Научно-практический медицинский журнал

ПРИКАСПИЙСКИЙ ВЕСТНИК МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

№4 2021

ACTPAXAHCKИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

ПРИКАСПИЙСКИЙ ВЕСТНИК МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Научно-практический журнал

Издается с 2020 г.

TOM 2 No 4

ACTPAXAHb - 2021

CASPIAN JOURNAL OF MEDICINE AND PHARMACY

Scientific and practical journal

First published 2020

VOLUME 2 № 4

ASTRAKHAN - 2021

прикаспийский вестник медицины и фармации 2021 Tom 2 No 4

Редакционная коллегия

Председатель

О.А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Заместители председателя

М.А. САМОТРУЕВА - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань) М.В. ПЛОСКОНОС - доктор биологических наук (Астрахань)

Главный редактор

О.В. РУБАЛЬСКИЙ - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

А.Т. АБДРАШИТОВА - доктор медицинских наук (Астрахань)

В.Г. АКИМКИН - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

М.К. АНДРЕЕВ - доктор медицинских наук (Астрахань)

Ф.Р. АСФАНДИЯРОВ - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.П. БАКЛАУШЕВ - доктор медицинских наук (Москва)

Р.О. БЕГЛЯРОВ - кандидат медицинских наук (Азербайджан)

Е.Л. БОРЩУК - доктор медицинских наук, профессор (Оренбург)

Н.И. БРИКО - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Л.П. ВЕЛИКАНОВА - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Г.Ч. ГЕРАЙБЕЙЛИ - доктор медицинских наук, профессор (Азербайджан)

И.Л. ДРОЗДОВА - доктор фармацевтических наук, профессор (Курск) В.А. ЗЕЛЕНСКИЙ - доктор медицинских наук, профессор (Ставрополь)

Х.С. ИБИШЕВ - доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону)

Б.И. КАНТЕМИРОВА - доктор медицинских наук (Астрахань)

У.И. КЕНЕСАРИЕВ - доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН и ЕАЕН (Казахстан)

А.П. КИБКАЛО - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.В. КОЛОМИН - кандидат медицинских наук (Астрахань)

Д.А. КОНОВАЛОВ - доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

А.А. КОРОЛЕВ - доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Н.Г. КОРШЕВЕР - доктор медицинских наук, профессор (Саратов)

Н.В. КОСТЕНКО - доктор медицинских наук (Астрахань)

И.А. КУДРЯШОВА - доктор медицинских наук (Астрахань)

Н.И. ЛАТЫШЕВСКАЯ - доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

А.Л. ЛИНДЕНБРАТЕН - доктор медицинских наук, профессор (Москва)

В.М. МИРОШНИКОВ - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.Д. НЕМЯТЫХ - доктор фармацевтических наук, профессор (Санкт-Петербург)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА - доктор медицинских наук (Астрахань)

В.И. ОРЕЛ - доктор медицинских наук, профессор (Санкт Петербург)

Е.А. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Т.С. ПОЛУХИНА - кандидат фармацевтических наук (Астрахань)

Е.А. ПОПОВ - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Ж.А. РИЗАЕВ - доктор медицинских наук, профессор (Узбекистан)

А.Г. СЕРДЮКОВ - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

А.В. ТУТЕЛЬЯН - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Москва)

Л.А. УДОЧКИНА - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л.М. ФАТХУТДИНОВА - доктор медицинских наук, профессор (Казань)

А.В. ХРЯЩЁВ - доктор медицинских наук (Астрахань)

С.Н. ЧЕРКАСОВ - доктор медицинских наук, профессор (Москва)

С.В. ЧЕРНЫШОВ - доктор медицинских наук (Москва)

М.А. ШАПОВАЛОВА - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.К. ЮРЬЕВ - доктор медицинских наук, профессор (Санкт Петербург)

Н.З. ЮСУПОВА - доктор медицинских наук (Казань)

Н.А. ЯРМУХАМЕДОВА- кандидат медицинских наук (Узбекистан)

А.С. ЯРОСЛАВЦЕВ - доктор медицинских наук (Астрахань)

Ответственный секретарь - А.Х. КАДЫРОВА

Материалы представленных статей рецензируются. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-78002 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 04.03.2020 © Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2020 Сайт http://www.kaspmed.ru

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

CASPIAN JOURNAL OF MEDICINE AND PHARMACY 2021 No 4 Volume 2

Editorial Board

Chairman

O.A. BASHKINA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Vice Chairman

M.A. SAMOTRUEVA - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan) M.V. PLOSKONOS - Doctor of Biological Sciences (Astrakhan)

Editor-in-Chief

O.V. RUBALSKY - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Members of Editorial Board

A.T. ABDRASHITOVA - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

V.G. AKIMKIN - Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)

M.K. ANDREEV - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

F.R. ASFANDIYAROV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.P. BAKLAUSHEV - Doctor of Medical Sciences (Moscow)

R.O. BEGLYAROV - Candidate of Medical Sciences (Azerbaijan)

E.L. BORSCHUK - Doctor of Medical Sciences, Professor (Orenburg)

N.I. BRIKO - Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)

L.P. VELIKANOVA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

G.Ch. GERAYBEYLI - Doctor of Medical Sciences, Professor (Azerbaijan)

I.L. DROZDOVA - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Kursk)

V.A. ZELENSKIY - Doctor of Medical Sciences, Professor (Stavropol)

KH.S. IBISHEV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Rostov-on-Don)

B.I. KANTEMIROVA - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

U.I. KENESARIEV - Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences and the European Academy of Natural Sciences (Kazakhstan)

A.P. KIBKALO - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.V. KOLOMIN - Candidate of Medical Sciences (Astrakhan)

D.A. KONOVALOV - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

A.A. KOROLEV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

N.G. KORCHEVER - Doctor of Medical Sciences, Professor (Saratov)

N.V. KOSTENKO - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan) I.A. KUDRYASHOVA - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

N.I. LATYSHEVSKAYA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

A.L. LINDENBRATEN - Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

V.M. MIROSHNIKOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan) O.D. NEMYATYKH - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Saint-Petersburg)

E.G. OVSYANNIKOVA - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

V.I. OREL - Doctor of Medical Sciences, Professor (Saint-Petersburg)

E.A. POLUNINA - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

T.S. POLUKHINA - Candidate of Pharmaceutical Sciences (Astrakhan)

E.A. POPOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

ZH.A. RIZAEV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Uzbekistan)

A.G. SERDYUKOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

A.V. TUTELYAN - Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

S.V. UGLEVA - Candidate of Medical Sciences (Astrakhan)

L.A. UDOCHKINA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

L.M. FATKHUTDINOVA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazan)

A.V. KHRYASCHEV - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S.N. CHERKASOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

S.V. CHERNYSHOV - Doctor of Medical Sciences (Moscow)

M.A. SHAPOVALOVA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.C. YUR'EV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Saint-Petersburg)

N.Z. YUSUPOVA - Doctor of Medical Sciences (Kazan)

N.A. YARMUKHAMEDOVA - Candidate of Medical Sciences (Uzbekistan)

A.S. YAROSLAVTSEV - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

Executive Editor – A.H. KADYROVA

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Certificate of mass media registration PI № FS77-78002 dated 04.03.2020

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2020

Site http://www.kaspmed.ru

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова
Перспективы применения инструментов по борьбе с полипрагмазией
у больных психиатрического профиля ϵ
Е.А. Неборак, Н.А. Шевкун, С.П. Сяткин, М.В. Плосконос,
А. Хиляль, С.В. Кутяков, Р.И. Сокуев
Исследование антипролиферативной активности
комплексных соединения меди (II) с анилиновыми лигандами
Т.С. Полухина, Н.А. Сальникова, К.Ш. Алахвердиева
Количественное содержание тритерпеновых сапонинов
в сырье Salvia Stepposa Schost19
Н.А. Сальникова, Ю.В. Шур
Фитохимическое исследование Mesembryanthemum crystallinum
А.А. Цибизова, Г.Н. Умарова
Фармакологическая характеристика производных ксантина
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ 3

CONTENTS

ORIGINAL INVESTIGATIONS

O.O. Kirilochev, A.R. Umerova	
Perspectives on using tools to control polypharmacy in psychiatric patients	6
E.V. Neborak, N.A. Shevkun, S.P. Syatkin, M.V. Ploskonos,	
A. Khilyal', S.V. Kutyakov, R.I. Sokuev	
Study of the antiproliferative activity	1.0
of copper (II) complex compounds with aniline ligands	13
T. S. Polukhina, N. A. Sal'nikova, K.Sh. Alakhverdieva	
Quantitative content of triterpene saponins	1.0
in raw materials of Salvia Stepposa Schost	19
N.A. Sal'nikova, Ju.V. Shur	
Phytochemical study of Mesembryanthemum crystallinum	24
A.A. Tsybizova, G. N. Umarova	
Pharmacological characteristics of xanthine derivatives	29
ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES	37

Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 4. С. 6–12. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021. Vol. 2, no. 4. P. 6–12.

3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

УДК 615.065

doi: 10.17021/2021.2.4.6.12

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНСТРУМЕНТОВ ПО БОРЬБЕ С ПОЛИПРАГМАЗИЕЙ У БОЛЬНЫХ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Олег Олегович Кирилочев¹, Аделя Равильевна Умерова²

- ^{1,2} Астраханский государственный медицинский университет Федерации, Астрахань, Россия,
- ¹ kirilochev@gmail.com
- ² adelya_umerova@gmail.com

Аннотация. Целью исследования явилась оценка рисков развития нежелательных побочных реакций у пациентов 65 лет и старше при оказании психиатрической медицинской помощи. В ходе проведённого анализа были продемонстрированы возможности использования специфических инструментов по оценке рациональности фармакотерапии, разработанных для психиатрического профиля оказания медицинской помощи. С помощью инструментов «Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting» и «The GerontoNet ADR Risk Score» было выявлено, что риск развития неблагоприятных побочных реакций имеют более половины госпитализированных пожилых пациентов. В большинстве случаев он был сопряжён с двумя ведущими аспектами лекарственного лечения исследуемой группы: возраст и психофармакотерапия. Полученные результаты могут свидетельствовать о значимости внимательного контроля безопасности лекарственной терапии у пациентов 65 лет и старше и её оптимизации в случаях выявления высокого риска лекарственных осложнений.

Ключевые слова: метод глобальных триггеров, шкала GerontoNet, неблагоприятные лекарственные реакции, полипрагмазия.

Для цитирования: Кирилочев О.О., Умерова А.Р. Перспективы применения инструментов по борьбе с полипрагмазией у больных психиатрического профиля // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 4. С. 6—12.

PERSPECTIVES ON USING TOOLS TO CONTROL POLYPHARMACY IN PSYCHIATRIC PATIENTS

Oleg O. Kirilochev¹, Adelya R. Umerova²

- ^{1,2}Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- ¹ kirilochev@gmail.com
- ² adelya umerova@gmail.com

Abstract. The study aimed to evaluate the risk of developing adverse drug reactions in patients aged 65 years and older who received drug treatment for mental disorders. The analysis demonstrated the potential of specific tools for assessing drug therapy appropriateness in a mental health setting. An assessment using «Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting» and «The GerontoNet ADR Risk Score» showed that more than half of hospitalized elderly patients are at risk of adverse reactions. In the majority of cases, this risk was associated with two major factors characterizing drug therapy in the study group: age and psychopharmacotherapy. These results highlight the importance of careful control over drug therapy safety in patients aged 65 years and older and therapy optimization when a high risk of adverse drug events is identified.

Key words: global trigger tool, the GerontoNet ADR risk score, adverse drug reactions, polypharmacy

© О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова, 2021

For citation: Kirilochev O.O., Umerova A.R. Perspectives on using tools to control polypharmacy in psychiatric patients. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021: 2 (4): 6–12 (In Russ.).

Введение. Вопросы фармакотерапии в современной системе здравоохранения включают в себя не только всестороннюю оценку эффективности лекарственных препаратов, но и её безопасности. Назначение любого лекарственного средства может сопровождаться развитием неблагоприятных лекарственных реакций, риск возникновения которых увеличивается при применении нескольких препаратов. С данным аспектом связано понятие полипрагмазии, представляющей собой одновременное, как правило, необоснованное назначение большого количества лекарственных препаратов [5]. Основными факторами риска подобного назначения являются возраст пациента, сопутствующая патология, недостаточная преемственность между назначениями разных специалистов.

На существующее положение дел может влиять профиль оказания медицинской помощи. Некоторые заболевания требуют назначения комбинированной фармакотерапии, а сопутствующая патология и её лечение отягощают сложившуюся ситуацию.

Особое значение данный факт приобретает для пациентов психиатрического стационара. Вопервых, большинство лекарственных препаратов, применяемых при данном виде оказания медицинской помощи, имеют узкий терапевтический диапазон, а следовательно, обладают большим риском лекарственных осложнений [11]. Во-вторых, в психиатрии нередко применяются принципы аугментации фармакотерапии — добавление в лист назначения дополнительных лекарственных средств, усиливающих фармакологическое действие первого. Данное явление представляет собой как антипсихотическую полипрагмазию, так и поддерживающую антихолинергическую или бензодиазепиновую терапию, что не всегда оказывается рациональным [1, 4]. К тому же, по мнению некоторых исследователей, летальность у пациентов с психическими заболеваниями может иметь отношение именно к полипрагмазии [12].

Дополнительную сложность существующей проблеме лекарственной безопасности у пациентов с психическими заболеваниями придаёт пожилой возраст, являющийся самостоятельным фактором риска. Кроме указанной выше мультиморбидности, существенное влияние могут оказать и инволютивные изменения в фармакокинетике лекарственных препаратов, повышающих вероятность нежелательных побочных эффектов [7].

Изучение современных направлений в борьбе с нерациональным назначением лекарственных препаратов обнаруживает некоторое количество методологических подходов, позволяющих оптимизировать фармакотерапию у лиц с повышенным риском. В том числе часть этих инструментов использовалась у пациентов психиатрического профиля. Например, были получены некоторые данные при применении критериев Бирса [3] и критериев STOPP/START [2], однако следует заметить, что используемые средства являются универсальными, но не специфичными для психиатрической практики. В связи с этим перед нами встала задача поиска и возможностей применения инструментов по борьбе с полипрагмазией, специфичных для условий оказания психиатрической помощи. Применение такого подхода должно позволить не только комплексно оценить рациональность лекарственных назначений в уязвимой группе больных, но и учесть специфику оказания медицинской помощи.

Цель: оценить риски развития нежелательных побочных реакций у пациентов 65 лет и старше при оказании психиатрической медицинской помощи.

Материалы и методы исследования. Для проведения исследования ретроспективно была проанализирована медицинская документация 250 пациентов психиатрического стационара. Критерии включения были следующие: возраст 65 лет и старше, госпитализация в соматогериатрическое отделение, наличие полипрагмазии — назначение 5 и более лекарственных препаратов. Наиболее часто встречающимися нозологическими единицами были «Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью», «Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках», «Шизофрения», «Сосудистая деменция». Диагнозы, частота которых составила менее 2%, не указана.

Для достижения поставленной цели были применены 2 инструмента по борьбе с полипрагмазией, валидированных для больных психиатрического профиля: методика обнаружения триггеров неблагоприятных лекарственных явлений, сформированная Институтом Совершенствования Здравоохранения США «Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting» [9] и шкала The GerontoNet ADR Risk Score, адаптированная для применения в условиях психиатрических

учреждений [10]. Первая методология включает 30 триггеров, каждый из которых свидетельствует о вероятности возникновения неблагоприятного лекарственного явления. Второй предоставляет собой шкалу, состоящую из восьми индикаторов, каждому из которых соответствует определённый вес балла: «Синдром старческой астении» (1 балл), «Назначение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов» (1 балл), «Заболевания печени» (1 балл), «Количество назначенных лекарственных средств: менее 5» (0 баллов), «Количество назначенных лекарственных средств: от 5 до 7» (1 балл), «Количество назначенных лекарственных средств: 8 и более» (4 балла), «Неблагоприятная лекарственная реакция в анамнезе» (2 балла), «Почечная дисфункция» (1 балл). Фактор «Заболевания печени» оценивался с помощью шкалы Child-Turcotte-Pugh, фактор «Почечная дисфункция» фиксировался при снижении СКФ ниже 60 мл/мин, рассчитанной с помощью формулы СКD-ЕРІ. Переменная «Назначение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов» оценивалась методом сопоставления с ведущим ограничительного перечня назначений у пожилых пациентов Американской гериатрической ассоциации — критериями Бирса редакции 2019 г. — «Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста» [8]. Фактор, имеющий отношение к старческой астении, фиксировался благодаря опроснику «Возраст не помеха» [6].

Статистическая обработка осуществлялась следующим образом. Количественные показатели оценивались на предмет нормальности распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова-Лиллиефорса. Далее для количественных данных, распределение которых оказалось отличным от нормального, применялся U-критерий Манна-Уитни. Статистический анализ осуществлялся с помощью программы AnalystSoft Inc., StatPlus:mac, Версия 7.3.1.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование явилось ретроспективным анализом 250 медицинских карт стационарных пациентов психиатрического профиля с осуществлением поиска рисков развития неблагоприятных лекарственных реакций. Средний возраст пациентов составил $75,14\pm6,88$ лет, среднее количество назначенных препаратов $-8,07\pm2,30$.

В первую очередь медицинская документация стационарных пациентов была проанализирована на предмет обнаружения триггера неблагоприятного лекарственного явления с использованием инструмента «Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting». Факт наличия в медицинских картах любого из триггеров был обнаружен у 145 (58%) пациентов, общее количество триггеров — 204. Частота встречаемости зафиксированных триггеров неблагоприятных лекарственных явлений продемонстрирована в таблице 1.

Таблица 1 Частота встречаемости триггеров неблагоприятных лекарственных явлений у пациентов старше 65 дет с психическими заболеваниями

Триггер	Количество пациентов: n	Процент: %	
Антихолинергические лекарственные средства	59	23,6%	
Потенциально не рекомендуемые комбинации лекарственных средств (одновременное назначение двух антипсихотиков или двух антидепрессантов)	30	12,0%	
H_1 -гистаминоблокаторы	6	2,4%	
Уровень глюкозы менее 50 мл/дл	4	1,6%	
Сыпь	4	1,6%	
Уровень лейкоцитов менее 3000×10^6 /мкл	2	0,8%	
Противорвотные средства	1	0,4%	
Неожиданная отмена лекарственного средства	1	0,4%	
Внезапное уменьшение дозы лекарственного средства	1	0,4%	
Трансфер больного в условия более высокого уровня оказания медицинской помощи	1	0,4%	

Далее в нашем исследовании были проанализированы следующие переменные: соотношение зафиксированных триггеров к числу неблагоприятных лекарственных явлений и к числу нежелательных побочных реакций. Полученные данные представлены в таблице 2.

Соотношение встречаемости триггеров к неблагоприятным лекарственным явлениям и нежелательным побочным реакциям

Триггер	Количество триггеров: n	Количество НЛЯ: n	Количество НПР: n
Антихолинергические лекарственные средства	59	4	4
Потенциально не рекомендуемые комбинации	30	0	0
лекарственных средств (одновременное назна-			
чение двух антипсихотиков или двух антиде-			
прессантов)			
Н ₁ -гистаминоблокаторы	6	6	0
Уровень глюкозы менее 50 мл/дл	4	4	1
Сыпь	4	4	0
Уровень лейкоцитов менее 3000 × 10 ⁶ /мкл	2	2	2
Противорвотные средства	1	1	0
Неожиданная отмена лекарственного средства	1	1	1
Внезапное уменьшение дозы лекарственного	1	0	0
средства			
Трансфер больного в условия более высокого	1	1	1
уровня оказания медицинской помощи			

Примечания: n — количество пациентов, % — процент, НЛЯ — неблагоприятное лекарственное явление, HПР — нежелательная побочная реакция.

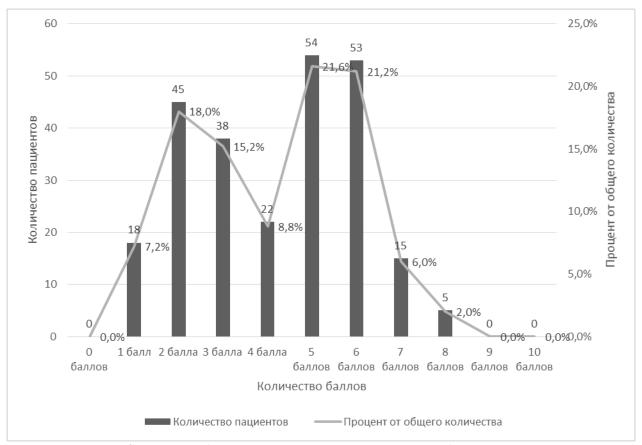
Неотъемлемым разделом применения инструмента триггеров неблагоприятных лекарственных явлений, специализированных для психиатрических учреждений, является расчёт трёх основных по-казателей: процента пациентов с неблагоприятным явлением, процента пациентов с нежелательной побочной реакцией и глобального положительного предиктивного значения, отражающего связь триггера с неблагоприятным явлением. Первый показатель оказался равным 9,2%, второй – 3,6%. Положительное предиктивное значение для всей совокупности триггеров составило 4,41%.

На втором этапе исследования нами были оценены риски развития неблагоприятных побочных реакций с помощью шкалы The GerontoNet ADR Risk Score, адаптированной для применения у пациентов психиатрического профиля. В первую очередь была произведена оценка частоты встречаемости факторов, включённых в предлагаемый инструмент. Так, наиболее высокая частота была зафиксирована для фактора «Синдром старческой астении», встретившийся у 65,6% пациентов старше 65 лет. У 54,0% больных были назначены 8 и более лекарственных средств, тогда как 5-7 лекарственных препаратов 46,0% пациентов. Почечная дисфункция наблюдалась у 36,4% больных, применение потенциально не рекомендованных препаратов у 30,4%, заболевания печени у 10,8%. Наконец, нежелательные побочные реакции в анамнезе были выявлены у 5,6% пожилых лиц.

На рисунке представлено распределение суммарного балла по адаптированной шкале The GerontoNet ADR Risk Score.

Также, ввиду распределения суммарного балла, отличного от нормального, нами была рассчитана его медиана, составившая 5,00 [2,25; 6,00]. По мнению разработчиков используемой нами шкалы пороговое значение лежит в пределах от 4 до 5 баллов.

Проведение фармакоэпидемиологического анализа на предмет поиска триггеров неблагоприятных лекарственных явлений у пожилых пациентов психиатрического стационара показало, что у более половины больных были обнаружены исследуемые индикаторы. Столь высокая частота потребовала от нас тщательного изучения структуры зафиксированных триггеров. Так, наиболее часто встречаемым оказался триггер, связанный с назначением антихолинергических лекарственных средств. Подобная распространённость связана с практикой назначения центральных холиноблокаторов у пациентов с целью борьбы с экстрапирамидными нарушениями, возникающими на фоне применения антипсихотических средств. Однако, и инструкции по медицинскому применению, и клинические рекомендации предупреждают о рисках подобной терапии у пациентов пожилого возраста и не рекомендуют профилактическое назначение. Именно последний аспект лёг в основу высокой частоты назначения тригексифенидила у исследуемых пациентов.



Puc. Суммарный балл риска развития нежелательных побочных реакций в соответствии со шкалой The GerontoNet ADR Risk Score, адаптированной для применения в условиях психиатрических учреждений

У 12% больных были назначены комбинации двух антипсихотиков. Хотя явление «антипсихотической полипрагмазии» остаётся вопросом дискутабельным, а применение комбинации нейролептиков зачастую диктуется клинической необходимостью, подобная тактика должна осуществляться под строгим мониторированием состояния пациента старше 65 лет.

Встретившиеся менее, чем у 3% пациентов другие триггеры в большинстве случаев связаны с лечением сопутствующей соматической патологии. Тем не менее, некоторые из них были сопряжены с развитием нежелательной побочной реакции, что подтвердил следующий этап проведённого исследования.

Так, изучение медицинской документации позволило выявить, что в 23 случаях триггер ассоциировался с неблагоприятным лекарственным явлением. Однако, это понятие не предусматривает найденной причинно-следственной связи между приёмом лекарственного средства и побочной реакцией. Поэтому наиболее точным является показатель ассоциации с нежелательной побочной реакцией — у 9 пациентов была обнаружена связь между её развитием и обнаруженным тригтером. И хотя положительное предиктивное значение оказалось низким (4,41%), используемая методика позволила обнаружить нежелательные побочные реакции, не зафиксированные методом спонтанных сообщений.

Применение адаптированной к психиатрическим условиям оказания медицинской помощи шкалы The GerontoNet ADR Risk Score показало, что чуть более половины лиц старше 65 лет имели риск развития нежелательных побочных реакций. На такую частоту оказала влияние прежде всего распространённость синдрома старческой астении, полипрагмазия, почечная дисфункция и применение потенциально не рекомендованных лекарственных средств. Если первые три фактора имеют непосредственное отношение к возрасту больных и имеющейся коморбидности, то четвёртый связан с назначениями, обычно не рекомендуемыми у лиц старше 65 лет. Среди них были зафиксированы уже упомянутые выше назначения тригексифенидила, имеющего риск антихолинергических побочных эффектов, глибенкламида с вероятностью развития тяжёлой гипогликемии, дигоксина в качестве стартовой терапии хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, а также нифедипина и нестероидных противовоспалительных средств без антисекреторной поддержки. Таким

образом, можно говорить о том, что более 50% пожилых пациентов 65 лет и старше, получающих стационарную психиатрическую помощь, имеют риск лекарственных осложнений.

Заключение. Проведённый анализ продемонстрировал возможности использования специфических инструментов по оценке рациональности фармакотерапии, разработанных для психиатрического профиля оказания медицинской помощи. И методология «Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting», и шкала The GerontoNet ADR Risk Score показали, что риск развития неблагоприятных побочных реакций имеют более половины госпитализированных пожилых пациентов. Причём этот риск в большинстве случаев сопряжён с двумя ведущими аспектами лекарственного лечения исследуемой группы: возраст и психофармакотерапия. Полученные результаты могут свидетельствовать о значимости внимательного контроля безопасности лекарственной терапии у пациентов 65 лет и старше и её оптимизации в случаях выявления высокого риска лекарственных осложнений.

Список источников

- 1. Сычёв Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. ЦОП «Профессия». 2018. 272 с.
- 2. Hiemke Bergemann C. N., Clement H., Conca A., Deckert J., Domschke K. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 // Pharmacopsychiatry. 2018. Vol. 51, no. 01/02. P. 9–62. doi: 10.1055/s-0043-116492.
- 3. Кирилочев О.О., Умерова А.Р. Антихолинергическая активность лекарственных средств и возможности её контроля в условиях психиатрического стационара // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2021. №3. С. 58–64.
- 4. Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В. Антипсихотическая полипрагмазия: за и против // Современная терапия психических расстройств. 2016. №1. С. 11–16.
- 5. Windfuhr K., Turnbull P., While D., Swinson N., Mehta H., Hadfield K. The incidence and associated risk factors for sudden unexplained death in psychiatric in-patients in England and Wales // Journal of Psychopharmacology. 2011. Vol. 25, №11. P. 1533–1542. doi: 10.1177/0269881110379288.
- 6. Ушкалова Е.А. Полипрагмазия в гериатрии // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2018. Т. 95, №2. С. 120–130.
- 7. Кирилочев О.О. Оценка фармакотерапии у пожилых пациентов психиатрического профиля с учетом критериев Бирса // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33, №4. С. 325–330. doi: 10.34922/AE.2020.33.2.015.
- 8. Кирилочев О.О., Умерова А.Р., Дорфман И.П., Батаева С.Е. Некоторые аспекты безопасности фармакотерапии пожилых пациентов с психическими заболеваниями // Клиническая фармакология и терапия. 2020. Т. 29, №1. С. 80–84. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-80-84.
- 9. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement. www.IHI.org. URL: http://www.IHI.org.
- 10. Hefner G. Application of the GerontoNet ADR Risk Score in a Psychiatric Setting / G. Hefner, M. Hahn, S.C. Roll, A. Klimke, C. Hiemke // International Journal of Clinical Medicine Research. 2018. Vol. 5, no. 1. P. 7–14.
- 11. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults // J Am Geriatr Soc. 2019. Vol. 67, no. 4. P. 674–694. doi: 10.1111/jgs.15767.
- 12. Ткачёва О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э. А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е. А., Переверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Российский журнал гериатрической медицины. 2020. №1. С. 11–46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.

References

- 1. Sychev D.A. Polypharmacy in a clinical practice: problem and solutions. Saint-Petersburg, TsOP «Professi-ya», 2018: 272. (In Russ.).
- 2. Hiemke C., Bergemann N., Clement H., Conca A., Deckert J., Domschke K. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry, 2018; 51(01/02): 9–62. doi: 10.1055/s-0043-116492.
- 3. Kirilochev O.O., Umerova A.R. Anticholinergic activity of drugs and its potential control in a psychiatric inpatient setting. Meditsina. Sotsiologiva. Filosofiya = Medicine. Sociology. Philosophy, 2021; (3): 58–64. (In Russ.).
- 4. Petrova N.N., Dorofeikova M.V. Antipsychotic polypharmacy: pros and cons. Sovremennaja terapija psihicheskih rasstrojstv = Current Therapy of Mental Disorders. 2016; (1): 11–16. (In Russ.).
- 5. Windfuhr K., Turnbull P., While D., Swinson N., Mehta H., Hadfield K., et al. The incidence and associated risk factors for sudden unexplained death in psychiatric in-patients in England and Wales. Journal of Psychopharmacology, 2011; 25 (11): 1533–1542. doi: 10.1177/0269881110379288.

- 6. Ushkalova E.A. Polypharmacy in geriatrics. Voprosy organizacii i informatizacii zdravoohranenija = Issues of organization and information health. 2018; 95 (2): 120–130. (In Russ.).
- 7. Kirilochev O.O. Assessment of drug therapy in psychiatric elderly patients based on the AGS Beers criteria. Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology. 2020; 33 (4): 325–330. doi: 10.34922/AE.2020.33.2.015. (In Russ.).
- 8. Kirilochev O.O., Umerova A.R., Dorfman I.P., Bataeva S.E. Safety of pharmacotherapy in the elderly patients with psychiatric diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy. 2020; 29, (1): 80–84. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-80-84. (In Russ.).
- 9. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement. URL: http://www.IHI.org.
- 10. Hefner G., Hahn M., Roll S.C., Klimke A., Hiemke C. Application of the GerontoNet ADR Risk Score in a Psychiatric Setting. International Journal of Clinical Medicine Research. 2018; 5(1): 7–14.
- 11. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019; 67 (4): 674–694. doi: 10.1111/jgs.15767.
- 12. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyev N.M. Clinical guidelines frailty. Rossijskij zhurnal geriatricheskoj mediciny = Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020; (1): 11–46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. (In Russ.).

Информация об авторах

- **О.О. Кирилочев,** кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- **А.Р. Умерова,** доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Information about the authors

- O. O. Kirilochev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- **A. R. Umerova,** Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia*

*

^{*} Статья поступила в редакцию 22.10.2021; принято к публикации 11.11.2021. The article was received 22.10.2021; accepted for publication 11.11.2021.

Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 4. С. 13–18. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021. Vol. 2, no. 4. P. 13–18.

> 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)

УДК 615.32

doi: 10.17021/2021.2.4.13.18

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЯ МЕДИ (II) С АНИЛИНОВЫМИ ЛИГАНДАМИ

Екатерина Владиславовна Неборак¹, Наталья Александровна Шевкун², Сергей Павлович Сяткин³, Мария Вячеславовна Плосконос⁴, Абдулла Хиляль⁵, Сергей Владимирович Кутяков⁶, Роман Иванович Сокуев7

1, 2, 3, 5, 7 Российский университет дружбы народов

Анномация. Были синтезированы медные комплексы с производными анилина и проведен сравнительный анализ антипродиферативных свойств исходных лигандов и их комплексов в отношении трех опухолевых линий - MEL7, MCF-7 и PC3. Выявлена тенденция к появлению и усилению антипролиферативных свойств соединений после комплексообразования. Наиболее активный комплекс содержал о-F-замещенный лиганд, вызывающий активацию катаболизма полиаминов на модели регенерирующей ткани, что показывает потенциальную возможность такой активации и в опухолевых клетках. Данное соединение рекомендовано для дальнейший исследований.

Ключевые слова: Комплексные соединения меди, производные анилина, антипролиферативная активность, скрининг, линии опухолевых клеток

Для цитирования: Неборак Е.А., Шевкүн Н.А., Сяткин С.П., Плосконос М.В., Хиляль А., Кутяков С.В., Сокуев Р.И. Исследование антипролиферативной активности комплексных соединения меди (II) с анилиновыми лигандами // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 4. C. 13–18.

STUDY OF THE ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF COPPER (II) COMPLEX **COMPOUNDS WITH ANILINE LIGANDS**

Ekaterina V. Neborak¹, Natal'ya A. Shevkun², Sergey P. Syatkin³, Mariya V. Ploskonos⁴, Abdulla Khilyal'⁵, Sergey V. Kutyakov⁶, Roman I. Sokuev⁷
1,2,3,5,7 RUDN University

© Неборак Е.А., Шевкун Н.А., Сяткин С.П., Плосконос М.В., Хиляль А., Кутяков С.В., Сокуев Р.И. 2021

⁴ Астраханский государственный медицинский университет

⁵ Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича

⁶ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова

¹neborak ev@rudn.university, katevladis@mail.ru

²nataliashevkun@gmail.com

³syata cp@ rudn.university

⁴ploskonoz@mail.ru

⁵khilyal-a@rudn.ru

⁶seregiks-2108@mail.ru

⁷ice-rock@nioch.nsc.ru

⁴ Astrakhan State Medical University

⁵ Institute of Biomedical Chemistry

⁶ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry

Abstract. Copper complexes with aniline derivatives were synthesized and a comparative analysis of the anti-proliferative properties of the parent ligands and their complexes was carried out in relation to three tumor lines - MEL7, MCF-7, and PC3. A tendency towards the appearance and enhancement of the antiproliferative properties of compounds after complexation was revealed. The most active complex contained an o-F-substituted ligand, which causes activation of polyamine catabolism in a model of regenerating tissue, which shows the potential for such activation in tumor cells as well. This compound is recommended for further research.

Key words: Complex copper compounds, aniline derivatives, antiproliferative activity, screening, tumor cell lines

For citation: Neborak E.V., Shevkun N.A., Syatkin S.P., Ploskonos M.V., Khilyal' A., Kutyakov S.V., Sokuev R.I. Study of the antiproliferative activity of copper (II) complex compounds with aniline ligands // Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021: 2 (4): 13–18 (In Russ.).

Введение. Развитие науки и медицины произвело за последние годы большой прорыв в области разработки противоопухолевых препаратов, позволяющий купировать рост как солидных, так и системных опухолей [1, 2]. Тем не менее серьезные побочные эффекты и рефрактерность многих видов опухолей [3] делает поиск новых таргетных агентов с противоопухолевой активностью актуальным. Одной из перспективных мишеней в этом отношении является обмен полиаминов – низкомолекулярных поликатионов, играющих важную роль в клеточной пролиферации и росте, а потому являющихся эссенциальными для опухолевой прогрессии [4]. В частности, было показано, что одной из характеристик опухолевых тканей является снижение интенсивности катаболизма полиаминов [4], в связи с чем его активация, сопровождающаяся образованием цитотоксичных продуктов, может запускать апоптоз опухолевых клеток [5, 6]. Поиск противоопухолевых препаратов ведется также среди комплексов меди [7]. Идея совместить эти две характеристики в одном компоненте – влияние на обмен полиаминов и комплексообразование выглядит в данном контексте перспективной. Ранее мы сообщали об обнаружении способности некоторых анилиновых производных активировать катаболизм полиаминов [8]. Продолжая исследования их биологических свойств, мы синтезировали медные комплексы с указанными соединениями и провели пилотное сравнительное тестирование антипролиферативной активности исходных соединений и полученных комплексов на опухолевых линиях клеток меланомы человека MEL-7, эстрогензависимого рака молочной железы человека MCF-7 и рака простаты РС3, о результатах которого сообщается в настоящей статье.

Материалы и методы исследования.

Тестируемые соединения

Все протестированные соединения – производные анилина (группа A, табл. 1) были синтезированы по ранее описанному методу [8]. Синтез их медных комплексов (группа B) осуществляли путем растворения точной навески лиганда в минимальном количестве 96%-ного этанола при нагревании и добавления горячего этанольного раствора эквимолярного количества хлорида меди. После полного выпаривания, охлаждения и кристаллизации получали кристаллический порошок, который высушивали над кристаллическим гидроксидом калия.

Таблица 1

Группа А:	анилиновые	производные
	Hannariya	

Шифр	Название соединения				
A1	3-анилино-1-фенил-пропанон-1				
A2	1-фенил-3-(4-толуидино)-пропанон-1				
A3	3-(4-хлоранилино)-1-фенилпропанон-1				
A4	3-(4-броманилино)-1-фенилпропанон-1				
A5	3-(4-йоданилино)-1-фенилпропанон-1				

¹neborak ev@rudn.university, katevladis@mail.ru

²nataliashevkun@gmail.com

³syata cp@ rudn.university

⁴ploskonoz@mail.ru

⁵khilyal-a@rudn.ru

⁶seregiks-2108@mail.ru

⁷ice-rock@nioch.nsc.ru

A6	3-(2-фторанилино)-1-фенилпропанон-1
A7	3-(3-трифторметиланилино)-1-фенилпропанон-1
A8	3-(3-хлоранилино)-1-фенилпропанон-1
A9	3-(3-нитроанилино)-1-фенилпропанон-1
A10	3-(2-хлоранилино)-1-фенилпропанон-1-гидразон
A11	3-(4-этиланилино)-1-фенилпропанон-1

Культуры клеток

Клетки меланомы человека линии MEL-7, клетки эстрогензависимого рака молочной железы человека линии MCF-7 и клетки рака простаты PC3 были закуплены в Американской коллекции типовых культур (ATCC) и культивировались в CO₂-инкубаторе на среде Игла, модифицированной Дульбекко (DMEM), обогащенной 10% бычьей эмбриональной сыворотки (FCS, Fetal Calf Serum). В среду также были добавлены 2 мМ L-глутамина и антибиотики (100 ед/мл пенициллина, 0,1 мг/мл стрептомицина).

Оценка цитотоксичности

Опухолевые клетки рассевали в 96-луночные планшеты по 4 - 6 тыс. клеток на лунку. Тестируемые вещества добавляли через 24 чеса инкубации. Через 72 часа проводили модифицированный МТТ-тест с использованием красителя резазурина вместо 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид. Метаболически активные клетки превращают его во флуоресцирующий резоруфин ($\lambda_{\rm Ex}$ =535, $\lambda_{\rm Em}$ =585 нм). Препаратом сравнения был Доксорубицин.

Результаты исследования.

Тестирование соединений группы А

Антипролиферативные свойства данной группы соединений выражены достаточно слабо (Табл. 2). В частности, лишь небольшое ингибирование пролиферации клеток меланомы MEL-7 вызывали соединения A1 (без заместителей, 22% погибших клеток) и A9 (m-NO₂, 28% погибших клеток). Рост культуры MCF-7 замедлился на 25% под действием соединения A10 (o-Cl и гидразоновый фрагмент) на 15% в присутствии A6 (o-F). Четыре вещества A1, A6, A9 и A10, тормозили пролиферацию линии PC-3 на уровне 27-40%.

Таблица 2 Влияние производных анилина (группа А) в концентрации 2·10⁻⁴М на пролиферацию клеток опухолей человека MEL-7, MCF-7 и PC3 после 72 часов инкубации

	MEL-7		MEL-7		MCF	`-7	PC-3	3
Шифр		Число клеток, в %						
вещества	живых	% живых погибших		живых	% погибших			
К	100,00±5,45	-	100,00±5,83	-	100,00±5,67	-		
A1	78,64±5,15	22*	87,22±7,50	13	67,76±7,46	33*		
A2	121,20±10,3	-	104,44±8,06	-	97,61±8,06	3		
A3	94,40±9,09	6	89,44±5,00	11	96,42±4,78	4		
A4	112,12±7,88	-	97,22±9,17	3	101,49±10,45	-		
A5	98,64±6,67	-	106,94±10,83	-	110,45±11,34	-		
A6	87,42±9,7	12	85,56±6,39	15*	69,85±9,55	31*		
A7	95,00±6,36	5	95,45±5,28	5	105,37±6,27	-		
A8	96,52±15,45	4	103,61±10,56	-	98,51±10,45	2		
A9	71,97±5,15	28*	85,56±8,89	15	76,72±8,96	24*		
A10	89,85±5,45	20	75,27±6,11	25*	60,60±5,97	40*		
A11	105,00±6,06	-	109,72±8,06	-	104,48±7,76	-		

Примечания: Результаты представлены в виде среднего $M\pm m$ в % от общего числа клеток для трех параллельных экспериментов; *) отличия от контроля статистически достоверны (p < 0.05).

Тестирование соединений группы В

Большинство соединений группы В оказывали более или менее выраженное ингибирующее действие на опухолевые клетки (Табл. 3). Полное отсутствие антипролиферативной активности было выявлено только у соединений В1 (незамещенный лиганд), В3 (лиганд p-Cl), В9 (лиганд m-NO₂) и В11 (лиганд p-C₂H₅). Четыре соединения В2, В6, В8 и В10 значимо подавляли пролиферацию клеток

МЕL-7 и PC-3 в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ М в отношение одной или двух опухолевых линий. Наибольшую цитотоксическую активность показали соединения B6 (лиганд o-F), B8 (лиганд m-Cl) и B10 (лиганд o-Cl с гидразиновым фрагментом): первое затормозило рост MEL-7 на 67%, а два других на 55%. Наибольшее ингибирование роста PC-3 было вызвано соединениями B2 (лиганд p-CH₃) и B6 (лиганд o-F) и B8 (лиганд m-Cl) — на 51%, 81% и 64% соответственно. На клетках эстрогензависимого рака молочной железы MCF-7 значимой цитотоксичности (> 50%) не выявлено.

Таблица 3 Влияние медных комплексов производных анилина в концентрации 2·10⁻⁴М на пролиферацию клеток опухолей человека MEL-7, MCF-7 и PC3 после 72 часов инкубации

Шифр	MEL-7 MCF-7		MEL-7		PC-3	3
вещества		Число клеток				
	живых	% погибших	живых	% погибших	живых	% погибших
К	100,00±5,45	-	100,00±5,82	-	100,00±5,74	-
B1	92,90±6,06	7	85,89±6,07	24*	85,93±7,81	14
B2	52,04±5,45	48*	69,45±8,91	30*	48,74±6,06	51**
В3	90,61±5,15	9	92,10±7,54	8	92,05±8,78	8
B5	87,83±6,36	12*	83,12±8,10	17*	83,23±6,32	17*
В6	42,82±6,67	67**	64,44±5,28	35*	19,86±9,64	81**
В7	$70,11\pm 9,63$	30*	72,74±6,42	27*	57,64±4,73	42*
B8	45,34±11,29	55**	75,82±9,77	24*	35,43±8,21	64**
В9	77,58±10,41	22*	89,89±10,81	10	71,65±7,50	18*
B10	45,32±4,72	55**	51,71±5,09	48*	51,70±10,44	48*
B11	87,27±7,50	12	91,67±10,54	8	86,82±10,43	13

Примечания: Результаты представлены в виде среднего $M\pm m$ в % от общего числа клеток для трех параллельных экспериментов; *) отличия от контроля статистически достоверны ((p < 0.05); **)значимая цитотоксичность (>50% в пороговой концентрации).

Выводы. Комплексообразование с ионами меди повышает анипролиферативное действие анилиновых производных в отношении опухолевых клеток. Частные различия действия комплексов могут быть связаны со строением лигандов, которое может как вносить вклад в цитотоксический эффект комплекса, так и влиять на его устойчивость и проникновение внутрь клеток. Наиболее выраженные антипролиферативные свойства были продемонстрированы на данных клеточных моделях для медного комплекса В6 с о-F-замещенным лигандом. Данная находка согласуется с общей тенденцией частого использования именно атома фтора в конструировании различных препаратов [10], что может быть связано с довольно малым радиусом этого атома при сильно выраженных электроноакцепторных свойствах и смещении к нему электронной плотности ароматического кольца, а значит высокой плотности частичного отрицательного заряда. Интересно также отметить, что именно этот лиганд А6 был одним из наиболее мощных активаторов окислительного дезаминирования полиаминов в наших более ранних исследованиях [8, 9], что указывает на потенциальную возможность такой активации и внутри опухолевых клеток с последующим запуском клеточной гибели. Данное соединение можно, таким образом, рекомендовать для дальнейших исследований, которые должны прояснить механизм антипролиферативной активности и его связь с активацией катаболизма полиаминов.

Список источников

- 1. Anwanwan D., Singh S.K., Singh S., Saikam V., Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2020 Jan; 1873(1): 188314. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.188314. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31682895; PMCID: PMC6981221.
- 2. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019 Nov; 94(11): 1266-1287. doi: 10.1002/ajh.25595. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31364186.
- 3. Davis L. E., Shalin S. C., Tackett A. J. Current state of melanoma diagnosis and treatment. Cancer Biol Ther. 2019; 20(11): 1366-1379. doi: 10.1080/15384047.2019.1640032. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31366280; PMCID: PMC6804807
- 4. Casero R.A. Jr, Murray Stewart T., Pegg A.E. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities. Nat Rev Cancer. 2018; 18(11): 681–695. doi: 10.1038/s41568-018-0050-3. PMID: 30181570; PMCID: PMC6487480.

- 5. Arisan E.D., Obakan P., Coker-Gurkan A., Calcabrini A., Agostinelli E., Unsal N.P. CDK inhibitors induce mitochondria-mediated apoptosis through the activation of polyamine catabolic pathway in LNCaP, DU145 and PC3 prostate cancer cells. Curr Pharm Des. 2014; 20(2): 180–8. doi: 10.2174/13816128113199990029. PMID: 23701543.
- 6. Ploskonos M.V., Syatkin S.P., Neborak E.V., Hilal A., Sungrapova K.Y., Sokuyev R.I., Blagonravov M.L., Korshunova A.Y., Terentyev A.A. Polyamine Analogues of Propanediamine Series Inhibit Prostate Tumor Cell Growth and Activate the Polyamine Catabolic Pathway. Anticancer Res. 2020 Mar; 40(3): 1437–1441. doi: 10.21873/anticanres.14085. PMID: 32132040.
- 7. Denoyer D., Clatworthy S.A.S, Cater M.A. Copper Complexes in Cancer Therapy. Met Ions Life Sci. 2018 Feb 5; 18: /books/9783110470734/9783110470734-022/9783110470734-022.xml. doi: 10.1515/9783110470734-022. PMID: 29394035.
- 8. Syatkin S.P., Kirichuk A.A., Soldatenkov A.T., Kutyakov S.V., Neborak E.V., Shevkun N.A., Kuznetsova O.M., Skorik A.S., Terent'ev A.A. Screening of Some Dioxaboreninopyridine and Aniline Derivatives for Carcinogenic Properties Using a Model Cell-Free System of Regenerating Rat Liver. Bull Exp Biol Med. 2017 Apr; 162(6): 801–807. doi: 10.1007/s10517-017-3717-y. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28429226.
- 9. Wang B.C., Wang L.J., Jiang B., Wang S.Y., Wu N., Li X.Q., Shi D.Y. Application of Fluorine in Drug Design During 2010-2015 Years: A Mini-Review. Mini Rev Med Chem. 2017; 17(8): 683–692. doi: 10.2174/1389557515666151016124957. PMID: 26471967.
- 10. Syatkin S.P., Neborak E.V., Khlebnikov A.I., Komarova M.V., Shevkun N.A., Kravtsov E.G., Blagonravov M.L., Agostinelli E. The investigation of structure-activity relationship of polyamine-targeted synthetic compounds from different chemical groups. Amino Acids. 2020 Feb; 52(2): 199–211. doi: 10.1007/s00726-019-02778-3. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31520286.

References

- 1. Anwanwan D., Singh S.K., Singh S., Saikam V., Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2020 Jan; 1873(1): 188314. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.188314. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31682895; PMCID: PMC6981221.
- 2. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019 Nov; 94(11): 1266-1287. doi: 10.1002/ajh.25595. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31364186.
- 3. Davis L. E., Shalin S. C., Tackett A. J. Current state of melanoma diagnosis and treatment. Cancer Biol Ther. 2019; 20(11): 1366-1379. doi: 10.1080/15384047.2019.1640032. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31366280; PMCID: PMC6804807
- 4. Casero R.A. Jr, Murray Stewart T., Pegg A.E. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities. Nat Rev Cancer. 2018; 18(11): 681–695. doi: 10.1038/s41568-018-0050-3. PMID: 30181570; PMCID: PMC6487480.
- 5. Arisan E.D., Obakan P., Coker-Gurkan A., Calcabrini A., Agostinelli E., Unsal N.P. CDK inhibitors induce mitochondria-mediated apoptosis through the activation of polyamine catabolic pathway in LNCaP, DU145 and PC3 prostate cancer cells. Curr Pharm Des. 2014; 20(2): 180–8. doi: 10.2174/13816128113199990029. PMID: 23701543.
- 6. Ploskonos M.V., Syatkin S.P., Neborak E.V., Hilal A., Sungrapova K.Y., Sokuyev R.I., Blagonravov M.L., Korshunova A.Y., Terentyev A.A. Polyamine Analogues of Propanediamine Series Inhibit Prostate Tumor Cell Growth and Activate the Polyamine Catabolic Pathway. Anticancer Res. 2020 Mar; 40(3): 1437–1441. doi: 10.21873/anticanres.14085. PMID: 32132040.
- 7. Denoyer D., Clatworthy S.A.S, Cater M.A. Copper Complexes in Cancer Therapy. Met Ions Life Sci. 2018 Feb 5; 18: /books/9783110470734/9783110470734-022/9783110470734-022.xml. doi: 10.1515/9783110470734-022. PMID: 29394035.
- 8. Syatkin S.P., Kirichuk A.A., Soldatenkov A.T., Kutyakov S.V., Neborak E.V., Shevkun N.A., Kuznetsova O.M., Skorik A.S., Terent'ev A.A. Screening of Some Dioxaboreninopyridine and Aniline Derivatives for Carcinogenic Properties Using a Model Cell-Free System of Regenerating Rat Liver. Bull Exp Biol Med. 2017 Apr; 162(6): 801–807. doi: 10.1007/s10517-017-3717-y. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28429226.
- 9. Wang B.C., Wang L.J., Jiang B., Wang S.Y., Wu N., Li X.Q., Shi D.Y. Application of Fluorine in Drug Design During 2010-2015 Years: A Mini-Review. Mini Rev Med Chem. 2017; 17(8): 683–692. doi: 10.2174/1389557515666151016124957. PMID: 26471967.
- 10. Syatkin S.P., Neborak E.V., Khlebnikov A.I., Komarova M.V., Shevkun N.A., Kravtsov E.G., Blagonravov M.L., Agostinelli E. The investigation of structure-activity relationship of polyamine-targeted synthetic compounds from different chemical groups. Amino Acids. 2020 Feb; 52(2): 199–211. doi: 10.1007/s00726-019-02778-3. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31520286.

Информация об авторах

- **Е.В. Неборак,** кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.
- **Н.А. Шевкун,** кандидат биологических наук, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.
- С.П. Сяткин, доктор биологических наук, профессор, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.
- **М.В. Плосконос,** доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия
- **А. Хиляль,** младший научный сотрудник, Российский университет дружбы народов, Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва, Россия.
- С.В. Кутяков, инженер, лаборатория молекулярной тераностики, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва, Россия.
- Р. И. Сокуев, аспирант, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Information about the authors

Ekaterina V. Neborak, Cand. Sci (Biol.), Associate professor of Department, RUDN University, Moscow, Russia.

Natal'ya A. Shevkun, Cand. Sci (Biol.), RUDN University, Moscow, Russia.

Sergey P. Syatkin, Dr. Sci (Biol.), Professor of Department, RUDN University, Moscow, Russia.

Mariya V. Ploskonos, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of the Chemistry Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

Abdulla Khilyal', junior researcher, Institute of Biomedical Chemistry, RUDN University, Moscow, Russia. **Sergey V. Kutyakov**, engineer, laboratory of molecular theranostics, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia.

Roman I. Sokuev, post graduate student, RUDN University, Moscow, Russia.*

18

^{*} Статья поступила в редакцию 02.12.2021; принято к публикации 10.12.2021. The article was received 02.12.2021; accepted for publication 10.12.2021.

Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 4. С. 19–23. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021. Vol. 2, no. 4. P. 19–23.

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)

УДК 615.322

doi: 10.17021/2021.2.4.19.23

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ В СЫ-PLE SALVIA STEPPOSA SCHOST

Татьяна Сергеевна Полухина¹, Наталья Алексеевна Сальникова², Карина Шамилевна Алахвердиева³

1, 2, 3 Астраханский государственный медицинский университет

¹polukhina ts@mail.ru

²natalya-salnikova-81@mail.ru

³karina-alakhverdieva@mail.ru

Анномация. В статье представлены результаты качественного и количественного содержания тритерпеновых сапонинов в сырье Salvia Stepposa Schost. Для идентификации тритерпеновых соединений в сырье использовали водно-спиртовое и водное извлечения, в которых определяли их наличие с помощью общепринятых качественных реакций, а также установили их отношение к тритерпеновой природе. Количественное определение сапонинов в сырье определяли измерением оптической плотности полученных комплексов при реакции с концентрированной серной кислотой. Содержание тритерпеновых сапонинов в изучаемом сырье составило: в листьях -1,96%, в цветках -1,90% и в траве -2,02%.

Ключевые слова: Salvia Stepposa Schost., тритерпеновые сапонины, реакции идентификации, количественное определение, спектрофотометрия.

Для цитирования: Полухина Т.С., Сальникова Н.А., Алахвердиева К.Ш Количественное содержание тритерпеновых сапонинов в сырье Salvia Stepposa Schost // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 4. С. 19–23.

QUANTITATIVE CONTENT OF TRITERPENE SAPONINS IN RAW MATERIALS OF SALVIA STEPPOSA SCHOST

Tat'yna S. Polukhina¹, Natalya A. Sal'nikova², K.Sh. Alakhverdieva³

1, 2, 3 Astrakhan State Medical University

¹polukhina ts@mail.ru

²natalya-salnikova-81@mail.ru

³karina-alakhverdieva@mail.ru

Abstract. The article presents the results of qualitative and quantitative content of triterpene saponins in *Salvia Stepposa Schost*. raw materials. To identify triterpene compounds in raw materials, water-alcohol and aqueous extracts were used, in which their presence was determined using generally accepted qualitative reactions, and their relationship to the triterpene nature was also established. Quantitative determination of saponins in raw materials was determined by measuring the optical density of the obtained complexes in reaction with concentrated sulfuric acid. The content of triterpene saponins in the studied raw materials was: in leaves -1.96%, in flowers -1.90% and in grass -2.02%.

Key words: Salvia Stepposa Schost., triterpene saponins, identification reactions, quantitative determination, spectrophotometry.

For citation: Polukhina T. S., Sal'nikova N. A., Alakhverdieva K.Sh. Quantitative content of triterpene saponins in raw materials of Salvia Stepposa Schost // Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021: 2 (4): 19–23 (In Russ.).

© Т.С. Полухина, Н.А. Сальникова, К.Ш. Алахвердиева, 2021

Введение. Одним из широко распространенных в природе классов соединений, проявляющих широкий диапазон фармакологической активности, являются тритерпеновые сапонины [2, 16]. Литературные данные свидетельствуют о противовоспалительных, отхаркивающих, антиоксидантных, антимикробных, спазмолитических и мочегонных свойств [1, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 20]. По некоторым литературным данным сапонины регулируют водно-солевой обмен; применяются как стимулирующее и тонизирующее средство [13, 14, 15]. Сырье, содержащее указанную группу биологически активных соединений, достаточно широко применяется в фармацевтической, космецевтической и пищевой промышленности, а также в производстве моющих средств (за счет способности к пенообразованию) [9, 21]. В связи с чем, поиск новых растительных источников, богатых сапонинами, а также разработка методик их количественного определения в малоизученном лекарственном растительном сырье (ЛРС) является весьма актуальным направлением научных исследований [3, 4, 7, 8].

Шалфей степной (Salvia Stepposa Schost.), произрастающий на территории Астраханской области, на наш взгляд, является перспективным растительным источником по содержанию ценных биологически активных веществ. Представляет собой многолетнее травянистое растение семейства Губоцветные Lamiaceae Lindl. высотой до 60 см. Встречается в степях и на сухих степных лугах европейской части России, Западной Сибири и Средней Азии. На Южном Урале и на территории Поволжья часто встречается на полях и степных пастбищах, на старых залежах, пологих травянистых склонах в степной и местами лесостепной зонах.

В народной медицине европейской части России, Башкортостана и Казахстана шалфей степной используют как антибактериальное средство при заболеваниях верхних дыхательных путей, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, а также при заболеваниях ЛОР-органов и в стоматологической практике. Шалфей степной не относится к фармакопейным растениям, но этот вид родственный с шалфеем лекарственным — S. Officinalis, однако, химический состав его практически не изучен. В связи с чем, **целью** данного исследования является изучение количественного содержания тритерпеновых сапонинов в сырье Salvia Stepposa Schost., произрастающей в Астраханской области.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования послужили образцы сырья *Salvia Stepposa Schost.*, заготовленного в 2020 году в г. Астрахани. Сырье подвергалось естественной сушке с хорошей вентиляцией до воздушно-сухого состояния. Показатель «Потеря в массе при высушивании» был получен по методике, отраженной в ОФС.1.2.1.0010.15.

Потерю в массе при высушивании (X) в процентах вычисляли по формуле:

$$x = \frac{m2 - m3}{m2 - m1} \times 100\%,$$

где m_1 – масса бюкса, доведенного до постоянной массы, г;

m₂ – масса бюкса с испытуемым образцом до высушивания, г;

тз - масса бюкса с испытуемым образцом после высушивания, г.

Для идентификации изучаемой группы соединений с помощью качественных реакций в сырье готовили водно-спиртовые и водные экстракты [3, 6, 15].

Количественное определение проводили спектрофотометрическим методом, основанным на реакции с концентрированной серной кислотой и измерением оптической плотности полученных комплексов при длине волны 220-450 нм, предварительно изучив научные работы ведущих ученых по данному анализу [4, 5, 7].

Результаты исследования и их обсуждение. В результате качественных реакций: осаждение средним свинца ацетатом, реакцией Лафона, реакцией пенообразования и реакцией со спиртовым раствором холестерина, были определены сапонины в сырье шалфея степного, а также установлено их отношение к тритерпеновой природе. В таблице 1 представлены результаты реакций идентификации сапонинов в изучаемом сырье.

Таблица 1

Результаты реакций идентификации сапонинов в сырье шалфея степного

Реакция	Реакция пенообразования с растворами гидроксида натрия и хлористоводородной кислотой	Реакция с раствором свинца ацетата 10%	Реакция Лафона	Реакция со спир- товым раствором холестерина 1%
Результат	Образуется пена, равная по объе- му и стойкости	Творожистый оса- док	Коричнево- зеленый	Бежевый осадок
			осадок	

В таблице 2 представлены результаты количественного определения суммы сапонинов в сырье шалфея степного спектрофотометрическим методом.

Таблина 3

Результаты спектрофотометрического определения содержания суммы сапонинов в сырье шалфея степного

N₂	Исследуемое сырье шалфея степного					
образца	Листья, %	Трава, %	Цветки, %	Корневища и корни, %		
1.	1,95	1,96	1,95	3,05		
2.	1,92	2,06	1,87	2,93		
3.	1,89	1,98	1,90	3,01		
4.	2,02	2,04	1,88	2,96		
5.	2,04	2,07	1,92	2,90		
среднее	1,96	2,02	1,90	2,97		
значение						

Как видно из данных, представленных в таблице 2, корневища и корни шалфея степного накапливают несколько большее количество тритерпеновых сапонинов (2,97%), чем в других морфологических частях изучаемого сырья. Содержание указанной группы биологически активных веществ составляет: в листьях -1,96%, в цветках -1,90% и в траве -2,02%.

В таблице 3 представлены метрологические характеристики проведенной методики количественного определения суммы тритерпеновых сапонинов в сырье шалфея степного.

Метрологические характеристики количественного определения суммы тритерпеновых сапонинов в сырье шалфея степного (P=0,95)

Сырье	Метрологические показатели						
Цветки	F	Хср.	ΔX	S^2	S	T (p:f)	ε, %
	5	1,90	0,004	0,0004	0,0200	4,03	3,55
Листья	5	1,96	0,002	0,0003	0,0173	4,03	3,41
Трава	5	2,02	0,004	0,0004	0,0202	4,03	3,47
Корневища	5	2,97	0,008	0,0006	0,0245	4,03	3,52
и корни							

Из таблицы 3 следует, что ошибка единичного определения сапонинов в цветках шалфея степного при доверительной вероятности 0.95 составляет \pm 3.55%, в листьях \pm 3.41%, в траве \pm 3.47%, в корневищах и корнях \pm 3.52%.

Заключение. С помощью качественных реакций в сырье шалфея степного были обнаружены сапонины, а также установлено их отношение к тритерпеновой природе. Содержание указанной группы биологически активных веществ составляет: в листьях -1,96%, в цветках -1,90% и в траве -2,02%. Таким образом, полученные данные могут быть использованы при разработке нормативной документации на новый вид лекарственного растительного сырья «Шалфея степного трава».

Список источников

- 1. Ершова Ю.А., Дамдинова Ю.П., Свирина М.М. Сапонины биологически активные соединения гераниевых // Природные соединения и здоровье человека: сборник научных статей Всероссийской научнопрактической конференции: ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Иркутск. 2021. С. 73–75.
- 2. Tchoukoua A., Douanla M.H., Ariefta N.R., Yoshida J., Ito Y., Ngadjui B.T., Shiono Y. Triterpene saponins from the roots of Acacia senegal (L.) Willd. // Fitoterapia. 2021. Vol. 151. P. 104859. doi: 10.1016/j.fitote.2021.104859.
- 3. Бойко Н.Н., Зайцев А.И., Осолодченко Т.П. Скрининг антимикробных свойств спирто-водных вытяжек из некоторых видов растительного сырья, содержащего сапонины // Фармация Казахстана. 2015. № 1 (164). С. 26–31.
- 4. Georgieva A., Popov G., Shkondrov A., Toshkova R., Krasteva I., Kondeva-Burdina M., Manov V.J. Anti-proliferative and antitumour activity of saponins from Astragalus glycyphyllos on myeloid Graffi tumour // Ethnopharmacol. 2021. Vol. 267. P. 113519. doi: 10.1016/j.jep.2020.113519.
- 5. Jiang Liu, Zhang Jing, Wang Feng, Zou Yuan-feng, Che Xing-fu n. Isolation and characterization of new minor triterpenoid saponins from the buds of *Lonicera macranthoides* // Carbohydr Res. 2013. Vol. 370. P. 76–81. doi: 10.1016/j.carres.2013.01.019.
- 6. Linlin Bi, Tian Xiangrong, Dou Fang, Hong Liangjian, Tang Haifeng, Wang Siwang New antioxidant and antiglycation active triterpenoid saponins from the root bark of *Aralia taibaiensis* // Fitoterapia. 2012. Vol. 83(1). P. 234–240. doi: 10.1016/j.fitote.2011.11.002.

- 7. Kim You Ah, You Ah Kim, Chang-Suk Kong, Lee Jung Im, Kim Hojun, Hee Yeon Park. Evalution of novel antioxidant triterpenoid saponins from the halophyte *Salicornia* herbacea // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2012. Vol. 22. P. 4318–4322.
- 8. Wu C., Duan Y.H., Tang W., Li M.M., Wu X., Wang G.C., Ye W.C., Zhou G.X., Li Y.L. New ursane-type triterpenoid saponins from the stem bark of Schefflera heptaphylla // Fitoterapia. 2014. Vol. 92. P. 127–132. doi: 10.1016/j.fitote.2013.10.006.
- 9. Zhou Xian-Li, Li Shan-Bin, Yan Meng-Qi, Luo Qin, Wang Li-Sheng, Shen Ling-Li, Liao Mei-Lian, Lu Cai-Hua, Liu Xia-Yan, Liang Cheng-Qin. Bioactive dammarane triterpenoid saponins from the leaves of *Cyclocarya paliurus* // Phytochemistry. 2021. Vol. 183. P. 112618. doi: 10.1016/j.phytochem.2020.112618.
- 10. Zhang X., Zou L.H., He Y.L., Peng C., Guo L., Xiong L. Triterpenoid saponins from the buds of Lonicera similis. // Nat Prod Res. 2018. Vol. 32(19). P. 2282–2290. doi: 10.1080/14786419.2017.1408092.
- 11. Liu L., Li H., Hu K., Xu Q., Wen X., Cheng K., Chen C., Yuan H., Dai L., Sun H. Synthesis and anti-inflammatory activity of saponin derivatives of δ -oleanolic acid // Eur J Med Chem. 2021. Vol. 1 (209). P. 112932. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112932.
- 12. Sarikahya N.B., Nalbantsoy A., Top H., Gokturk R.S., Sumbul H., Kirmizigul S. Immunomodulatory, hemolytic and cytotoxic activity potentials of triterpenoid saponins from eight Cephalaria species // Phytomedicine. 2018. Vol. 1(38). P. 135–144. doi: 10.1016/j.phymed.2017.11.009.
- 13. Sharma P., Tyagi A., Bhansali P., Pareek S., Singh V., Ilyas A., Mishra R., Poddar N.K. Saponins: Extraction, bio-medicinal properties and way forward to anti-viral representatives // Food Chem Toxicol. 2021. Vol. 150. P. 112075. doi: 10.1016/j.fct.2021.112075.
- 14. Shynkovenko I.L., Ilyina T.V., Kovalyova A.M., Goryacha O.V., Golembiovska O.I., Koshovyi O.M. Saponins of the extracts of Galium aparine and Galium verum // News of Pharmacy. 2018. № 4 (96). C. 16–23.
- 15. Zhongying Fang, Li Jia, Yang Ran, Fang Lei, ZhangA Yongqing. Review: The Triterpenoid Saponins and Biological Activities of *Lonicera Linn*. // Molecules. 2020. Vol. 25(17). P. 3773. doi: 10.3390/molecules25173773.
- 16. Мироненко Н.В., Селеменев В.Ф. Разработка способов идентификации и количественного определения сапонинов Sapindus mukorossi // Эпистемологические основания современного образования: актуальные вопросы продвижения фундаментального знания в учебный процесс: материалы Международной научнопрактической конференции Борисоглебского филиала ФГБОУ ВО «ВГУ». Москва. 2020. С. 377–382.
- 17. Моисеев Я.П., Курдюков Е.Е., Митишев А.В., Водопьянова О.А., Родина О.П., Жученко Е.В. Спектрофотометрическое определение суммы сапонинов в плодах дерезы китайской Lycium chinense mill // Химия растительного сырья. 2021. № 2. С. 123–128.
- 18. Эль М.Х., Каухова И.Е., Сорокин В.В., Минина С.А. Разработка методики количественного определения сапонинов в траве грыжника голого Herniaria glabra l. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. № 24 (195). С. 235–238.
- 19. Kotelnaya Ya.I., Alekhina E.A., Efremov A.N., Bolotova Ya.V., Guselnikova M.V., Nikolaenko S.A., Toma C. B. Notes on the saponins in the plants of the family Hydrocharitaceae // Botanica Pacifica: a Journal of Plant Science and Conservation. 2019. T. 8. № 1. C. 57–61.
- 20. Юсифова Д.Ю., Мовсумов И.С. Флавоноиды и тритерпеновые сапонины Scabiosa hyrcanica stev., произрастающей в Азербайджане // Химия растительного сырья. 2015. № 2. С. 261–264.
- 21. Попова Т.С., Терёшина Н.С. Тритерпеновые сапонины в листьях и почках черной смородины // Фармация. 2015. № 8. С. 3–5.

References

- 1. Ershova Yu.A., Damdinova Yu.P., Svirina M.M. Saponins biologically active compounds of geranium. Natural compounds and human health: collection of scientific articles of the All-Russian scientific-practical conference: FSBEI HE ISMU of the Ministry of Health of Russia. Irkutsk. 2021: 73–75.
- 2. Tchoukoua A., Douanla M.H., Ariefta N.R., Yoshida J., Ito Y., Ngadjui B.T., Shiono Y. Triterpene saponins from the roots of Acacia senegal (L.) Willd. Fitoterapia. 2021; 151: 104859. doi: 10.1016/j.fitote.2021.104859.
- 3. Boyko N.N., Zaytsev A.I., Osolodchenko T.P. Screening of antimicrobial properties of alcohol-water extracts from some types of plant materials containing saponins. Pharmacy of Kazakhstan. 2015; 1 (164): 26–31.
- 4. Georgieva A., Popov G., Shkondrov A., Toshkova R., Krasteva I., Kondeva-Burdina M., Manov V.J. Anti-proliferative and antitumour activity of saponins from Astragalus glycyphyllos on myeloid Graffi tumour. Ethnopharmacol. 2021; (267): 113519. doi: 10.1016/j.jep.2020.113519.
- 5. Jiang Liu, Zhang Jing, Wang Feng, Zou Yuan-feng, Che Xing-fu n. Isolation and characterization of new minor triterpenoid saponins from the buds of *Lonicera macranthoides*. Carbohydr Res. 2013; (370): 76–81. doi: 10.1016/j.carres.2013.01.019.
- 6. Linlin Bi, Tian Xiangrong, Dou Fang, Hong Liangjian, Tang Haifeng, Wang Siwang New antioxidant and antiglycation active triterpenoid saponins from the root bark of *Aralia taibaiensis*. Fitoterapia. 2012; 83(1): 234–240. doi: 10.1016/j.fitote.2011.11.002.
- 7. Kim You Ah, You Ah Kim, Chang-Suk Kong, Lee Jung Im, Kim Hojun, Hee Yeon Park. Evalution of novel antioxidant triterpenoid saponins from the halophyte *Salicornia* herbacea. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2012; (22): 4318–4322.

- 8. Wu C., Duan Y.H., Tang W., Li M.M., Wu X., Wang G.C., Ye W.C., Zhou G.X., Li Y.L. New ursane-type triterpenoid saponins from the stem bark of Schefflera heptaphylla. Fitoterapia. 2014; (92): 127–132. doi: 10.1016/j.fitote.2013.10.006.
- 9. Zhou Xian-Li, Li Shan-Bin, Yan Meng-Qi, Luo Qin, Wang Li-Sheng, Shen Ling-Li, Liao Mei-Lian, Lu Cai-Hua, Liu Xia-Yan, Liang Cheng-Qin. Bioactive dammarane triterpenoid saponins from the leaves of *Cyclocarya paliurus*. Phytochemistry. 2021; (183): 112618. doi: 10.1016/j.phytochem.2020.112618.
- 10. Zhang X., Zou L.H., He Y.L., Peng C., Guo L., Xiong L. Triterpenoid saponins from the buds of Lonicera similis. Nat Prod Res. 2018; 32(19): 2282–2290. doi: 10.1080/14786419.2017.1408092.
- 11. Liu L., Li H., Hu K., Xu Q., Wen X., Cheng K., Chen C., Yuan H., Dai L., Sun H. Synthesis and anti-inflammatory activity of saponin derivatives of δ -oleanolic acid. Eur J Med Chem. 2021; 1 (209): 112932. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112932.
- 12. Sarikahya N.B., Nalbantsoy A., Top H., Gokturk R.S., Sumbul H., Kirmizigul S. Immunomodulatory, hemolytic and cytotoxic activity potentials of triterpenoid saponins from eight Cephalaria species. Phytomedicine. 2018; 1(38): 135–144. doi: 10.1016/j.phymed.2017.11.009.
- 13. Sharma P., Tyagi A., Bhansali P., Pareek S., Singh V., Ilyas A., Mishra R., Poddar N.K. Saponins: Extraction, bio-medicinal properties and way forward to anti-viral representatives. Food Chem Toxicol. 2021; (150): 112075. doi: 10.1016/j.fct.2021.112075.
- 14. Shynkovenko I.L., Ilyina T.V., Kovalyova A.M., Goryacha O.V., Golembiovska O.I., Koshovyi O.M. Saponins of the extracts of Galium aparine and Galium verum. News of Pharmacy. 2018; 4 (96): 16–23.
- 15. Zhongying Fang, Li Jia, Yang Ran, Fang Lei, ZhangA Yongqing. Review: The Triterpenoid Saponins and Biological Activities of *Lonicera Linn*. Molecules. 2020; 25(17): 3773. doi: 10.3390/molecules25173773.
- 16. Mironenko N.V., Selemenev V.F. Development of methods for identification and quantitative determination of Sapindus mukorossi saponins. Materials of the International scientific-practical conference "Epistemological foundations of modern education: topical issues of promoting fundamental knowledge in the educational process." Moscow: Borisoglebsk branch of the Voronezh State University; 2020: C. 377–382.
- 17. Moiseev Ya.P., Kurdyukov E.E., Mitishev A.V., Vodop'yanova O.A., Rodina O.P., Zhuchenko E.V. Spectrophotometric determination of the amount of saponins in the fruits of Chinese wolfberry Lycium chinense mill // Khimija rastitel'nogo syr'ja. 2021; 2: 123–128.
- 18. El' M.Kh., Kaukhova I.E., Sorokin V.V., Minina S.A. Development of a method for the quantitative determination of saponins in the herb of hernia naked Herniaria glabra l. Belgorod State University Scientific bulletin Medicine Pharmacy. 2014; 24(195): 235–238.
- 19. Kotelnaya Ya.I., Alekhina E.A., Efremov A.N., Bolotova Ya.V., Guselnikova M.V., Nikolaenko S.A., Toma C. B. Notes on the saponins in the plants of the family Hydrocharitaceae. Botanica Pacifica: a Journal of Plant Science and Conservation. 2019; 8(1): 57–61.
- 20. Yusifova D.Yu., Movsumov I.S. Flavonoids and triterpene saponins of Scabiosa hyrcanica stev. Growing in Azerbaijan. Khimija rastitel'nogo syr'ja. 2015; (2): 261–264.
 - 21. Popova T.S., Tereshina N.S. Triterpene saponins in black currant leaves and buds. Pharmacy. 2015; (8): 3-5.

Информация об авторах

- **Т.С. Полухина**, кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- **Н.А.**Сальникова, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- **К.Ш. Алахвердиева**, студентка 5 курса фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

Information about the authors

- **T.S. Polukhina,** Cand. Sci. (Pharm.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- **N.A. Sal'nikova,** Cand. Sci (Biol.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.
- **K.Sh. Alakhverdieva**, 5th year student of the Faculty of Pharmacy, Astrakhan State Medical University, 1strakhan, Russia.*

^{*} Статья поступила в редакцию 02.11.2021; принято к публикации 29.11.2021. The article was received 02.11.2021; accepted for publication 29.11.2021.

Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 4. С. 24–28. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021. Vol. 2, no. 4. P. 24–28.

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (медицинские науки)

УДК 615.32

doi: 10.17021/2021.2.4.24.28

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ MESEMBRYANTHEMUM CRYSTALLINUM

Наталья Алексеевна Сальникова¹, Юлия Владимировна Шур²

^{1,2} Астраханский государственный медицинский университет ¹natalya-salnikova-81@mail.ru ²flora-888@mail.ru

Аннотация. В работе представлена систематизированная информация о ботанической характеристике, химическом составе и фармакологической активности Mesembryanthemum crystallinum. В экспериментальном исследовании приведены результаты влияния сроков посева семян Mesembryanthemum crystallinum, произрастающего в Астраханской области на его урожайность с помощью полевых и лабораторных методов. Кроме того, в статье представлены результаты количественного определения флавоноидов в сырье Mesembryanthemum crystallinum методом спектрофотометрии. Исследование показало, что наиболее предпочтительным сроком посева семян является летний период времени, при этом содержание флавоноидов в листьях Mesembryanthemum crystallinum составило не менее 1,54%.

Ключевые слова: Mesembryanthemum crystallinum, листья, количественное определение, флавоноиды, спектрофотометрия

Для цитирования: Сальникова Н.А., Шур Ю.В. Фитохимическое исследование *Mesembryanthemum crystallinum* // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 4. С. 24–28.

PHYTOCHEMICAL STUDY OF MESEMBRYANTHEMUM CRYSTALLINUM

Natal'ya A. Sal'nikova¹, Julia V. Shur²
^{1,2} Astrakhan State Medical University
¹natalya-salnikova-81@mail.ru

²flora-888@mail.ru

Abstract. The article presents systematized information about the botanical characteristics, chemical composition and pharmacological activity of Mesembryanthemum crystallinum. In an experimental study, the results of the influence of the timing of sowing seeds of Mesembryanthemum crystallinum growing in the Astrakhan region on its productivity by field and laboratory methods are presented. In addition, the article presents the results of the quantitative determination of flavonoids in raw materials Mesembryanthemum crystallinum by spectrophotometry. The study showed that the most preferred time for sowing seeds is summer, with the flavonoid content in the leaves of Mesembryanthemum crystallinum being at least 1.54%.

Key words: Mesembryanthemum crystallinum, leaves, quantification, flavonoids, spectrophotometry *For citation:* Sal'nikova N.A., Shur Ju.V. Phytochemical study of *Mesembryanthemum crystallinum*. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021: 2 (4): 24–28 (In Russ.).

Введение. На сегодняшний день растительные лекарственные средства занимают значительное место в профилактике и терапии различных заболеваний, способствуя укреплению и сохранению здоровья населения. Выраженная терапевтическая эффективность и их профилактическое действие обусловлены хорошим сочетанием биологически активных веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье. Фитопрепараты являются довольно востребованными на фармацевтическом

© Н.А. Сальникова, Ю.В. Шур, 2021

рынке и в практической медицине, так как имеют целый ряд преимуществ, по сравнению с синтетическими препаратами. В первую очередь это малая частота развития нежелательных побочных явлений. Большинство фитосредств не оказывают токсического воздействия на организм, что позволяет применять их в педиатрической и гериатрической практике при длительном лечении. Также следует отметить редкие случаи осложнений вследствие их приема, высокую совместимость при комплексном лечении различных заболеваний с другими препаратами, эффективность и экономическую выгоду. Исследования биологических свойств растений, изучение их влияния на организм человека позволяют разрабатывать и модифицировать высокоэффективные лекарственные средства на их основе [1, 4, 5, 7].

Основной причиной поиска нового растительного сырья в качестве источника биологически активных соединений послужил постоянно увеличивающийся спрос на фитосредства, повышенный интерес к фитотерапии в качестве поддерживающей терапии в схеме лечения и профилактики, а также постоянно развивающийся рынок биологически активных добавок [7].

Перспективным растением в этом аспекте является мезембриантемум «хрустальная травка» Mesembryanthemum crystallinum, представляющий собой суккулент-галофит из семейства Аизовые (Aizoaceae), произрастающий на территории Африки, Синае и в южной Европе, а также культивируется во многих странах мира, в том числе и в России. Mesembryanthemum crystallinum относится к светолюбивым и солеустойчивым растениям [8].

Покровные ткани растения покрыты большими блестящими эпидермальными клетками или водяными пузырьками, что отражено в его общих названиях — «ледяное растение», «кристаллическое ледяное растение», «хрустальная травка». М. crystallinum имеет ползучие лежачие стебли с мясистыми, бледно-зелеными листьями. Цветки представляют собой трехцветковые кистевидные соцветия кремово-белого, розового или алого цвета, распускаются утром и закрываются ночью. Период цветения растения с весны до начала лета. Плод представлен пятистворчатой коробочкой с мелкими семенами. Растение может быть однолетним, двухлетним или многолетним, но его жизненный цикл обычно завершается в течение нескольких месяцев и обладает способностью изменять свой тип фотосинтеза в зависимости от температурных условий окружающей среды [8].

Подобно многим солеустойчивым растениям, у Mesembryanthemum crystallinum накопление солей происходит градиентно от корней к побегам, причем наибольшая концентрация сохраняется в эпидермальных клетках. Соль высвобождается в результате выщелачивания после гибели растения, что приводит к гиперосмотической среде, препятствующей росту других видов, позволяя капсуле с семенами Mesembryanthemum crystallinum прорастать [8].

По литературным данным, Mesembryanthemum crystallinum используется в косметической и пищевой промышленности. Клеточный сок, выделенный из листьев, используют в качестве наружного средства для лечения тяжелых кожных заболеваний, таких как нейромедит и псориаз, а также применяется как основа при изготовлении лечебных мазей и косметических кремов, при этом, обладая регенераторными свойствами и не вызывая раздражения, в виде наружного солнцезащитного и противоожогового средства. Регенераторные и антиоксидантные свойства растения обусловлены тем, что эпидермальные клетки содержат фенольные соединения, флавоноиды, мио-инозитол, пинитол, галогениды, оксиды, гидроксиды и соли кислородных кислот [9, 10, 11, 12, 13, 14].

Современными экспериментальными исследованиями установлено, что биологически активные вещества, содержащиеся в М. crystallinum обладают антидиабетическим, антиоксидантным действием и влияют на активацию липидного обмена [11, 14].

Мио-инозитол участвует в различных клеточных процессах, включая контроль роста, сигнальную трансдукцию и мембранный ответ у растений [13]. Это соединение также полезно для разложения липидов и холестерина, и поддержания артериального давления [8]. Пинитол активен при коррекции сахарного диабета II типа, контролируя уровень сахара в крови в организме [11].

В экспериментальной работе Lee S.Y. (2015) была исследована биологическая активность метанольных, этанольных и водных экстрактов из М. crystallinum. Установлено, что наиболее высоким потенциалом ингибирующей активности в отношении продукции α-глюкозидазы, панкреатической липазы и оксида азота обладает метанольный экстракт из растения. Полученные результаты позволяют предположить, что экстракты М. crystallinum обладают антиоксидантной, противовоспалительной и противодиабетической активностью и препараты из этого растения могут иметь медицинский потенциал в качестве профилактического и лечебного противодиабетического продукта [12].

Таким образом, целью исследования явилось изучение количественного содержания флавонои-

дов в сырье Mesembryanthemum crystallinum, культивируемого на территории Астраханской области.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужили свежесобранные листья М. crystallinum в августе 2020 г., культивируемого в Приволжском районе Астраханской области. Проводились исследования на опытном участке по влиянию сроков посева семян М. Crystallinum на его урожайность с помощью полевых и лабораторных методов (визуальный, весовой, расчетный). Фенологические наблюдения, биометрический анализ и уборку урожая проводили по общепринятым методикам [3, 6].

При подготовке растительного материала к анализу (измельченность сырья, определение влажности) руководствовались требованиями, указанными в $O\Phi C.1.5.3.0007.15$, $O\Phi C.1.5.3.0004.15$.

Определение количества флавоноидов в листьях проводили спектрофотометрическим методом, изложенном в Государственной фармакопее XIII издания [2]. В качестве экстрагента использовали 70% раствор свежеприготовленного спирта этилового. Расчет суммы флавоноидов проводили с использованием теоретического значения удельного показателя поглощения государственного стандартного образца (ГСО) лютеолина-7-глюкозида. Выбор ГСО в качества раствора сравнения обусловлен агрометеорологическими условиями произрастания М. crystallinum.

Дальнейшую статистическую обработку полученных данных проводили путем проведения 5 серий экспериментов и определения унифицированных метрологических характеристик и относительного стандартного отклонения (RSD), в %.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенных исследований было выявлено, что урожайность М. crystallinum зависела от сроков посева семян (табл. 1.). Наиболее оптимальным сроком посева семян оказался летний период времени, при котором урожайность свежесобранного сырья составила 2,14 т/га. При весеннем и осеннем сроках посева семян, урожайность свежесобранного сырья составила соответственно 1,58 и 1,48 т/га.

Урожайность Mesembryanthemum crystallinum в зависимости от сроков посева семян, т/га

Таблица 1

Вид лекарственного	Срок посева (фактор А)			Среднее
растительного сы-	Весна	Лето	Осень	
рья (фактор В)				
Свежесобранное	1,58	2,14	1,48	1,73
Cyxoe	0,24	0,41	0,25	0,30
Среднее	0,91	1,27	0,86	
HCP ₀₅	A=0,144 B=0,154			

Урожайность сухого сырья M. crystallinum составила при летнем посеве - 0,41 т/га, при весеннем - 0,24 т/га, при осеннем - 0,25 т/га.

Результаты количественного содержания флавоноидов в этанольном экстракте из листьев M. crystallinum и их метрологическая характеристика представлены в таблице 2.

Таблица 2 Результаты количественного содержания флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид в экстракте из листьев *M. crystallinum*

№	Масса навески, г	Сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид, %	Метрологические данные	RSD % (относительное стандартное отклонение)
1	1,5030	1,55	$X_{cp} = 1,564$	
2	1,5045	1,56	$S^2 = 0,4762$	
3	1,5032	1,58	$S_r = 0.218$	RSD = 0,64 %
4	1,5035	1,59	$S_{\text{xcp}}=0.97$	
5	1,5040	1,54	$\varepsilon_{\rm cp} = 1,25\%$	

Как видно из таблицы 2, содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид в водно-спиртовом экстракте из листьев M. crystallinum составляет не менее 1,54% (RSD = 0,64 %).

Таким образом, в работе определено количественное содержание флавоноидов в листьях Mesembryanthemum crystallinum, культивируемого на территории Астраханской области. Более детальное исследование основных морфологических групп *M. crystallinum* на присутствие других биологически активных веществ позволит использовать полученные данные для составления нормативной документации на лекарственное растительное сырье с последующей разработкой фитопрепаратов, обладающих антиоксидантной активностью.

Список источников

- 1. Антонов А.К., Бочарова О.А., Белоусов А.В., Цымбал М.В., Гречко А.Т. Применение адаптогенов в онкологии // Вестник службы крови России. 2011. № 2. С. 23–26.
- 2. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15, № 2. С. 56–63.
- 3. Сепиашвили Р.И. От иммунотерапии к персонализированной таргетной иммуномодулирующей терапии и иммунореабилитации // Аллергология и иммунология. 2015. Т. 16, № 4. С. 323–327.
- 4. Шур Ю. В., Шур В. Ю., Самотруева М. А. Некоторые механизмы иммунотропного и адаптогенного действия фитопрепаратов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 4. С. 19–29
- 5. Agarie S., Kawaguchi A., Kodera A., Sunagawa H., Kojima H., Nose A., Nakahara T. Potential of the common ice plant, Mesembryanthemum crystallinum as a new high-functional food as evaluated by polyol accumulation // Plant Production Science. 2009. Vol. 12. P. 37–46.
- 6. Bouftira I., Chedly A., Souad S. Antioxidant and Antibacterial Properties of Mesembryanthemum crystallinum and Carpobrotus edulis Extracts // Advances in Chemical Engineering and Science. 2012. Vol. 3. P.1–7.
- 7. Bouftira I., Abdelly C., Sfar S. Characterization of cosmetic cream with Mesembryanthemum crystallinum plant extract: influence of formulation composition on physical stability and anti-oxidant activity // International Journal of Cosmetic Science. 2008. Vol. 30. P. 443–452.
- 8. Kang M.J., Kim J.I., Yoon S.Y., Kim J.I.C., Cha I.J. Pinitol from soybeans reduces postprandial blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus // Journal of Medicinal Food. 2006. Vol. 9. P.182–186.
- 9. LeeS.Y., Choi H.D., Yu S.N., Kim S.H., Park S.K., Ahh S.C. Biological Activities of Mesembryanthemum crystallinum (Ice plant) Extract Ice plant (Mesembryanthemum crystallinum) // Journal of Life Science. 2015. Vol. 25. P. 638–645.
 - 10. Loewus F.A., Murthy P.P.N. Myo-inositol metabolism in plants // Plant Science. 2000. Vol. 150. P.1–19.
- 11. Zhang C., Wu W., Xin X., Li X., Liu D. Extract of ice plant (Mesembryanthemum crystallinum) ameliorates hyperglycemia and modulates the gut microbiota composition in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats // Food & Function. 2019. Vol. 10. P. 3252–3261.
- 12. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований), 5 изд., перераб. и доп. М.: Агропромиздат, 1985. 351 с.
- 13. Проведение полевых опытов с лекарственными культурами / Под ред. Хотина А.А. Лекарственное растениеводство: Обзорная информация. М.: ЦБНТИмедпром, 1981. Вып. 1. 55 с.
- 14. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том IV. Доступно по: http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/

References

- 1. Antonov A.K., Bocharova O.A., Belousov A.V., Tsymbal M.V., Grechko A.T. The use of adaptogens in oncology. Vestnik sluzhby krovi Rossii = Russian blood service bulletin. 2011; (2): 23–26.
- 2. Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapol'skiy V.P., Yatmanov A.N., Shabanov P.D. Prospects for the use of phytopreparations in modern pharmacology. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2017; 15(2): 56–63.
- 3. Sepiashvili R.I. From immunotherapy to personalized targeted immunomodulatory therapy and immunore-habilitation. Allergologiya i immunologiya = Allergology and immunology. 2015; 16 (4): 323–327.
- 4. Shur Yu. V., Shur V. Yu., Samotrueva M. A. Some mechanisms of immunotropic and adaptogenic action of phytopreparations. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2019; 17 (4): 19–29.
- 5. Agarie S., Kawaguchi A., Kodera A., Sunagawa H., Kojima H., Nose A., Nakahara T. Potential of the common ice plant, Mesembryanthemum crystallinum as a new high-functional food as evaluated by polyol accumulation. Plant Production Science. 2009; (12): 37–46.
- 6. Bouftira I., Chedly A., Souad S. Antioxidant and Antibacterial Properties of Mesembryanthemum crystallinum and Carpobrotus edulis Extracts. Advances in Chemical Engineering and Science. 2012; (3): 1–7.
- 7. Bouftira I., Abdelly C., Sfar S. Characterization of cosmetic cream with Mesembryanthemum crystallinum plant extract: influence of formulation composition on physical stability and anti-oxidant activity. International Journal of Cosmetic Science. 2008; (30): 443–452.
- 8. Kang M.J., Kim J.I., Yoon S.Y., Kim J.I.C., Cha I.J. Pinitol from soybeans reduces postprandial blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Medicinal Food. 2006; (9): 182–186.

- 9. LeeS.Y., Choi H.D., Yu S.N., Kim S.H., Park S.K., Ahh S.C. Biological Activities of Mesembryanthemum crystallinum (Ice plant) Extract Ice plant (Mesembryanthemum crystallinum). Journal of Life Science. 2015; (25): 638–645.
 - 10. Loewus F.A., Murthy P.P.N. Myo-inositol metabolism in plants. Plant Science. 2000; (150): 1–19.
- 11. Zhang C., Wu W., Xin X., Li X., Liu D. Extract of ice plant (Mesembryanthemum crystallinum) ameliorates hyperglycemia and modulates the gut microbiota composition in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. Food & Function. 2019; (10): 3252–3261.
- 12. Dospekhov B.A. Field experiment technique (with the basics of statistical processing of research results), 5th ed., Rev. and add. Moscow: Agropromizdat; 1985: 351.
- 13. Conducting field experiments with medicinal crops. Ed. A.A. Khotina. Medicinal plant growing: Overview information. M .: TsBNTImedprom, 1981; issue one: 55.
- 14. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. Volume IV. URL: http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/

Информация об авторах

- **Н.А.** Сальникова, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- **Ю.В. Шур,** старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

Information about the authors

- **N.A. Sal'nikova,** Cand. Sci (Biol.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia
- Ju.V. Shur, Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia*

-

^{*} Статья поступила в редакцию 15.11.2021; принято к публикации 08.12.2021. The article was received 15.11.2021; accepted for publication 08.12.2021.

Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 4. С. 29–36. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021. Vol. 2, no. 4. P. 29–36.

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

УДК 547.853.3:615.015 doi: 10.17021/2021.2.4.29.36

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА

Александра Александровна Цибизова¹, Гульжанна Нуртаевна Умарова²

^{1, 2} Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия ¹sasha3633@yandex.ru.

Анномация. В работе представлены данные, отражающие характеристику лекарственных препаратов — производных ксантина. Установлена широта фармакологической активности ксантиновых соединений наряду с их безопасностью. Показаны основные направления применения данных препаратов в лечении различных заболеваний. Установлены основные направления в области синтеза новых производных ксантина, которые могут быть использованы в качестве основы для разработки эффективных лекарственных препаратов с различным фармакологическим действием.

Ключевые слова: производные ксантина, фармакологическая активность.

Для цитирования: Цибизова А.А., Умарова Г.Н. Фармакологическая характеристика производных ксантина // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 4. С. 29–36.

PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF XANTHINE DERIVATIVES

Alexandra A. Tsybizova¹, Gulzhanna N. Umarova²
^{1,2} Astrakhan State Medical University,
¹sasha3633@yandex.ru
²ugn0995@mail.ru

Abstract. The paper presents data reflecting the characteristics of drugs - xanthine derivatives. The breadth of pharmacological activity of xanthine compounds along with their safety has been established. The main directions of application of these drugs in the treatment of various diseases are shown. The main directions in the field of synthesis of new xanthine derivatives have been established, which can be used as effective drugs with various pharmacological effects.

Key words: xanthine derivatives, pharmacological activity.

For citation: Tsybizova A.A., Umarova G. N. Pharmacological characteristics of xanthine derivatives. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021: 2 (4): 29–36 (In Russ.).

В настоящее время на фармацевтическом рынке присутствует большое количество лекарственных препаратов, являющихся производными какого-либо гетероциклического органического соединения [5]. Особый интерес вызывают соединения, содержащие в своей структуре пиримидиновое кольцо. Данные соединения характеризуются широкой фармакологической активностью и относительной безопасностью, одним из них является ксантин, относящийся в группе пуринов, в структуре которых наряду с пиримидиновым кольцом содержится и кольцо анимидазола [7].

© А.А. Цибизова, Г.Н. Умарова, 2021

²ugn0995@mail.ru

Анализируя основные лекарственные препараты данной группы можно сделать вывод, что производные ксантина оказывают разностороннее фармакологическое действие. Установлено, что они обеспечивают психостимулирующую, бронхорасширяющую, вазодилятирующую, кардиотоническую и другие виды активности [5]. В связи с вышеописанным цель настоящего обзора заключается в рассмотрении основных направлений фармакологической направленности соединений указанной химической группы.

Наиболее известным представителем ксантиновых производных является кофеин, оказывающий психостимулирующее действие, что приводит к усилению процессов возбуждения в коре головного мозга с последующим повышением умственной и физической работоспособности [3].

$$\begin{array}{c|c} & & & CH_3 \\ \hline \\ O & & N \\ \hline \\ CH_3 \end{array}$$

Кофеин (1,3,7-Триметилксантин)

Кофеин стимулирует сосудодвигательный и дыхательный центры, в результате чего отмечается учащение и углубление дыхания, увеличение частоты сердечных сокращений и повышение артериального давления. К основным эффектам кофеина также относится снижение агрегации тромбоцитов, усиление диуреза и гликогенолиза с развитием гипергликемии [8].

Теобромин (3,7-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион)

Достаточно изученным препаратом с бронхолитическим действием является теобромин. Данный препарат наряду с основным действием оказывает вазодилатирующий эффект, повышает возбудимость ЦНС, а также увеличивает частоту сердечных сокращений и повышает артериальное давление. Еще одно фармакологическое действие теобромина заключается в способности стабилизировать мембраны тучных клеток, в результате чего наблюдается снижение аллергической реакции [14].

Темисал оказывает выраженное мочегонное и сосудорасширяющее действие в основном на сосуды сердца и почек.

Темисал

Еще одним бронхолитическим средством ряда ксантинов является теофиллин. Эффект препарата развивается за счет блокады аденозиновых рецепторов и ингибирования фосфодиэстеразы.

Применение теофиллина усиливает вентиляцию легких в условиях гипокалиемии. Наряду с бронхолитической активностью препарат снижает давление в малом круге кровообращения и увеличивает почечный кровоток, оказывая умеренный диуретический эффект [6].

$$\begin{bmatrix} O & H \\ N & N \end{bmatrix}_2 \quad H_2N \\ NH_2$$

Аминофиллин (3,7-Дигидро-1,3-диметил-1H-пурин-2,6-дион 1,2-этандиамин)

Производным ксантина является и аминофиллин, состоящий из теофиллина и этилендиамина в соотношении 8:2. Основным фармакологическим действием данного препарата является бронходилатация, обеспечивающаяся прямым воздействием на гладкую мускулатуру бронхов и кровеносных сосудов легких. Механизм указанного действия заключается в подавлении активности фосфодиэстеразы, что способствует повышению внутриклеточной концентрации цАМФ. Установлено, что аминофиллин обладает иммунотропным действием, которое заключается в увеличении числа и активности Т-супрессоров [11]. Данное производное ксантина способно оказывать влияние на свертывающую систему путем снижения агрегации тромбоцитов.

Зуфилин (1,3 – Диметил – 1H-пурин-2,6 (3H, 7H) – Дион в смеси с этилендиамином)

Бронхолитическое действие эуфиллина развивается за счет угнетения фосфодиэстеразы, в результате чего наблюдается накопление в тканях циклического аденозинмонофосфата, блокада аденозиновых рецепторов и снижение поступления Ca2+ через каналы клеточных мембран [15]. Вместе с бронхолитическим действием наблюдается увеличение мукоцилиарного клиренса, стимуляция со-

кращения диафрагмы. Также отмечается стимулирование дыхательного центра и повышение его чувствительности к углекислому газу, что сопровождается снижением тяжести и частоты эпизодов апноэ.

(1,9-Дигидро-9-бета-D-рибофуранозил-6H-пурин-6-он)

Производное ксантина инозин относится к группе метаболических препаратов, оказывает антигипоксическое и антиаритмическое действие, за счет повышения энергетического баланса миокарда и улучшения коронарного кровообращения [12]. Инозин активирует метаболизм пировиноградной кислоты, что и обеспечивает нормализацию тканевого дыхания. Наряду с вышеупомянутым инозин снижает агрегацию тромбоцитов и активирует регенерацию.

Инозин пранобекс

(соединение инозина с 1-(диметиламино)-2-пропанол-4-(ацетиламино)бензоатом)

Инозин пранобекс - синтетическое производное ксантина представляющее собой комплекс инозина и NN-диметиламино-2-пропанола, оказывающее иммуностимулирующую активность и неспецифическое противовирусное действие. Иммунотропное действие данного препарата заключается в восстановлении функциональной активности лимфоцитов и стимуляции экспрессии мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов. Отмечено также, что инозин пранобекс стимулирует активность Т-лимфоцитов, что приводит к повышению продукции IgG, INТ-ү, IL-1 и IL-2 и снижению IL-4 и IL-10 [10]. Установлена противовирусная активность препарата, механизм которой связан с ингибированием вирусной РНК.

Пентоксифиллин

(3,7-Дигидро-3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-1Н-пурин-2,6-дион)

Применение производного ксантина пентоксифиллина способствует улучшению микроциркуляции, уменьшению вязкости крови, а также вызывает дезагрегацию тромбоцитов, повышает эластичность эритроцитов и увеличивает концентрацию кислорода в тканях [9]. К эффектам данного препарата относятся и то, что расширяя коронарные артерии и сосуды легких, увеличивает доставку кислорода к миокарду и улучшает оксигенацию крови [9].

Ксантинола никотинат

(3,7-Дигидро-7-[2-гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)метиламино]пропил]-1,3-ди метил-1Н-пурин-2,6-дион с никотиновой кислотой)

Основным фармакологическим эффектом ксантинола никотината является вазодилатирующее действие за счет ингибирования фосфодиэстеразы и увеличения уровня цАМФ в клетке, а также никотинадениндинуклеотида. Показано, что данный препарат улучшает микроциркуляцию путем снижения агрегации тромбоцитов и уменьшения вязкости крови [13]. Длительное применение ксантинола способствует задержке развития атеросклероза за счет снижения уровня холестерина и атерогенных липидов.

Кислота аденозинтрифосфорная (трифосфорный эфир 9-b-D-рибофуранозида)

Основными фармакологическими эффектами АТФ являются метаболический, антиаритмический, а также улучшение мозгового и коронарного кровообращения. Данное соединение синтезируется в организме в процессе окислительных реакций и гликолитического расщепления углеводов. Действие АТФ развивается за счет того, что он являясь медиатором в аденозиновых структурах, принимает участие в передаче нервного импульса в вегетативных волокнах и ганглиях [5].

Производные ксантина оказывают и противоаллергическое действие. Таким препаратом является теоритин, оказывающий выраженную противоаллергическую активность за счет длительной и избирательной блокады Н1-гистаминовых рецепторов.

Теоритин

(3-метил-7-[4-(4-бензгидрилпиперазинил-1)бутил] ксантина сукцинат)

Прием данного препарата способствует развитию выраженного противозудного и противоэкс-

судативного эффекта. Теоритин не оказывает седативное действие, так как обладает слабой м-холиноблокирующей и антисеротониновой активностью [4].

Производные ксантина применяются и в качестве противоастматических средств.

Доксофиллин

(7-(1,3-Диоксолан-2-илметил)-3,7-дигидро-1,3-диметил-1Н-пурин-2,6-дион

Применение доксофиллина вызывает бронходилатацию, оказывая влияние только на гладкие мышцы легочных сосудов и бронхов, что сопряжено с ингибированием фосфодиэстеразы, в результате чего наблюдается накопление в клетках ц $AM\Phi$ и торможение соединения миозина с актином, что способствует устранению бронхоспазма. Такими же свойствами обладают проксифиллин, этамифиллин и др.

В настоящее время продолжаются поиск и детальные исследования фармакологической активности новых производных ксантина. Установлено, что новое соединений с общей формулой 8-замещенных 1-алкил-3-метил-7-(1-оксотиетанил-3) ксантинов оказывает выраженное антиагрегантное и дезагрегационное действие, а эти же производные ксантина, содержащие тиетановый цикл обеспечивают антидепрессивную активность [2]. Исследованиями показано, что тиетансодержащие ксантины могут применяться как корректоры системы гемостаза крови. Антиоксидантная активность установлена у солей 2-[(1-изо-бутил-3-метил-7-(тиетанил-3) ксантин-8-ил)тио]-уксусной кислоты. Доказано, что соединение b,g-диоксипропил3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантин обладает выраженным антиэкссудативным, анальгетическим и противовоспалительным действием. Производное 1,3-диметил-8-(2-гидроксипропил-1)тиоксантина обладает миотропной, спазмолитической и бронхолитической активностью [1]. Новое производное 1- и 7-[ω-(бензгидрил-4-пиперазинил-1)алкил]-3-алкилксантинов оказывает антигистаминное и антиаллергическое действие.

Таким образом, производные ксантина оказывают разностороннюю фармакологическую активность наряду с их безопасностью и применяются в лечении широкого круга заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем. Принимая во внимание результаты научных исследований в области синтеза новых соединений, производные ксантина могут быть использованы в качестве основы для создания эффективных лекарственных препаратов с различной фармакологической направленностью действия.

Список источников

- 1. Давлятова Г.Г., Валеева Л.А. Экспериментальное изучение психотропной активности новых производных ксантина // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8. № 3. С. 93-96
- 2. Иванова Р.Ю., Калаянов Г.Д., Иванов Э.И. Синтез и свойства некоторых производных ксантина // Научный взгляд в будущее. 2020. Т. 1. № 16. С. 53–59. doi.orq/10.30888/2415-7538.2020-16-01-036.
- 3. Власенко Н.А., Важничая Е.М. К вопросу о действии кофеина на вегетативную регуляцию системы кровообращения // Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 4, Т. 1 (153). С. 75–78. doi.orq/10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-75-78
- 4. Северина Т.Г. Влияние кофеин-бензоата натрия на активность лизосомных ферментов печени и устойчивость крыс к острой иммерсионной гипотермии // Военная медицина. 2009. № 2(11). С. 110–114.
- 5. Ivanchenko D.G. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1.8-disubstituted of theobromine. V. 8-benzylidenhydrazino-1-p-methylbenzyltheobromines // Запорожский медицинский журнал. 2015. №. 5 (92). С. 89-92. doi.orq/10.14739/2310-1210.2015.5.53768
- 6. Давлетьярова А.В., Халиуллин Ф.А., Галимова Р.А., Назипов Н.М. Синтез и биологическая активность производных 1,3-диметил-8-(2-гидроксипропил-1) тиоксантина // Медицинский вестник Башкортостана. 2007. № 2 (6). С. 66–69.
- 7. Халиуллин Ф.А., Тимирханова Г.А., Пестрикова А.Г., Уразбаев М.А., Самородова А.И. Тиетансо-держащие ксантины как возможные корректоры системы гемостаза крови // Іп Всероссийский Съезд Фармацевтических Работников. 2014. С. 291.
- 8. Samorodov A., Kamilov F., Timirkhanova G. Antithrombotic activity of new 1-ethylxanthine cyclohexylammonium salt // FASEB J. 2014. № 28. P. 1054-1055. doi.org/10.1096/fasebj.28.1 supplement.1054.5

- 9. Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Никитина И.Л. Синтез и антидепрессивная активность 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл // Химико-фармацевтический журнал. 2019. Т. 53. № 11. С. 21–24. doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-11-21-24
- 10. Халиуллин Ф.А., Маматов Ж.К., Тимирханова Г.А. Синтез, антиагрегационная и антиоксидантная активность солей 2-[(1-изо-бутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин-8-ил)тио]-уксусной кислоты // Химикофармацевтический журнал. 2020. Т. 54. № 9. С. 9–14. doi.orq/10.30906/0023-1134-2020-54-9-9-14
- 11. Тимченко Т.В., Щербакова Л.И., Компанцев В.А. Общая характеристика, применение в медицине, методы качественного и количественного анализа пентоксифиллина // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1–2. С. 239.
- 12. Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Спасов А.А., Науменко Л.В., Кузнецова В.А. Синтез и антиагрегантная активность 8-замещенных 1-алкил-3-метил-7-(1-оксотиетанил-3) ксантинов // Химикофармацевтический журнал. 2014. № 47(3). С. 27–29.
- 13. Гущин И.С., Крышень К.Л., Бондаренко А.Б. Противовоспалительная активность противоаллергического препарата 7-[4-(4-бензгидрилпиперазинил-1)бутил]-3-метилксантина сукцината (теоритин) // Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18. № 2. С. 20–31.
- 14. Бакуменко М.Г. Влияние 7, 8-дизамещенных-3-метилксантинов на висцеральную стимуляцию и течение флогогенной воспалительной реакции // Український біофаримацевтичний журнал. 2013. № 4. С. 59–66.
- 15. Аматова Н.Ж., Маматов Ж.К., Самородов А., Тимирханова Г.А., Халиуллин Ф.А. Тиетансодержащие 1-бутилзамещенные ксантины: синтез и биологическая активность // In Новые направления в химии гетероциклических соединений. 2018. 482 с.

References

- 1. Davlyatova G. G., Valeeva L. A. Experimental study of the psychotropic activity of new xanthine derivatives. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan. 2013; 8(3): 93–96. (In Russ.).
- 2. Ivanova R. Yu., Kalayanov G. D., Ivanov E. I. Synthesis and properties of some xanthine derivatives. Nauchnyy vzglyad v budushchee = A scientific look into the future. 2020; 1(16): 53–59. doi.orq/10.30888/2415-7538.2020-16-01-036 (In Russ.).
- 3. Vlasenko N. A., Strutting E. M. To the question of the effect of caffeine on the autonomic regulation of the circulatory system. Visnik problem biologii i meditsini = Bulletin of problems of biology and medicine. 2019; 1(153): 75–78. doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-75-78 (In Russ.).
- 4. Severina T. G. Effect of caffeine-sodium benzoate on the activity of lysosomal liver enzymes and the resistance of rats to acute immersion hypothermia. Voennaya meditsina = Military medicine. 2009; 2(11): 110–114. (In Russ.).
- 5. Ivanchenko D. G. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1.8-disubstituted of theobromine. V. 8-benzylidenhydrazino-1-p-methylbenzyltheobromines. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal = Zaporozhye medical journal. 2015; 5(92): 89–92. doi.orq/10.14739/2310-1210.2015.5.53768. (In Russ.).
- 6. Davletyarova A. V., Khaliullin F. A., Galimova R. A., Nazipov N. M. Synthesis and biological activity of 1,3-dimethyl-8- (2-hydroxypropyl-1) thioxanthine derivatives. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan. 2007; 2(6): 66–69. (In Russ.).
- 7. Khaliullin F. A., Timirkhanova G. A., Pestrikova A. G., Urazbayev M. A., Samorodova A. I. Thietane-containing xanthines as possible correctors of the blood hemostasis system. Vserossiyskiy S"ezd Farmatsevticheskikh Rabotnikov = All-Russian Congress of Pharmaceutical Workers. 2014. 291 p. (In Russ.).
- 8. Samorodov A., Kamilov F., Timirkhanova G. Antithrombotic activity of new 1-ethylxanthine cyclohexylammonium salt. Faseb J. 2014; (28): 1054–1055. doi.org/10.1096/fasebj.28.1 supplement.1054.5
- 9. Shabalina Yu.V., Khaliullin F.A., Nikitina I.L. Synthesis and antidepressant activity of 8-amino-substituted 1-butyl-3-methylxanthines containing thietane ring. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal. 2019; 53(11): 21–24. doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-11-21-24 (In Russ.).
- 10. Khaliullin F.A., Mamatov Zh.K, Timirkhanova G.A. Synthesis, antiaggregatory and antioxidant activity of salts of 2 [(1-iso-butyl-3-methyl-7- (thietanyl-3) xanthin-8-yl) thio] -acetic acid. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal. 2020; 54(9): 9–14. doi.orq/10.30906/0023-1134-2020-54-9-9-14 (In Russ.).
- 11. Timchenko T.V., Shcherbakova L.I., Kompantsev V.A. General characteristics, application in medicine, methods of qualitative and quantitative analysis of pentoxifylline. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education. 2015; (1-2): 239. (In Russ.).
- 12. Shabalina Yu.V., Khaliullin F.A., Spasov A.A., Naumenko L.V., Kuznetsova V.A. Synthesis and antiplatelet activity of 8-substituted 1-alkyl-3-methyl-7- (1-oxothietanyl-3) xanthines. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal. 2014; 47(3): 27–29. (In Russ.).
- 13. Gushchin I.S., Kryshen K.L., Bondarenko A.B. Anti-inflammatory activity of antiallergic drug 7- [4- (4-benzhydrylpiperazinyl-1) butyl] -3-methylxanthine succinate (theoritin). Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergological Journal. 2021; 18 (2): 20–31. (In Russ.).
- 14. Bakumenko M. G. Effect of 7, 8-disubstituted-3-methylxanthines on visceral stimulation and the course of the phlogogenic inflammatory response. Ukraïns'kiy biofarimatsevtichniy zhurnal = Ukrainian Biopharmaceutical Journal. 2013; (4): 59–66. (In Russ.).

15. Amatova N.Zh., Mamatov J.K., Samorodov A., Timirkhanova G.A., Khaliullin F.A. Tietane-containing 1-butyl-substituted xanthines: synthesis and biological activity. Novye napravleniya v khimii geterotsiklicheskikh soedineniy = New directions in the chemistry of heterocyclic compounds. 2018: 482. (In Russ.).

Информация об авторах

- **А.А. Цибизова**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.
- **Г.Н. Умарова**, ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

Information about the authors

- **A.A. Tsybizova**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia
- G. N. Umarova, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia*

36

^{*} Статья поступила в редакцию 23.10.2021; принято к публикации 08.11.2021. The article was received 23.10.2021; accepted for publication 08.11.2021.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ В «ПРИКАСПИЙСКОМ ВЕСТНИКЕ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ»

- 1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны **с учетом** «**Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы**», составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.
- 2. «Прикаспийский вестник медицины и фармации» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.
- 3. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности согласно действующему законодательству. В случае нарушения данной гарантии и предъявлений в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.
- 4. С целью обеспечения опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется. В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (http://www.antiplagiat.ru).
- 5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, и авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления авторского текстового оригинала статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.
- 6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).
- 7. **Авторский оригинал статьи должен быть представлен в 3 экземплярах, а также в** э**лектронном виде.** Текст печатается в формате A4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое -2 см, правое -2 см, верхнее -2 см, нижнее -2,5 см.
- 8. Все **страницы авторского текстового оригинала статьи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.
- 9. На первой странице авторского текстового оригинала статьи указываются **сопроводитель**ные свеления:
 - 1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);
- 2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11рt; после названия точка не ставится);
- 3)) имя, отчество, фамилия автора(ов), полное наименование основного места работы, город и страна. Организационно-правовая форма юридического лица (ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.) не указывается (размер шрифта 11 рt). Сведения о месте работы авторов указывают после имен, отчеств, фамилий авторов на разных строках и связывают с авторами с помощью надстрочных цифровых обозначений (после фамилии);
- 4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р:
 - 14.01.01 «Акушерство и гинекология» (медицинские науки)

- 14.01.08 «Педиатрия» (медицинские науки)
- 14.01.23 «Урология» (медицинские науки)
- 14.01.14 «Стоматология» (медицинские науки)
- 14.01.06 «Психиатрия» (медицинские науки)
- 14.01.11 «Нервные болезни» (медицинские науки)
- 14.01.17 «Хирургия» (медицинские науки)
- 14.02.01 «Гигиена» (медицинские науки)
- 14.02.02 «Эпидемиология» (медицинские науки)
- 14.02.03 «Общественное здоровье и здравоохранение» (медицинские науки)
- 14.02.05 «Социология медицины» (медицинские науки)
- 14.04.01 «Технология получения лекарств» (фармацевтические науки)
- 14.04.02 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» (фармацевтические науки)
- 14.04.03 «Организация фармацевтического дела» (фармацевтические науки)
- 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» (фармацевтические науки)
- в соответствии с Приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 года № 118:
 - 3.1.4. «Акушерство и гинекология» (медицинские науки)
 - 3.1.21. «Педиатрия» (медицинские науки)
 - 3.1.13. «Урология и андрология» (медицинские науки)
 - 3.1.7. «Стоматология» (медицинские науки)
 - 3.1.17. «Психиатрия и наркология» (медицинские науки)
 - 3.1.24. «Неврология» (медицинские науки)
 - 3.1.9. «Хирургия» (медицинские науки)
 - 3.2.1. «Гигиена» (медицинские науки)
 - 3.2.2. «Эпидемиология» (медицинские науки)
 - 3.2.3 «Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины» (медицинские науки)
 - 3.4.1. «Промышленная фармация и технология получения лекарств» (фармацевтические науки)
 - 3.4.2. «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» (фармацевтические науки)
 - 3.4.3. «Организация фармацевтического дела» (фармацевтические науки)
 - 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология» (фармацевтические науки)
- 10. **Ниже следует аннотация** (не более 250 слов), **ключевые слова** (не меньше 3 и больше 15 слов или словосочетаний) (размер шрифта 10 pt). После ключевых слов точка не ставится. **Аннотация** должна быть информативна и структурирована (для оригинальных статей: цель, материалы и методы, результаты и заключение), должна полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.
- 11. Далее следует **перевод на английский язык названия статьи, сведений об авторах** (для обозначения отчества автора используется 1–2 буквы латинского алфавита), **аннотации и ключевых слов** в той же последовательности.
- 12. **Название статьи** должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.
- 13. **Основной текст статьи** должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.
- 14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей от 5 до 16 страниц, других видов статей и писем в редакцию 3—5 страниц, включая таблицы, рисунки и Список источников (10—15 источников для оригинальных статей, 20—30 источников для обзоров).
- 15. Текст авторского текстового оригинала статьи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

- 16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.
- 17. **В разделе «Материалы и методы»** должна быть ясно и четко описана **организация про- ведения данного исследования** (дизайн):
- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);
- критерии включения в наблюдения и исключения из них (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);
- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;
- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;
- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;
- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости р (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства (р < 0,05 или р > 0,05). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение (M + s)»; «медиана и квартили Ме [Q1; Q3]»). При использовании параметрических методов статистического анализа (например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.
- 18. В исследованиях, посвященных изучению эффективности и безопасности лекарственных средств, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять международные непатентованные наименования с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.
- 19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.
- 20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.
- 21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.
- 22. В разделе «Результаты и их обсуждение» следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

- 23. **Выводы** или заключение работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать в себя пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.
- 24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений с рекомендациями ИЮПАК.
- 25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество таблиц, графиков, рисунков или фотографий с подрисуночными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.
 - 26. При оформлении таблиц необходимо придерживаться следующих правил:
 - таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны иметь нумерационный заголовок, то есть быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №). Если в тексте статьи приведена одна таблица, то нумерационный заголовок не используется, слово «Таблица» сохраняется;
- каждая таблица должна иметь тематический заголовок, то есть краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится):
- заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно. Если автор приводит цифровые данные с единицами измерения, то они должны быть указаны в заголовках соответствующих колонок, без повторов на каждой строке;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует, но не дублировать ее;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание*: * уровень значимости изменений р < 0,05 относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);
- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.
- 27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью "Microsoft Graph", должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 рt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, lg), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.
- 28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.
 - 29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.
 - 30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.
- 31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью "Microsoft Equation".
- 32. После основного текста статьи следует поместить перечень затекстовых библиографических ссылок «Список источников» (размер шрифта 10 pt). Нумерация в перечне делается в порядке возрастания. Библиографические записи в перечне располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публи-

кации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список источников оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.7–2021. В тексте ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком источников, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список источников следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список источников зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.

Примеры оформления «Списка источников».

- 1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. М. : МЕДпресс-информ, 2007. 328 с.
- 2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. -2000. Т. 2, № 4. С. 278-286.
- 3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.
- 4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. Томск, 2002. 18 с.
- 5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой М.: ГБОУ ДПО ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 608 с.
- 6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin: New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // Nephrology. 2006. Vol. 11, № 4. P. 306–312.
- 34. Далее следует перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице ("References"), оформленный в следующем порядке:
- все авторы в транслитерированном варианте (использовать сайт https://translit.net/, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),
 - перевод названия статьи на английский язык,
 - наименование русскоязычного источника (журнала) в транслитерированном варианте,
 - перевод названия источника (журнала) на английский язык указывается после знака «=»,
 - выходные данные источника с обозначениями на английском языке.

Нумерация записей в дополнительном перечне затекстовых библиографических ссылок «**References**» должна совпадать с нумерацией записей в основном перечне затекстовых библиографических ссылок «Список источников».

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

- 1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. Forensic examination of bones. Moscow: BINOM Publishing House; 2017, 272 p. (In Russ.).
- 2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. Modern concepts of anemia in kidney insufficiency. Nefrologiya i dializ = Nephrology and dialysis. 2000; 2 (4): 278–286. (In Russ.).
- 3. **Пример оформления патента**: Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010. (In Russ.).
- 4. **Пример оформления диссертации:** Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011. 38 p. (In Russ.).
- 5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol. 2004; 3 (1): 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.

- 6. **Пример оформления статьи из сборника трудов**: Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology. Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy. Astrakhan': Astrakhan State Medical Academy; 2003: 388–391. (In Russ.).
- 7. Пример оформления материалов конференций: Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center. Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018. Astrakhan': Astrakhan State Medical University; 2018: 116–117. (In Russ.).
- 8. **Пример оформления интернет-ресурса**: State Register of Medicines. URL: http://grls.rosminzdrav.ru. (In Russ.).

После списка «References» приводятся дополнительные сведения об авторе (авторах) с предшествующими словами «Информация об авторе (авторах)» ("Information about the author (authors)").

Дополнительные сведения об авторе должны быть показаны в следующей последовательности: инициалы, фамилия, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, город, страна, электронный адрес.

Порядок принятия и продвижения статьи:

- 1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (http://www.antiplagiat.ru), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права и согласия на обработку персональных данных.
- 2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
 - 3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
 - 4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
- 5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, «Прикаспийский вестник медицины и фармации», редакция.

Авторский оригинал текста статьи, скан-копии сопроводительных документов (первая страница экземпляра рукописи с визой «В печать», подписью руководителя, заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов) направлять на сайт http://www.kaspmed.ru и/или на электронный адрес: prikasp.vestnik@mail.ru.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE "CASPIAN JOURNAL OF MEDICINE AND PHARMACY"

- 1. These requirements are developed to meet the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (IC-MJE) and can be updated in the future.
- 2. "Caspian Journal of Medicine and Pharmacy" accepts for publication scientific reviews, original articles, regulatory and procedural documents, peer reviews, and information materials that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.
- 3. The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author's guarantees.
- 4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual's work or ideas under one's own name, as well as fragment borrowing from other people's works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author's text. In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected. In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a certificate of its originality in the accompanying documents (http://www.antiplagiat.ru).
- 5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions. Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.
- 6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa "In print" and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and the last page should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).
- 7. The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form. The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left 2 cm, right 2 cm, top 2 cm, bottom 2.5 cm.
- 8. All **pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indention of 1 cm.
- 9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information**:
 - 1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);
 - 2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11pt; no full stop after the title);
- 3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);
- 4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 90-p of December 28, 2018):
 - 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology" (medical sciences),
 - 14.01.08 "Pediatrics" (medical sciences),
 - 14.01.23 "Urology" (medical sciences),
 - 14.01.14 "Stomatology" (medical sciences),
 - 14.01.06 "Psychiatry" (medical sciences),
 - 14.01.11 "Nervous diseases" (medical sciences),
 - 14.01.17 "Surgery" (medical sciences),
 - 14.02.01 "Hygiene" (medical sciences),
 - 14.02.02 "Epidemiology" (medical sciences),

- 14.02.03 "Public Health and Healthcare" (medical sciences),
- 14.02.05 "Medicine sociology" (medical sciences),
- 14.04.01 "Drug Production Technology" (pharmaceutical sciences),
- 14.04.02 "Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy" (pharmaceutical sciences),
- 14.04.03 "Organization of pharmaceutical affairs" (pharmaceutical sciences),
- 14.03.06 "Pharmacology, clinical pharmacology" (pharmaceutical sciences).

under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 118 of February 24, 2021:

- 3.1.4. "Obstetrics and Gynecology" (medical sciences),
- 3.1.21. "Pediatrics" (medical sciences),
- 3.1.13. "Urology and andrology" (medical sciences),
- 3.1.7. "Stomatology" (medical sciences),
- 3.1.17. "Psychiatry and narcology" (medical sciences),
- 3.1.24. "Neurology" (medical sciences),
- 3.1.9. "Surgery" (medical sciences),
- 3.2.1. "Hygiene" (medical sciences),
- 3.2.2. "Epidemiology" (medical sciences),
- 3.2.3 "Public Health and Healthcare organization, "Public health and healthcare organization, sociology and history of medicine" (medical sciences).
- 3.4.1. "Industrial pharmacy and Drug Production Technology" (pharmaceutical sciences),
- 3.4.2. "Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy" (pharmaceutical sciences),
- 3.4.3. "Organization of pharmaceutical affairs" (pharmaceutical sciences),
- 3.3.6. "Pharmacology, clinical pharmacology" (pharmaceutical sciences).
- 10. The accompanying information is followed by **a summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 10 pt). The summary should be concise and informative, and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.
- 11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.
- 12. The main text of the article should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.
- 13. The size of original articles is to be 5-10 pages, the size of review articles from 5 to 16 pages, other types of articles and letters to the editor 3-5 pages, including tables, figures, and a list of references (at least 20 sources for original articles and at least 30 for reviews).
- 14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.
- 15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.
- 16. The organization of the study (design) should be clearly and accurately described in «Materials and methods»:
- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);
- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc .;
- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them):
- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);
- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking ("blinding") with a placebo and medicament use in clinical tests;

- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;
- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;
- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., "0.001 was considered the critical value of the significance level"). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0,038), but not as an inequality (p < 0.05 or p > 0.05). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: "middle and high-quadratic deviation (M + s)"; "median and quartiles of Me [Q1; Q3]"). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.
- 17. In **studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan ("Lozap", firm-manufacturer "Zentiva", Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.
- 18. In research works devoted to the clinical stage of the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board
- 19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.
- 20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.
- 21. In "Results and their discussion" present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.
- 22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section "Conclusion" includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.
- 23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5-7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds according to IUPAC recommendations.
- 24. The number of **tables, graphs, figures** or **photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**
 - 25. When **making tables** observe the following rules:
 - tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol \mathbb{N}_{2});
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;

- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, Note: * the level of significance of changes is p < 0,05 compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);
- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.
- 26. Graphs and diagrams in the article should be made using «Microsoft Graph», numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating "Fig. 1. Name", 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, lg), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.
- 27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.
 - 28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.
 - 29. A single illustration should not be numbered.
- 30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».
- 31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.
- 32. The main text should be followed by "References" (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

Reference to a journal publication: list the names and initials of all authors if six or fewer, otherwise list the first six and add the "et al."; do not use periods after the authors' initials; the title of the publication; the name of the journal (collection); the year of publication, volume, issue number, page (from - to).

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Zaretskiy A. P., Kuleshov A. P., Gromygko G. A. Sovremennye mediko-tekhnicheskie kontseptsii analiza endokardial'nykh signalov pri fibrillyatsii predserdiy [Current Medical and Technical Concepts in the Analysis of Endocardial Signals in Atrial Fibrillation]. Meditsinskaya tekhnika [Biomedical Engineering], 2017, no. 3 (303), pp. 23–27.

if the source is in the Latin characters

Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. African Journal of Biotechnology, 2018, vol. 17, no. 10, pp. 306–310.

Uphoff E. P. Bird P. K., Antó J.M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. European Respiratory Journal. Open Research, 2017, vol. 3. no. 3, pii: 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

Reference to a book: provide the names and initials of all authors, the book title by the cover sheet, place of publication, publisher, year, total number of pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Osipenkova-Vichtomova T. K. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.

if the source is in the Latin characters

Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology, 2016, 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: provide inclusive page numbers, authors, chapter titles, book title, editor, publisher and year.

Example:

Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K.W. Kinzler. New York, McGraw-Hill, 2002, pp. 93-113.

Media: provide specific URL address and date information was accessed.

Example: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. FDA Consumer magazine [serial online]. January–February 1996. Available at: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html. Accessed August 31, 1998.

Conferences and Meetings:

if the source is in the Cyrillic characters

Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizatsiya ispol'zovaniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom observatsionnom otdelenii oblastnogo perinatal'nogo tsentra [Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center]. Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny" [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 116–117.

if the source is in the Latin characters

Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS). Ed.; Ferreira de Oliveira M.J. Jul 28-Aug 2 2002, Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany), Peter Lang, 2004, 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 38 p.

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo, 2005, 276 p.

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc., 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopicgrasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text

(http://www.antiplagiat.ru), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.

- 2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).
 - 3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.
 - 4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.
- 5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000, Astrakhan State Medical University, «Caspian Journal of Medicine and Pharmacy», the editorial board.

Scanned copies of accompanying documents, the first page of one of the copies of the manuscript with the visa "In print", the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution, the last page with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please, send to http://www.kaspmed.ru, prikasp.vestnik@mail.ru.

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

прикаспийский вестник

МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Научно-практический журнал

2021

TOM 2

No 4

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор — О.В. Рубальский Компьютерная правка и макетирование — А.Х. Кадырова Дата выхода — 30.12.2021 Уч. печ. л. — 2.8 Заказ № 5121 Тираж 500 экз. (Первый завод — 50 экз.) Цена свободная

Отпечатано в Редакционно-издательском отделе ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Адрес издателя, редакции, типографии: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121