы [8]; 5 макроэлементов и 16 микроэлементов [4].

Целью данного исследования являлось изучение тритерпеновых гликозидов надземной части золотарника кавказского.

Объект исследования – высушенная и измельченная трава золотарника кавказского, собранная в начале цветения в урочище Джилы-Су Кабардино-Балкарской Республики в августе 2012 г.

Изучение тритерпеновых гликозидов (далее – гликозидов) травы золотарника кавказского проводилось по методике проф. Э.Т. Оганесяна, исследовавшего механизм реакции взаимодействия тритерпеноидов с серной кислотой и разработавшего способ их количественного определения в растениях [3]. УФ спектрофотометрическое определение гликозидов при взаимодействии с серной кислотой применяется в анализе корневищ аралии маньчжурской [2].

Около 100,0 г (точная навеска) сырья заливали бензолом «до зеркала» и настаивали в течение суток, периодически перемешивая. Затем бензол сливали, и сырье вновь обрабатывали бензолом (кратность операции 3). Далее сырье высушивали, и в аппарате Сокслета проводили многократную экстракцию хлороформом до обесцвечивания получаемого извлечения, после чего сырье высушивали и экстрагировали в аппарате Сокслета метанолом. Метанол отгоняли до 1/20 от первоначального объема, и из оставшегося сгущенного извлечения гликозиды осаждали десятикратным объемом эфира. Надосадочную жидкость сливали, осадок затирали стеклянной палочкой в присутствии эфира, после чего фильтровали и сушили в эксикаторе над серной кислотой концентрированной, а затем взвешивали. Расчет проводили по формуле (1):

$$X = \frac{m \cdot 100 \cdot 100}{a (100 - W)}, \quad (1)$$

где m – масса суммы гликозидов, г;

a – навеска сырья, г;

W – потеря в массе при высушивании сырья, %.

Далее проводили гидролиз гликозидов по методике [1]. По окончании гидролиза реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и агликоны экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт промывали водой до нейтральной реакции и обезвоживали над натрия сульфатом. Эфир отгоняли, агликоны сушили на воздухе. К 0,0004 г полученных агликонов прибавляли 10 мл серной кислоты концентрированной и термостатировали при 70 °С в течение 1 часа. Спектрофотометрическое определение проводили в диапазоне длин волн 200-400 нм. Максимум светопоглощения наблюдался при 314 нм, что соответствует максимуму поглощения олеаноловой кислоты.

Следующим этапом работы было спектрофотометрическое определение содержания суммы гликозидов в пересчете на агликон – олеаноловую кислоту.

Аналитическую пробу травы золотарника кавказского измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 2,5 г (точная навеска) сырья заливали 50 мл бензола и настаивали в течение суток. Извлечение фильтровали, бензол сливали, сырье высушивали на воздухе до удаления запаха бензола. Затем прибавляли 50 мл хлороформа и нагревали на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. Извлечение фильтровали, хлороформ сливали, сырье высушивали на воздухе до удаления запаха хлороформа. Далее сырье трехкратно экстрагировали метанолом порциями по 50 мл на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. Метанол отгоняли, и далее проводили гидролиз гликозидов по методике [8]. Смесь охлаждали, разбавляли водой в 5 раз, и агликоны экстрагировали эфиром. Эфир отгоняли, остаток сушили на воздухе. К полученному остатку прибавляли

10 мл кислоты серной концентрированной и термостатировали при 70 °С в течение 1 ч (раствор А). 1 мл раствора А помещали в мерную колбу на 100 мл и довели кислотой серной концентрированной до метки (раствор Б). Спектрофотометрическое определение проводили в диапазоне длин волн 200-400 нм (рисунок 1).

Приготовление раствора стандартного образца олеаноловой кислоты: к 0,0004 г олеаноловой кислоты прибавляли 10 мл кислоты серной концентрированной (точный объем) и термостатировали при 70 °С в течение 1 часа. К 2 мл полученного раствора прибавляли 2 мл серной кислоты концентрированной и проводили спектрофотометрическое определение в диапазоне длин волн 200-400 нм (рисунок 2).

Расчет содержания суммы тритерпеновых гликозидов в траве золотарника кавказского в пересчете на олеаноловую кислоту проводили по формуле (2):

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot 10 \cdot 4 \cdot (100 - W)}, \quad (2)$$

где А – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца олеаноловой кислоты;

m – масса травы золотарника кавказского, г;

m_0 – масса стандартного образца олеаноловой кислоты, г;

W – потеря в массе при высушивании сырья, %.

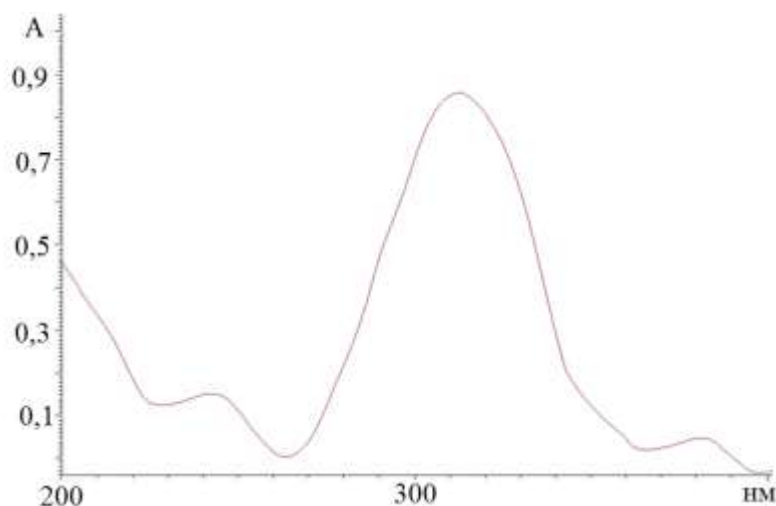


Рисунок 1 – УФ спектр раствора агликонов тритерпеновых гликозидов травы золотарника кавказского в кислоте серной концентрированной

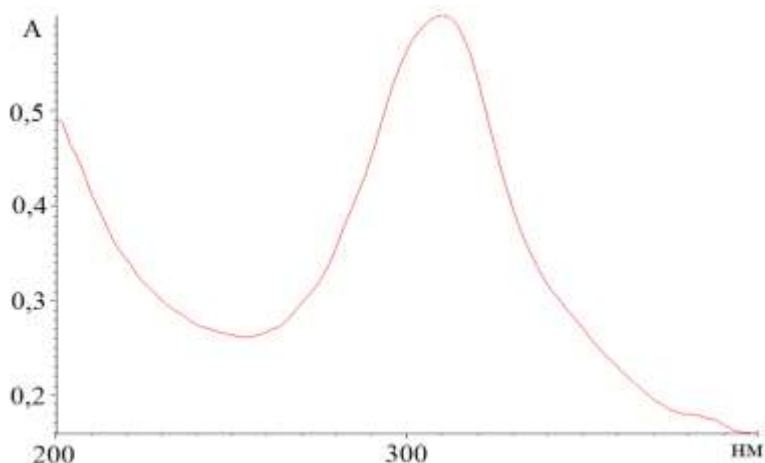


Рисунок 2 – УФ спектр раствора стандартного образца олеаноловой кислоты в кислоте серной концентрированной

Количественное содержание суммы тритерпеновых гликозидов травы золотарника кавказского, найденное гравиметрически, составляет 0,93% в пересчете на абсолютно сухое сырье. Установлено, что гликозиды З. кавказского являются производными олеаноловой кислоты.

Полученные данные количественного определения гликозидов методом спектрофотометрии в пересчете на олеаноловую кислоту представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Содержание тритерпеновых гликозидов в пересчете на олеаноловую кислоту в траве золотарника кавказского

Навеска сырья, г	Оптическая плотность	Содержание гликозидов, %	Метрологические характеристики
2,9335	0,8415	1,02	$\bar{X} = 1,01$ $S = 0,0274$ $S_{\bar{x}} = 0,0112$ $\Delta x = 0,03$ $\varepsilon = \pm 2,70\%$
2,9057	0,8580	1,05	
3,1325	0,8635	0,98	
2,9128	0,8519	1,04	
3,1752	0,8702	0,97	
3,1125	0,8641	0,99	

Таким образом, содержание суммы гликозидов в траве золотарника кавказского в пересчете на олеаноловую кислоту, определенное методом УФ спектрофотометрии, составляет $1,01 \pm 0,03\%$.

Выводы

В результате проведенного исследования было впервые установлено, что количественное содержание суммы тритерпеновых гликозидов в надземной части золотарника кавказского, определенное гравиметрически, составляет 0,93%. Установлено, что тритерпеновые гликозиды золотарника кавказского являются производными олеаноловой кислоты. В связи с этим УФ спектрофотометрическое определение суммы тритерпеновых гликозидов проводили в пересчете на олеаноловую кислоту, оно составляет $1,01 \pm 0,03\%$.

Библиографический список

1. Ильма, Деста. Изучение процесса гидролиза сапонинов *Aralia mandchurica* / Ильма Деста, Э.Т. Оганесян, В.Д. Пономарев // Химия природ. соединений. – 1978. – №5. – С. 590.
2. Ильма Деста. Спектрофотометрическое определение аралозидов в настойке аралии маньчжурской // Фармация. – 1980. – №5. – С. 47.
3. Оганесян Э.Т. О механизме реакции тритерпеноидов с серной кислотой // Химия природных соединений. – 1980. – №4. – С. 647-651.
4. Федотова В.В. Аминокислотный и минеральный состав травы золотарника кавказского (*Solidago caucasica* Kem.-Nath.) / В.В. Федотова, В.А. Челомбитько // Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес: сб. материалов II Междунар. науч.-практ. конф. 26 апр. 2012 г. – Белгород: ИПК НИУ «БелГУ», 2012. – С. 184-187.
5. Федотова, В.В. Виды рода золотарник (*Solidago*): значение для медицинской практики, перспективы изучения / В.В. Федотова, В.А. Челомбитько // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина, Фармация. – 2012. – № 16 (135). – Вып. 19. – С. 136-145.
6. Федотова, В.В. Изучение фенольных соединений золотарника кавказского (*Solidago caucasica* Kem.-Nath.) / В.В. Федотова, В.А. Челомбитько // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина, Фармация. – 2012. – № 10 (129). – Вып. 18. – С. 175-177.
7. Федотова, В.В. Изучение органических кислот золотарника кавказского (*Solidago caucasica* Kem.-Nath.) и черноголовника многобрачного (*Poterium polygamum*

Waldst. & Kit.) / В.В.Федотова, А.В. Охремчук, В.А. Челомбитько // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина, Фармация. – 2012. – №16 (135). – Вып. 19. – С. 173-175.

8. Федотова, В.В. Изучение углеводов травы *Solidago caucasica* / В.В. Федотова, В.А. Челомбитько, М.Х. Маликова // Химия природ. соединений. – 2013. – №4. – С. 621-622.

*Федотова Виктория Владимировна – преподаватель кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: фармакогностическое изучение золотарника кавказского (*Solidago caucasica* Ket.-Nath.), флоры Северного Кавказа. E-mail: bergenua@yandex.ru*

Оганесян Эдуард Тоникович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: изучение химии природных соединений и их синтетических аналогов, исследование промышленных отходов пищевого и фармацевтического производства как дополнительных источников получения лечебно-профилактических средств, создание безотходных технологий на основе растительного сырья; компьютерное моделирование и прогнозирование фармакологических свойств органических соединений.

Челомбитько Вячеслав Александрович – доктор фармацевтических наук, профессор. Область научных интересов: изучение дикорастущих и культивируемых растений отечественной и иноземной флоры, содержащих различные биологически активные вещества с целью внедрения их в медицинскую практику.

УДК 615.454.12

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO ПО ВЫБОРУ
ОПТИМАЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ
СОЗДАНИЯ МАЗИ НА ОСНОВЕ СО₂-ЭКСТРАКТА
ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО СЕМЯН***Ю.А. Морозов, М.С. Макиева*ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова»
E-mail: moroz52@yandex.ru

Лимонник китайский – ценный вид лекарственного растительного сырья (плоды, семена, гребни, листья, кора стеблей и корневищ с корнями), применяемый для производства лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище, в пищевой и косметической промышленности. Однако, на сегодняшний день лекарственные препараты лимонника китайского на отечественном фармацевтическом рынке представлены только в виде настойки для внутреннего применения. В народной медицине, а также в литературных источниках встречаются данные о положительном применении лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья лимонника китайского в виде наружных лекарственных форм. Целью настоящей работы явилась разработка мягкой наружной лекарственной формы – мази на основе СО₂-экстракта лимонника китайского семян, для чего были проведены биофармацевтические исследования *in vitro* по выбору оптимальной мазевой композиции методом диализа через полупроницаемую мембрану. Степень высвобождения рассчитывалась в отношении базовых биологически активных веществ лимонника китайского – лигнанов (схизандрин и γ -схизандрин), определяющих его основную фармакологическую ценность. По результатам проведенных исследований можно заключить, что наилучшими мазевыми основами являются гидрофильная «классическая» полиэтиленоксидная и олеогель на основе вазелинового масла и аэросила.

Ключевые слова: лимонник китайский, схизандрин, γ -схизандрин, мази, мазевые основы, биофармация.

**BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES IN VITRO ON THE CHOICE OF OPTIMAL
COMPOSITION OF PHARMACEUTICAL AID FOR OINTMENT PRODUCTION
BASED ON CO₂ EXTRACT OF SCHISANDRA CHINENSIS SEEDS***Y.A. Morozov, M.S. Makieva*North Ossetian State University after K.L. Khetagurov
E-mail: moroz52@yandex.ru

Schisandra chinensis is valuable species of herbal medicines raw materials (fruits, seeds, caruncles, leaves, stem cortex, and roots with root systems) which are used for medicines and biologically active supplements production in food and cosmetic industry. However nowadays medicines from *Schisandra chinensis* are only represented by tincture for internal use on domestic pharmaceutical market. There are data about positive implementation of medicines based on raw materials of *Schisandra chinensis* as external medicine forms in folk medicine and in literature. The purpose of this work is the development of soft external medicine form – ointment based on CO₂ extract of *Schisandra chinensis* seeds. Biopharmaceutical researches *in vitro* on the choice of optimal ointment composition by the method of dialysis through semi-

permeable membrane were conducted for this purpose. Release rate was calculated in relation to base biologically active substances of *Schisandra chinensis* – lignans (schizandrin and γ -schizandrin) which determine its basic pharmacological value. Based on the results of the research conducted it is possible to conclude that the best ointment bases are hydrophilous “classic” poly ethylene oxide and oleogel based on paraffinic oil and aerosil.

Keywords: *Schisandra chinensis*, schizandrin, γ -schizandrin, ointment, ointment bases, biopharmaceutics.

Ухудшение экологической обстановки и разнообразные факторы оказывают негативное влияние на состояние здоровья людей и являются причиной бурного роста так называемых «болезней цивилизации», в связи с чем в наше время возрос интерес к фитотерапии и соответственно к фитопрепаратам как наиболее безопасным лекарственным средствам [1].

В работе [2] Н.Б. Дремовой и Т.Г. Афанасьевой приводятся результаты литературного обзора, посвященного изучению дефиниций в области терминов «фитотерапия», «фитопрепараты», «фитопродукция», «фитотерапевтическое средство» и др. Так, согласно определению, которое приводят Э.Ф. Степанова и И.Н. Андреева, фитопрепарат – это готовый продукт, который используется с лечебной или профилактической целью в удобном для применения состоянии, полученный из лекарственного растительного сырья и разрешенный к применению.

К преимуществам фитотерапии относятся сбалансированность, комплексность воздействия на организм, минимум вредных побочных эффектов. Содержащиеся в растениях биологически активные и сопутствующие вещества более естественно включаются в биохимические и физиологические процессы в организме человека, чем очищенные химические соединения [3].

Лимонник китайский – источник ценнейшего вида лекарственного растительного сырья, на основе которого возможно создание новых эффективных стимулирующих и адаптогенных лекарственных препаратов, что обуславливает в настоящее время тенденцию к расширению сферы медико-фармакологического его использования [4].

В литературных источниках, преимущественно иностранных авторов, большое внимание уделяется поиску новых фармакологических эффектов, связанных с применением разнообразного лекарственного растительного сырья лимонника китайского (плоды, семена, гребни, кора стеблей и корневищ с корнями) в разнообразных лекарственных формах (масляные экстракты, настои, настойки), а также индивидуальных биологически активных соединений (схизандрин, γ -схизандрин, гомизин А и другие), выделенных из этого сырья.

Наше внимание привлекают сведения, приводимые как в «классических» монографиях, посвященных результатам экспериментального изучения и клинического применения этого лекарственного растения [5], так и в рецептах народной медицины [6] и современных учебниках по фармацевтической и медицинской косметологии [7], касающиеся положительных эффектов при лечении различных кожных заболеваний, вялогранулирующих ран и трофических язв препаратами на основе лимонника китайского [8].

В связи с этим основной целью настоящей работы явилась разработка состава мягкой лекарственной формы – мази на основе CO_2 -экстракта семян лимонника китайского.

Выбор объекта исследования обусловлен прежде всего тем, что лечебные эффекты многих лекарственных растений в ряде случаев сильно отличаются от воздействия индивидуальных биологически активных веществ, выделенных из них. Суммарные

растительные препараты, как правило, содержат природные комплексы биологически активных соединений, среди которых: вещества, действующие на причину заболевания; вещества, действующие на симптоматику заболевания; вещества, действующие на организм больного, повышающие его сопротивляемость; вещества общезащитного плана; биологически «неактивные» вещества (не обладают специфической активностью, но существенно влияют на биодоступность, стабильность и др.) [3].

Для проведения биофармацевтических исследований по выбору оптимальной композиции вспомогательных веществ нами по общепринятой технологии были получены модельные образцы мазевых основ, содержащие в качестве действующего вещества СО₂-экстракт лимонника китайского семян (ООО ПК «Лимонник», г. Владивосток). Составы исследуемых модельных мазевых основ приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Состав модельных мазевых основ

Компонент	Номер мазевой основы / количество, г					
	1	2	3	4	5	6
ПЭО* -400	70,0	–	–	–	–	–
ПЭО-1500	30,0	–	–	–	–	–
Карбопол-940	–	1,0	–	–	–	–
Триэтаноламин	–	0,3	–	–	–	–
Масло вазелиновое	–	–	–	–	100,0	–
Аэросил	–	–	–	–	8,0	–
Вазелин	–	–	–	24,0	–	100,0
Ланолин безводный	–	–	–	16,0	–	–
Вода очищенная	–			до 100,0		–

Примечание: * ПЭО – полиэтиленоксид

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что в эксперименте участвовали «классические» гидрофильные, гидрофобные и эмульсионные основы; модельные мазевые композиции готовили с 5% содержанием СО₂-экстракта лимонника китайского семян.

Следует также отметить, что в настоящей работе рассматриваются лишь модельные мазевые основы, ранее [9] получившие положительные результаты в проведенных предварительных биофармацевтических исследованиях, выполненных путем образования окрашенных комплексов с суданом III и методом диффузии в модельную среду, имитирующую гидрофильно-липофильный баланс кожи.

Используемые материалы: ланолин безводный (ФС 42-2520-99, ООО «Предприятие им. И. Лапина», Россия), вазелин (субстанция ФСП 42-5565-07, ЗАО «Медхим», Россия, г. Самара), масло вазелиновое (субстанция ФСП 42-8726-07, ЗАО «Медхим», Россия, г. Самара), полиэтиленоксид-400 (ПЭО-400) (ACROS ORGANICS, Бельгия), полиэтиленоксид-1500 (EP/USP, Германия, Химмед, г. Москва), карбопол-940 (карбомер) (ч., ООО «НПО Альфарм», Россия, г. Ростов-на-Дону), аэросил (ч., ООО «НПО Альфарм», Россия, г. Ростов-на-Дону), триэтаноламин (чистый, ООО «Дзержинскхимпродукт», Россия, г. Дзержинск), метанол (сорт для ВЭЖХ, Merck KGaA, Германия), спирт этиловый 95% (ЛСР-009126/10 серия 301013, ЗАО «Брынцалов А», Россия), схизандрин (ChromaDex®, CDX-00019500-010, США), γ-схизандрин (ChromaDex®, CDX-00019505-010, США).

Высвобождение основных лигнанов (схизандрин и γ-схизандрин) из мазевых композиций определяли методом диффузии через полупроницаемую целлофановую мембрану (по Кривчинскому). Отбор проб диализата (5 мл) производили через равные промежутки времени (15, 30, 60, 75, 90 минут от начала эксперимента), восполняя среду

равным количеством спирта этилового 95%. При работе тщательно следили за герметичностью диализных устройств.

Количественное содержание схизандрина и γ -схизандрина определяли с использованием спектрофотометрического метода (ПЭ-5400УФ, ООО «Экохим», Россия, г. Санкт-Петербург), предложенного в работе [10].

Все опыты проводили в 6 повторностях при длине волны 254 нм, результаты проведенных экспериментов статистически обрабатывались с использованием t-критерия Стьюдента с доверительной вероятностью 0,95.

Лимонник китайский имеет разнообразный фитосостав, но наиболее интересными и значимыми биологически активными веществами являются лигнаны. Поэтому мы строили свои исследования в отношении фактического высвобождения именно по этой модели (схизандрин и γ -схизандрин).

Результаты проведенного диализа через полупроницаемую мембрану приведены на рисунках 1 и 2.

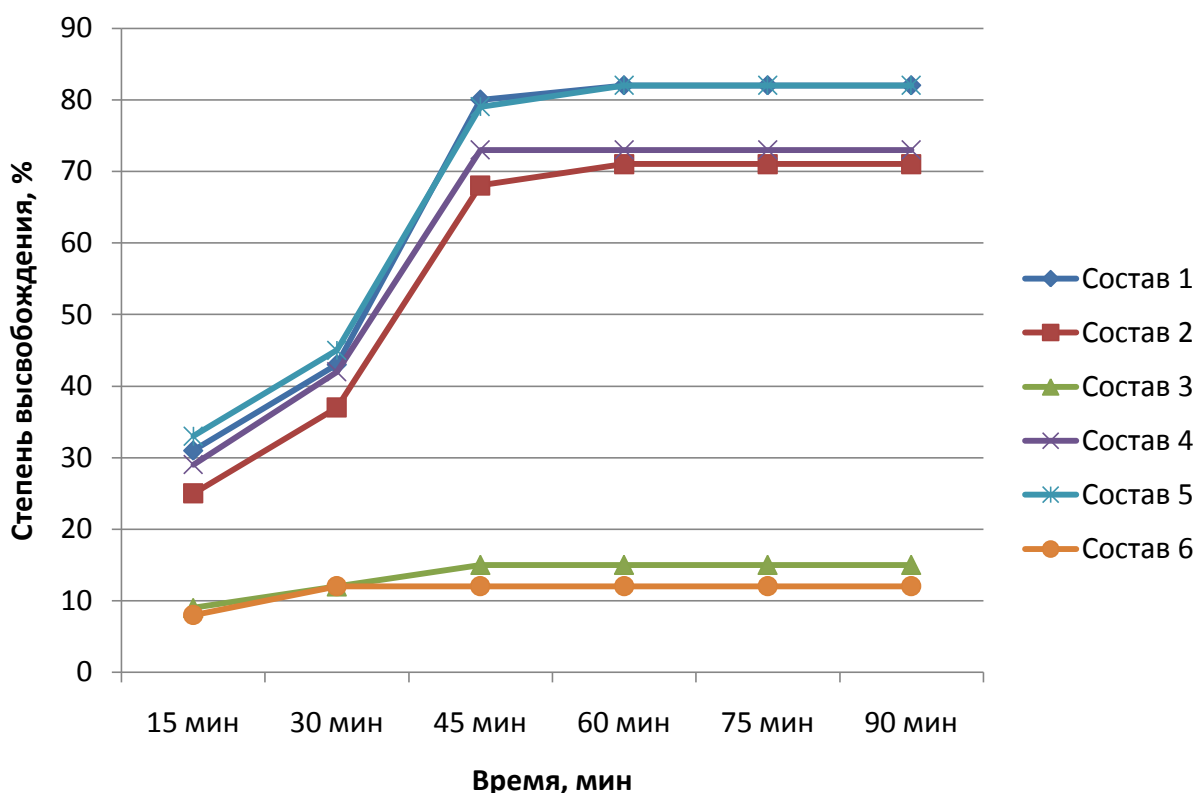


Рисунок 1 – Результаты исследования по определению степени высвобождения схизандрина из модельных мазевых композиций

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, наибольшую степень высвобождения в диализную среду к 60 минуте эксперимента обеспечивают основы № 1 и № 5 (степень высвобождения из обоих составов – 82 %; к концу диализа – 90 минуте значительного прироста концентрации схизандрина не зарегистрировано). Наихудшая степень высвобождения схизандрина в эксперименте наблюдается из модельной основы № 6.

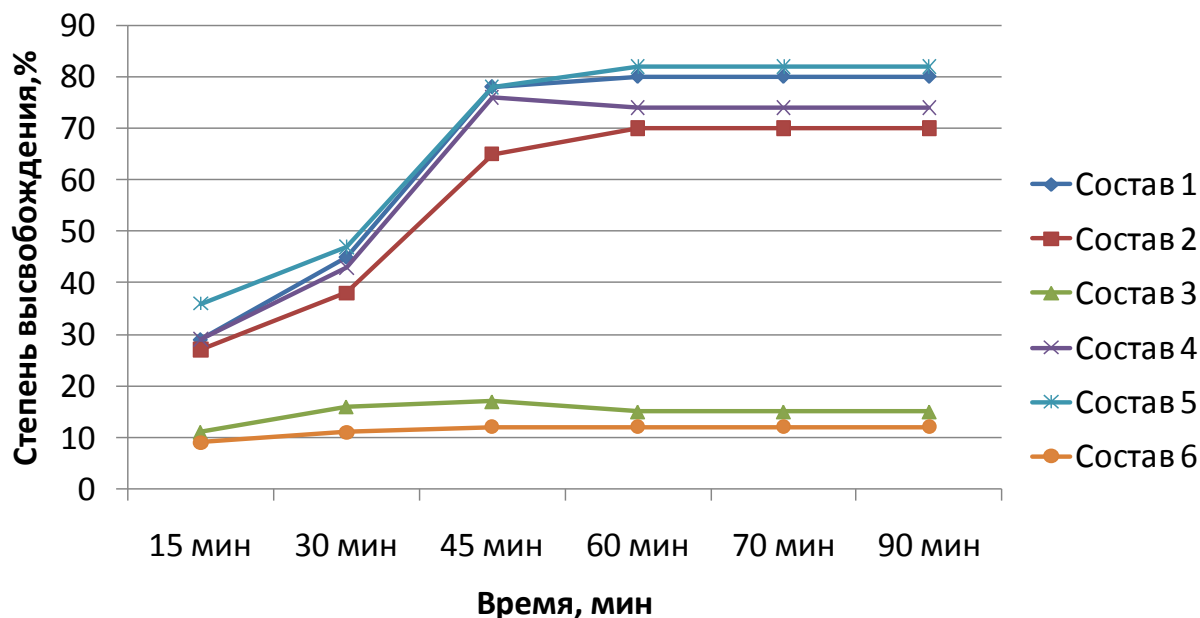


Рисунок 2 – Результаты исследования по определению степени высвобождения γ -схизандрина из модельных мазевых композиций

Кинетические кривые высвобождения γ -схизандрина практически совпадают с таковыми для схизандрина; наивысшая степень высвобождения также зарегистрирована на 60 минуте эксперимента у состава №1 и №5, что составляет 80% и 82% соответственно.

Примечательно и то, что результаты эксперимента по высвобождению лигнанов в тех же условиях и определение количественного содержания их суммы в пересчете на схизандрин по дифенилу (стандартному образцу), представленные нами в работе [11], также свидетельствуют о наилучшей степени высвобождения исследуемой группы биологически активных веществ из составов №1 и №5.

Данный факт обуславливает возможность использования в перспективе в биофармацевтических исследованиях по установлению степени высвобождения лигнанов через полупроницаемую мембрану методики количественного определения их суммы в пересчете на схизандрин с использованием в качестве стандартного образца дифенила, что позволяет в свою очередь снизить затраты на дорогостоящие стандартные образцы основных биологически активных веществ из группы лигнанов (схизандрин и γ -схизандрин).

Выводы

По результатам проведенных биофармацевтических исследований *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану для дальнейших реологических и микробиологических исследований выбраны 2 оптимальные композиции вспомогательных веществ для создания мази на основе CO_2 -экстракта лимонника китайского семян.

Библиографический список

1. Стандартизация и контроль качества лекарственных средств / Под ред. Н.А. Тюкавкиной. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 384с.
2. Дремова Н.Б., Афанасьева Т.Г. Маркетинговые исследования лекарственных средств растительного происхождения. Воронеж: Воронежский государственный университет, 2003. 74с.
3. Вайнштейн В.А., Каухова И.Е. Двухфазная экстракция в получении лекарственных и косметических средств. СПб.: Проспект Науки, 2010. 104с.

4. Шиков А.Н., Макаров В.Г., Рыженков В.Е. Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства. М.: Издательский дом «Русский врач», 2004. 264с.
5. Лебедев А.А. Лимонник. – Ташкент: «Медицина», 1971. – 114 с.
6. Литвинова Т. Великое лекарство китайских императоров от 1000 болезней. Лимонник: как лечиться и как выращивать. – М.: «Астрель», 2012. – 190с.
7. Дмитрук С.И. Фармацевтическая и медицинская косметология. – М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 184с.
8. Морозов Ю.А., Макиева М.С. Исследование местнораздражающего действия масляного экстракта семян лимонника китайского на кожу крыс // Наука третьего тысячелетия: сб. статей междунар. науч.-практ. конф. Уфа, 2013. Ч. 2. С. 172-175.
9. Макиева М.С., Морозов Ю.А. Исследование по выбору оптимального состава мазевой композиции с СО₂-экстрактом семян лимонника китайского // Материалы VIII науч. конф. молодых специалистов и ученых СОГМА с междунар. участием. Владикавказ, 2014. С. 202-205.
10. К исследованию биологически активных лигнанов лимонника китайского / Е.Н. Жукович, С.Ю. Бокарева, Л.А Шарикова. и др. // Хим.-фармац. журнал.- 2007. – Т. 41, №2. – С. 35-37.
11. Макиева М.С., Морозов Ю.А. Биофармацевтическое исследование мазевых композиций, содержащих СО₂-экстракт семян лимонника китайского // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: материалы V Междунар. науч.-практ. конф. – Владикавказ, 2014. С. 146-148.

Морозов Юрий Алексеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарственных форм и организации фармацевтического дела ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова». Область научных интересов: технология приготовления лекарств, трансдермальные лекарственные формы. E-mail: moroz52@yandex.ru

Макиева Марина Сергеевна – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова». Область научных интересов: технология приготовления лекарств, разработка норм и оценка качества лекарственных средств. E-mail: marina@yandex.ru

УДК 615.214.22:615.453.014.47

**ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И УСТАНОВЛЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ
МИКРОЧАСТИЦ АЛПРАЗОЛАМА НА ОСНОВЕ
ПОЛИ-D,L-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА**

А.И. Медвецкий, Л.И. Щербакова, В.А. Компанцев, Л.П. Гокжаева, Т.М. Васина

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

E-mail: santip87@yandex.ru

Изучена стабильность микрочастиц алпразолама в естественных условиях и методом «ускоренного старения». Установлено, что микрочастицы алпразолама в течение исследования не подвергались деструкции и изменению по внешнему виду.

Определение сроков годности микрочастиц алпразолама рассчитывали по формуле, предложенной Вант-Гоффом. Срок годности микрочастиц составил 2 года.

Ключевые слова: алпразолам, микрочастицы, поли-D,L-лактид-ко-гликолид, тревожные расстройства

**STUDY OF STABILITY AND EXPIRATION DATE ESTABLISHMENT OF
MICROPARTICLES OF ALPRAZOLAM ON THE BASIS OF
POLY-D,L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE**

A.I. Medvetskiy, L.I. Scherbakova, V.A. Kompantsev, L.P. Gokghayeva, T.M. Vasina

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

E-mail: santip87@yandex.ru

Stability of microparticles of alprazolam in natural conditions was studied by the method of "accelerated aging". It was established that microparticles of alprazolam were not exposed to disruption and their appearance was not altered during the research.

Expiration dates of alprazolam microparticles determination was calculated using the formula of J.H. van't Hoff. The expiration date made 2 years.

Keywords: alprazolam, microparticles, poly-D,L-lactide-co-glycolide, anxiety disorders

Одним из важнейших научно-практических аспектов современной медицины является лечение больных, страдающих различными тревожными расстройствами, рост которых в последнее время прогрессирует [1, 3]. Для лечения различных видов тревожных расстройств необходима длительная и дорогостоящая терапия анксиолитическими препаратами [2]. Одним из таких препаратов является алпразолам, который существенно отличается от «классических» анксиолитиков бензодиазепинового ряда по химическому строению и по клинико-фармакологическим свойствам. Однако длительный курс приема (от 6 месяцев до одного года) таблетированной формы алпразолама способен вызывать выраженные побочные эффекты и способствовать риску развития лекарственной зависимости и синдрома отмены [6]. Уменьшить или устранить побочные эффекты алпразолама, при сохранении основного анксиолитического эффекта, представляется

возможным при изменении способа его доставки с использованием полимерных носителей.

В последние годы для направленной транспортной доставки лекарственных веществ используется способ сорбирования и включения лекарственных веществ в микро- и наночастицы, представляющие собой коллоидные системы, состоящие из полимерного матрикса [5, 7]. Поэтому создание микрочастиц алпразолама на основе поли-D,L-лактид-ко-гликолида позволит повысить эффективность лечения больных с различными видами тревожных состояний.

Целью настоящего исследования явилось изучение стабильности и установление сроков годности разработанных микрочастиц алпразолама на основе поли-D,L-лактид-ко-гликолида.

Одним из важнейших показателей качества лекарственных препаратов является их стабильность. В связи с этим нами были проведены исследования по установлению стабильности и сроков годности микрочастиц алпразолама на основе поли-D,L-лактид-ко-гликолида, в течение которых полностью сохраняются их нормы качества.

Определение стабильности микрочастиц алпразолама проводили на 6 сериях, хранившихся в естественных условиях при температуре 20 ± 2 °С, и 6 сериях, хранившихся при температуре 40 ± 2 °С, в соответствии с требованиями Временной инструкции по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре ОФС 42-0075-07 и ГФ XII вып.1, с. 488. [4].

Контроль качества исследуемых образцов проводили по следующим показателям: 1) описание, 2) средний размер частиц, 3) посторонние примеси, 4) количественное содержание алпразолама – через равные промежутки времени.

Количественную оценку микрочастиц алпразолама проводили по разработанной ранее спектрофотометрической методике. Для количественного определения степени включения алпразолама в микрочастицах их освобождают от невключившегося вещества, после чего разрушают для высвобождения иммобилизованного в них лекарственного вещества. Оптическую плотность полученного раствора измеряли на спектрофотометре СФ-103 при длине волны 224 нм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

Известно, что в течение длительного хранения алпразолам может подвергаться деструкции на 5-хлор-[5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил] бензофенон и 1-метил-6-фенил-4Н-S-триазоло[4,3-а]-1,4-бензодиазепинон, что является одним из основных посторонних примесей в таблетированной форме алпразолама [6, 8]. Определение продуктов деструкции алпразолама проводили с помощью ранее разработанного спектрофотометрического метода. В качестве аналитической длины волны использована длина, равная 210 нм, которая описана в литературе для данных продуктов деструкции алпразолама [8].

Результаты эксперимента представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Зависимость значений показателей качества от срока хранения микрочастиц алпразолама при температуре 20 °С

№ серии	Срок хранения, дни	Описание	Средний размер частиц, нм	Посторонние примеси	Количественное содержание включенного алпразолама, %	Количественное содержание свободного алпразолама, %
1	----	соответствует	351	не более 0,5%	87,04	11,94
	6	соответствует	351	не более 0,5%	86,91	12,08
	12	соответствует	351	не более 0,5%	86,83	12,15
	18	соответствует	351	не более 0,5%	86,68	12,22
	24	соответствует	352	не более 0,5%	86,63	12,35
2	----	соответствует	351	не более 0,5%	86,80	12,53
	6	соответствует	351	не более 0,5%	86,79	12,53
	12	соответствует	351	не более 0,5%	86,51	12,60
	18	соответствует	351	не более 0,5%	86,43	12,69
	24	соответствует	352	не более 0,5%	86,18	12,97
3	----	соответствует	351	не более 0,5%	87,01	12,04
	6	соответствует	351	не более 0,5%	86,85	12,12
	12	соответствует	351	не более 0,5%	86,70	12,30
	18	соответствует	351	не более 0,5%	86,69	12,32
	24	соответствует	352	не более 0,5%	86,61	12,39
4	----	соответствует	351	не более 0,5%	86,89	12,15
	6	соответствует	351	не более 0,5%	86,61	12,41
	12	соответствует	351	не более 0,5%	86,57	12,45
	18	соответствует	351	не более 0,5%	86,30	12,72
	24	соответствует	352	не более 0,5%	86,04	12,98
5	----	соответствует	351	не более 0,5%	87,01	11,99
	6	соответствует	351	не более 0,5%	86,92	12,11
	12	соответствует	351	не более 0,5%	86,86	12,19
	18	соответствует	351	не более 0,5%	86,70	12,47
	24	соответствует	352	не более 0,5%	85,66	15,55
6	----	соответствует	351	не более 0,5%	87,08	12,00
	6	соответствует	351	не более 0,5%	87,00	12,05
	12	соответствует	351	не более 0,5%	86,87	12,29
	18	соответствует	351	не более 0,5%	86,53	12,57
	24	соответствует	352	не более 0,5%	86,01	13,05

Таблица 2 – Зависимость значений показателей качества от срока хранения микрочастиц алпрозолама при температуре 40 °С

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Средний размер частиц, нм	Посторонние примеси	Количественное содержание включенного алпрозолама, %	Количественное содержание свободного алпрозолама, %
1	1	соответствует	352	не более 0,5%	87,11	12,03
	6	соответствует	352	не более 0,5%	86,98	12,06
	12	соответствует	352	не более 0,5%	86,80	12,24
	18	соответствует	352	не более 0,5%	86,68	12,41
	24	соответствует	351	не более 0,5%	86,49	12,60
2	1	соответствует	352	не более 0,5%	87,10	12,00
	6	соответствует	352	не более 0,5%	86,94	12,09
	12	соответствует	352	не более 0,5%	86,80	12,26
	18	соответствует	352	не более 0,5%	86,60	12,49
	24	соответствует	351	не более 0,5%	86,42	12,63
3	1	соответствует	352	не более 0,5%	87,07	11,99
	6	соответствует	352	не более 0,5%	86,94	12,13
	12	соответствует	352	не более 0,5%	86,74	12,26
	18	соответствует	352	не более 0,5%	86,61	12,42
	24	соответствует	351	не более 0,5%	86,42	12,60
4	1	соответствует	352	не более 0,5%	87,08	11,98
	6	соответствует	352	не более 0,5%	86,94	12,10
	12	соответствует	352	не более 0,5%	86,77	12,26
	18	соответствует	352	не более 0,5%	86,61	12,45
	24	соответствует	351	не более 0,5%	86,46	12,59
5	1	соответствует	352	не более 0,5%	87,07	12,01
	6	соответствует	352	не более 0,5%	86,94	12,09
	12	соответствует	352	не более 0,5%	86,78	12,27
	18	соответствует	352	не более 0,5%	86,61	12,52
	24	соответствует	351	не более 0,5%	86,42	12,63
6	1	соответствует	352	не более 0,5%	87,04	11,96
	6	соответствует	352	не более 0,5%	86,94	12,09
	12	соответствует	352	не более 0,5%	86,74	12,28
	18	соответствует	352	не более 0,5%	86,61	12,45
	24	соответствует	351	не более 0,5%	86,47	12,60

Из полученных данных видно, что микрочастицы алпрозолама пролонгированного действия на основе поли-D,L-лактид-ко-гликолида выдерживают хранение как при естественной температуре (20 °С), так и при температуре 40 °С. В течение исследования не наблюдались изменения по внешнему виду и по количеству примесей, то есть, микрочастицы алпрозолама не подвергались деструкции.

Определение сроков годности микрочастиц алпрозолама проводили с учетом данных, отраженных в таблицах 1 и 2 и рассчитывали по формуле, предложенной Вант-Гоффом:

$$C = C_0 \times A^{t_0 - t_{xp}/10}, \quad (1)$$

где C , C_3 – соответственно сроки естественного хранения и методом «ускоренного старения», месяц,
 t_{xp} , t_3 – температуры при естественном хранении и методом «ускоренного старения»
 A – температурный коэффициент скорости реакции, равный 2.

Следовательно, срок годности микрочастиц будет равен:

$$C = 10 \times 2^{(30-20/10)} = 20 \text{ месяцев} \sim 2 \text{ года.}$$

Таким образом, изучена стабильность микрочастиц алпразолама и установлен срок годности данных микрочастиц, равный 2 годам.

Выводы

Изучена стабильность микрочастиц алпразолама в естественных условиях и методом «ускоренного старения». Установлено, что микрочастицы алпразолама в течение исследования не подвергались деструкции и изменению по внешнему виду.

Определение сроков годности микрочастиц алпразолама рассчитывали по формуле, предложенной Вант-Гоффом. Срок годности данных микрочастиц составил 2 года.

Библиографический список

1. Александровский Ю.А. Роль транквилизаторов в лечении пограничных психических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – №3. – С. 94-96.
2. Балуюва Е.В. Тревожные расстройства у больных терапевтического профиля / Е.В. Балуюва, Ю.П. Успенский, Е.И. Ткаченко // Терапевт. Арх. – 2007. – Т.79, №6. – С. 85-88.
3. Бурчинский С.Г. Анксиолитики: проблема выбора // Здоров'я України. – 2006. – № 23/1. – С. 76.
4. И-42-2-82. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре. – М., 1983. – 13с.
5. Климова О.В. Разработка новой наносомальной лекарственной формы ломефлоксацина на основе биodeградируемых полимеров: дис. ... канд. фармац. наук. – М., 2011. – 154с.
6. Медвецкий А.И. Общая характеристика, применение в медицине, методы качественного и количественного анализа алпразолама // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – №2. – С.109-113.
7. Полимерные соединения: методы получения и характеристики основных типов транспортных систем на их основе / А.И. Медвецкий [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/109-9322> (дата обращения: 11.06.2013).
8. Nudelman, N.S. Isolation and structural elucidation of degradation products of alprazolam: photostability studies of alprazolam tablets / N.S. Nudelman, C.G. Cabrera // J. Pharm. Sci. – 2002. – №5.-P.1274 – 1286.

Медвецкий Александр Игоревич – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры физики и математики Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.

Область научных интересов: химические исследования полимеров и микрочастиц, полученных на их основе. E-mail: santip87@yandex.ru

Щербакова Лариса Ивановна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой неорганической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: биологически активные вещества природного и синтетического происхождения, биodeградируемые полимеры. E-mail: l.i.sherbakova@pmedpharm.ru

Компанцев Владислав Алексеевич – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры неорганической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: разработка лечебных, профилактических средств на основе полифенолов и полисахаридов, биологически активные вещества природного и синтетического происхождения.

Гокжаева Лариса Петровна – кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: биологически активные вещества природного и синтетического происхождения, профилактические средств на основе полисахаридов.

Васина Татьяна Михайловна – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры неорганической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: биологически активные вещества природного и синтетического происхождения, флавоноиды, биodeградируемые полимеры.

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) фармагнозия, 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 или fio.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, *.pcx, *.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 др.». 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.

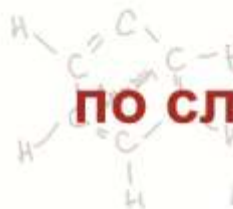


ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ – ФИЛИАЛ ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА

ОСНОВАН В 1943 ГОДУ

Пятигорский медико-фармацевтический институт имеет Лицензию: серия 90Л01, № 0000569, регистрационный № 0527 от 04.02.2013, выданную Федеральной службой по надзору в сфере образования и науки; Свидетельство о государственной аккредитации: серия 90А01, № 0000496 регистрационный № 0492 от 19.03.2013, выданное Федеральной службой по надзору в сфере образования и науки
Система менеджмента вуза сертифицирована Ассоциацией по сертификации «Русский регистр» (Сертификат соответствия системы менеджмента качества №13.1341.026 от 29.11. 2013 г.)

ОБЪЯВЛЯЕТ НАБОР по следующим специальностям:



Код специальности	Специальность	Квалификация	Срок обучения
СРЕДНЕЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ			
33.02.01	Фармация	Фармацевт	2 года 10 месяцев
31.02.05	Стоматология ортопедическая	Зубной техник	2 года 10 месяцев
ВЫСШЕЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ			
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!
www.pmedpharm.ru

Мы работаем для Вас!



21

кафедра

33

доктора наук

161

кандидатов наук

ГЕОГРАФИЯ ВЫПУСКНИКОВ



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

ПМФИ - это:

01	Современные учебные корпуса (3 корпуса)
02	ОБЩЕЖИТИЯ (4 корпуса)
03	Научная библиотека
04	Спортивно-оздоровительный комплекс
05	Высокотехнологичные лаборатории
06	Учебно-производственная аптека
07	Клуб веселых и находчивых
08	Ботанический сад
09	Научные кружки и сообщества
10	Центр дополнительного образования
11	Фотостудия
12	Театральная студия

Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России
Телефон: (8793) 32-44-47 Факс: (8793) 32-92-67 Приемная комиссия: (8793) 32-44-74,
prk@pmedpharm.ru www.pmedpharm.ru