растительного сырья, изложенным в Государственной фармакопеи XI издания. В результате фитохимических исследований листьев фейхоа folia Feijoa Sellowiana было установлено наличие БАВ: дубильных веществ, флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, полисахаридов, свободных органических кислот, гликозидов (арбутин, антрагликозиды), сапонинов, хлорофилла. Изучение минерального состава показало, что исследуемое сырье содержит в достаточном количестве почти все незаменимые макро-и микроэлементы и концентрирует: Si, Ca, K, Mg, I, Zn.

Таким образом, создание лекарственных препаратов на основе сырья фейхоа (Feijoa Sellowiana Berg.), повышение эффективности их действия путем разработки комбинированного препарата на основе данного сырья с широким спектром фармакологического действия, поиск новых технологических решений, обеспечивающих получение стабильных препаратов, теоретическое и экспериментальное обоснование методологических подходов к стандартизации сырья и фитопрепаратов, является весьма перспективной и актуальной задачей.

ФИТОТЕРАПИЯ КАК СОПУТСТВУЮЩИЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ

Гончарова Т.С., Лукашук С.П.

Пятигорский медико-фармацевтический институт (филиал) ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Пятигорск, e-mail: russafina@mail.ru

В настоящее время злокачественные опухоли занимают одно из первых мест по уровню заболеваемости и смертности. Ежегодно регистрируется 10 млн новых случаев рака, именно поэтому создание новых и эффективных средств борьбы с ним – одна из главных задач фармации и медицины. Основными методами лечения рака являются операционная, химио- и лучевая терапия. Часто возникающим побочным эффектом при данных методах лечения является тошнота, поэтому целью исследования стало создание нового лекарственного растительного средства с противорвотной активностью.

Фитопрепараты пока не нашли широкого применения в данной области, хотя их цитостатическая и противоопухолевая активность доказана. Уже получают противоопухолевые препараты из барвинка, безвременника, тисса тихоокеанского, аира, подорожника, календулы, омелы и др.

Цель исследования: создание многокомпонентного сбора, обладающего антиэметическим действием, и его совместное применение с терапией моноклональными антителами (МАТ). Актуальность использования растительных препаратов заключается в том, что они малотоксичны, редко оказывают побочные воздействия на организм больного, имеют низкую стоимость.

Для обозначения значимости исследования, целесообразно рассмотреть применение сбора на фоне одного из наиболее распространенных онкозаболеваний – рака молочной железы (РМЖ), для терапии которого наиболее часто используется «Трастузумаб» [2]. Он представляет собой производные ДНК, рекомбинантные гуманизированные МАТ против HER2 -рецепторов, принадлежащих к рецепторам эпидермального фактора роста. Усиленная экспрессия HER2 в ткани рака молочной железы обнаруживается у 20–30% больных. Она сопровождается резким снижением апоптоза, усилением пролиферации, уменьшением числа рецепторов эстрогенов в опухоли и снижением, а зачастую и отсутствием эффективности химио- и эндокринотерапии. «Герцептин» блокирует пролиферацию, «включает» апоптоз клеток-мишеней и обладает антиангиогенной активностью. Необходимо отметить, что МАТ, не смотря на большую эффективность и безопасность, не полностью заменили традиционные методы лечения рака.

Лечение «Трастузумабом» в сравнении с другими видами терапий РМЖ является более «мягким», так как побочные эффекты выражены слабо или в умеренной степени[4].

Широко используемыми средствами для устранения тошноты в онкологии являются препараты «Ондансетрон» (умеренная степень) и «Метоклопрамид» (легкая степень тяжести).

Вместо данной группы ЛП в исследовании предлагается возможность использования ЛРС, в частности, данной фитокомпозиции, обладающей противорвотной активностью и состоящей из листьев мяты перечной, листьев мелиссы лекарственной и цветков ромашки аптечной.

В результате проведенных исследований впервые был разработан сбор, состоящий из листьев мяты перечной, мелиссы лекарственной и цветков ромашки аптечной, обладающий противорвотной активностью, и предложено его совместное применение с терапией МАТ

В процессе исследования химического состава предлагаемого сбора была проведена стандартизация по ФС «Сборы» и определено количественное содержание эфирных масел методом 1 ГФ XI [1].Для определения подлинности сбора были выявлены внешние и микроскопические признаки входящих в него компонентов. Проверены критерии качества сбора по товароведческим показателям и содержанию ведущей группы БАВ.

Список литературы

1. Государственная фармакопея СССР. – Одиннадцатое издание. – Выпуск 1. Общие методы анализа. – М.: Медицина, 1987. – С. 266-267, С. 290-299.

2. Верлоп Дж., Рокус М.А., ван дер Ку К., ван Лиувен Фе. Физическая активность и риск развития рака молочной железы у женщин в возрасте 20-54 лет // J.Natl Cancer Inst. – 2000. – №92. – С. 128-135.

3. Джонстон Р. Апоптоз: связь между раком генетики и химиотерапии // Cell. – 2002. – №108. – С. 153-164.

4. Миллер К. Используя признаки рака: будущее завоевание рака молочной железы // Европейский журнал рака. – 2003. – Vol. 39, №12. – С. 1668-1675.

3-ЗАМЕЩЕННЫЕ 2*H*-1,3-ОКСАЗИНЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ОБЪЕКТЫ ДЛЯ ПОИСКА АНТИГИПОКСАНТОВ

Зыкова С.С., Балыбердин А.О., Шарапова Ю.С.

Пермский институт Федеральной службы исполнения наказаний РФ, Пермь, e-mail: zykova.sv@rambler.ru>

Известно, что гетероциклические соединения обладают противомикробной, противовоспалительной, противосудорожной и другими видами биологической активности [1]. Синтез новых гетероциклических систем является одной из актуальных прикладных задач органической химии.

Источником для большого числа биологически активных гетероциклов являются реакции 1,3,4,6-тетракарбонильных систем с различными нуклеофильными агентами [2]. Среди тетракарбонилов особый интерес представляет 1,6 – диарил – 3,4 – дигидрокси – 2,4 – гексадиен – 1,6-дион, в растворе имеющий смесь таутомерных форм (Ix, Iy, Iz) (рис.1)

Структура его имеет сходство с природным поликарбонилом – халконом, обладающим широкой биологической активностью [3].

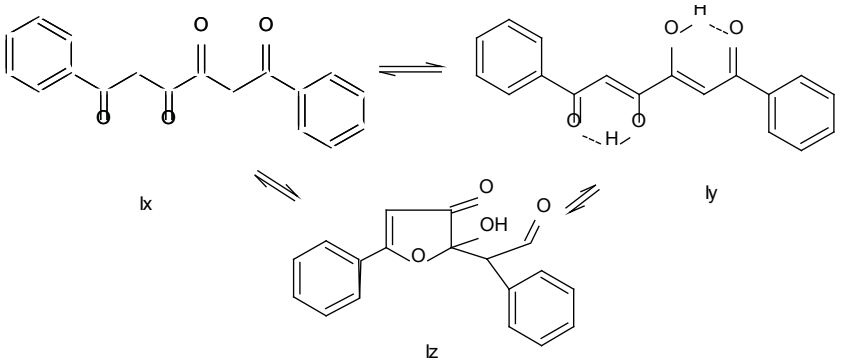
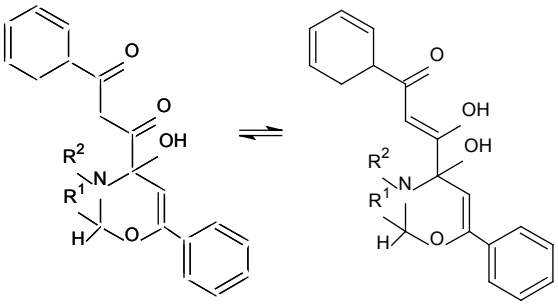


Схема 1. Таутомерные формы 1,6 – диарил – 3,4 – дигидрокси – 2,4 – гексадиен – 1,6 – диона (Ix,Iy,Iz)

Реакция 1,6 – диарил – 3,4 – дигидрокси – 2,4 – гексадиен – 1,6 – диона с арилиденариламинами (основаниями Шиффа) в среде протофильных растворителей приводит к 6 – арилзамещенным – 4 –бензоилацетил – 4 – гидрокси– 5,6 – дигидро– 4Н – 1,3 – оксазинам (рис.2), которые представляют собой кристаллические вещества, нерастворимые в воде, растворимые в бензоле, толуоле, диметилсульфоксиде [4].



IIx IIy

Схема 2. Таутомерные формы 3-замещенных-3-гидрокси-6-фенил-3,4-дигидро-2Н-1,3-оксазинов

Исследования свободно-радикального окисления доказали, что пул свободных радикалов возникает в состоянии гипоксии и последующей реперфузии. В последствии эти процессы приводят к дефициту антиоксидантной системы.

Важным фактором антиоксидантов является их антигипоксическая активность. Значительная часть антиоксидантов повышает устойчивость клеток и тканей к гипоксии, что делает поиск антиоксидантов и антигипоксантов актуальным.

Известным препаратом – антиоксидантом с антигипоксическими активностью является мексидол.

Действующим веществом в препарате «Мексидол» выступает этилметилгидроксипиридина сукцинат (производство «Фармасофт»). Мексидол является современным высокоэффективным антиоксидантом и антигипоксантом прямого действия. Он ингибирует свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов, мембраностабилизирующее действие, повышает содержание полярных фракций липидов, оказывает гиполипидемическое действие, уменьшая уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, снижает соотношение холестерин/фосфолипиды.

Мексидол улучшает энергосинтезирующую функцию митохондрий, тем самым стабилизируя энергообмен клетки и стимулируя прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному шунту, повышая уровень восстановленных нуклеотидов (НАДФН) и тем самым усиливает антиоксидантную защиту клетки, стабилизируя уровень эндогенных антиоксидантов.

Мексидол ингибирует синтез тромбоксанов, лейкотриенов (маркеров эндогенной метаболической интоксикации или синдрома системного воспалительного ответа – ССВО) и улучшает реологические свойства крови. Являясь «ловушкой» для свободных радикалов, Мексидол способствует повышению активности антиоксидантных ферментов, в частности, супероксиддисмутазы [5].

Мексидол оказывает выраженное антигипоксическое и противоишемическое действие. Показано, что в присутствии Мексидола происходит активация сукцинатоксидазного пути окисления, который в условиях ограничения основного НАД-зависимого окисления на ранних стадиях гипоксии позволяет сохранить в митохондриях определенный уровень окислительного фосфорилирования. Активация сукцинатоксигеназного пути окисления при гипоксии способствует повышению резистентности клеток к дефициту кислорода и определяет механизм его антигипоксического действия.

Таким образом, механизм действия Мексидола определяют, прежде всего, его антиоксидантные и антигипоксантные свойства. Кроме того, Мексидол уменьшает ферментативную токсемию и эндогенную интоксикацию при остром воспалении, обладает противовоспалительным и бактерицидным действием, ингибирует протеазы, усиливает дренажную функцию лимфатической системы, усиливает микроциркуляцию, стимулирует репаративно-регенеративные процессы, а также оказывает иммунотропное действие.

Время достижения максимальной концентрации в плазме крови приблизительно составляет 30 минут.

В настоящее время Мексидол широко используют в психиатрической и неврологической практике (при острых нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговых травмах, эпилепсии, алкогольном абстинентном синдромом, острых интоксикациях нейролептиками и др.).

Антигипоксическая активность 3-замещенных-3-гидрокси-6-фенил-3,4-дигидро-2*Н*-1,3-оксазинов изучалась на модели гемической, а также на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией [6].

Исследование антигипоксической активности проводили на белых мышах – самцах массой 18-20 г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

Острую гемическую гипоксию вызывали внутрибрюшинным введением гемоглобинообразователя нитрита натрия в дозе 100 мг/кг.

Антигипоксическая активность 3-замещенных-3-гидрокси-6-фенил-3,4-дигидро-2*H*-1,3-оксазинов (IIа-е)

Соединения	R^1	R^2	Нормобарическая гипоксия, t, мин.	Прирост времени жизни, %
IIа	C_6H_5	C_6H_5	22,3±0,60	19,0±0,74*
IIб	p-$CH_3C_6H_4$	C_6H_5	20,8±1,41	18,7±0,91
IIв	p-$CH_3C_6H_4$	p-$CH_3OC_6H_4$	30,6±4,64*	25,7±1,22*
IIг	p-$NO_2C_6H_4$	p-$NO_2C_6H_4$	25,7±1,98*	18,7±1,36
IIд	p-$CH_3C_6H_4$	p-BrC_6H_4	23,5±0,75	19,5±1,14*
IIе	p-$CH_3OC_6H_4$	p-BrC_6H_4	22,0±1,02	17,3±0,98*
2-Этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (100 мг/кг)	-	-	21,5±0,49	5,9±1,02
Р-р 0,9% NaCl (контроль)	-	-	20,3±0,92	0,0

*Изменения показателей статистически значимы (p>0,05) относительно контроля

Исследуемые соединения в дозе 100 мг/кг вводили внутрибрюшинно в виде суспензии с изотоническим раствором хлорида натрия за 30 минут до начала эксперимента. В качестве эталона сравнения использовали лекарственный препарат мексидол в дозе 100 мг/кг. Считали время жизни мышей (в минутах).

Острую экзогенную нормобарическую гипоксию вызывали методом размещения лабораторных животных в банки равного объема и формы с герметично закрывающимися крышками и объемом 250 мл. Отсчет времени проводили с момента герметизации банок. Антигипоксический эффект определялся по продолжительности жизни мышей в эксперименте в сравнении с контролем (таблица)[6].

Наиболее значимым увеличение продолжительности жизни мышей у соединения с метокси- и метильным заместителем. Исследования показали, что среди 3-замещенных-3-гидрокси-6-фенил-3,4-дигидро-2*H*-1,3-оксазинов поиск соединений с антигипоксической активностью является актуальным.

Список литературы

1. Пидэмский Е.Л. Скрининг и изучение механизма действия флоголитиков, нейротропных и противомикробных средств / Е.Л. Пидэмский, Р.Р. Махмудов. Перм. ун-т. –Пермь, 2008. – 116 с.

2. Ширинкина С.С. Взаимодействие 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений с арилиденариламинами /С.С. Ширинкина, Н.М. Игидов, В.О. Козьминых // Материалы юбил. межвуз. научно-практ. конф. проф.-преп. состава, посв. 275-летию города Перми и 80-летию фарм. образования на Урале. – Пермь, 1998. – С. 62-63.

3. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 1. – С. 2-7.

4. Miranda C.L., Stevens J.F., Helmrich A. Cytotoxic and antiproliferative effects of prenylatet chalcones in human cancer cell lines and in cultured ret hepatocytes // Food Chem. Toxicol. – 1999. – № 37 (9). – P. 271-285.

5. Мексидол: рекомендации по применению. – М., 2005. – 20 с.

6. Чеснокова Н.П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалин, М.Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. Медицинские науки. – 2006. – № 7. – С. 37-41.

НОВЫЕ ИСТОЧНИКИ ВЫДЕЛЕНИЯ БАВ ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЫ ИЗ МЕСТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Клинцевич В.Н., Тумаш В.Ю., Флюрик Е.А.

Белорусский государственный технологический университет, Минск, e-mail: FlurikE@mail.ru

Цель работы – подобрать местное растительное сырье, содержащее наибольшее количество биологически активных веществ (БАВ) полифенольной природы.

Основная часть

Полифенольные соединения имеют широкое распространение в растительном мире. Они обнаружены в каждом растение. На долю веществ этой группы приходится до 2-3% массы органического вещества растений, а в некоторых случаях – до 10% и более. Фенольные соединения обнаружены как в низших: грибах, мхах, лишайниках, водорослях, так и в высших споровых (папоротниках, хвощах) и цветковых растениях [1].

Анализ сырьевой базы Республики Беларусь проводили исходя из литературных данных о содержании полифенольных веществ в растениях, экономической и экологической составляющих процессов извлечения БАВ.

Например, одним из отходов заготовки лиственной древесины в зависимости от времени рубки являются ветви с почками или листьями. Береза имеет большое промышленное значение в нашей стране. Известно, что березовые почки (*Betula pendula roth*) содержат значительное количество эфирных масел, обладающих фитонцидными свойствами, а также флавоноиды, относящиеся к четырем типам: флаванонам, флаванонолам, флавонам и флавонолам. В сумме флавоноиды составляют 9-14% сухого экстракта почек березы.

Фенольный состав травы крапивы двудомной (*Urtica dioica*), а также ее корневищ и придаточных корней представлен фенолкарбоновыми кислотами – галловой, эллаговой, кофейной, хлорогековой; флавоноидами – гиперозидом, кверцетином, цинарозидом, рутинном, изорамнетина-3,7-диглюкозидом, кумаринами – эскулетином, эскулином, скополетином, умбеллифероном, кумарином, герниарином. Суммарное содержание флавоноидов в среднем составляет 3-4% сухой массы сырья.

Лечебные свойства плодов рябины обыкновенной (*Sorbus aucuparia*) обусловлены содержанием полифенольных веществ: антоцианами, лейкоантоцианами, катехинами, флавонолами. Общее содержание этих соединений, обладающих Р-витаминной активностью, достигает нередко 2,5-3,5% от сухой массы плодов.

В плодах черники обыкновенной, голубики обыкновенной (*Vaccinium myrtillus, Vaccinium uliginosum*) содержатся: углеводы (до 30%) – глюкоза, фруктоза, сахароза, пектин; органические кисло-