3. Ромодановский, Д. П. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 у караецев и черкесов / Д. П. Ромодановский, Б. А. Хапаев, И. В. Игнатьев [и др.] // Биомедицина. – 2010. – № 2. – С. 33–37.
4. Степанян, С. А. Особенности фармакотерапии бензодиазепиновыми анксиолитиками у пациенток с депрессивными расстройствами – представительниц

различных этнических сообществ Ставропольского края / С. А. Степанян, Э. А. Манвелян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78 (Прил.). – С. 55.

5. Dawood, S. Pharmacology, pharmacogenetics, and pharmacoepidemiology: three ps of individualized therapy / S. Dawood // Cancer Invest. – 2009. – Vol. 27, № 8. – P. 809–815.
3. Romodanovsky D. P., Khapayev B. A., Ignatyev I. V., Kukes V. G., Karkishchenko V. N. *Biomeditsina. – Biomedicine*. 2010;2:33–37.
4. Stepanyan S. A., Manvelyan E. A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. – Experimental and clinical pharmacology*. 2015;78:55.
5. Dawood S. *Cancer Invest*. 2009;27(8):809–815.

References

1. Baturin V. A., Tsarukjan A. A. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2013;8(1):86–87.
2. Manvelyan E. A., Stepanyan S. A. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. – Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2015;13:166.

Сведения об авторах:

Манвелян Элеонора Аслибековна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации института живых систем; тел.: (8652)330853, 89097706695; e-mail: manvejan@rambler.ru
Степанян Светлана Армаисовна, аспирант; тел.: (8652)355068, 89886762226; e-mail: stepanyansvetlana@mail.ru
Манвелян Микаэль Михайлович, студент; тел.: 89682778125; e-mail: mik.manvelyan@mail.ru

© Коллектив авторов, 2016

УДК 615.322:547.314.2:582.998.1

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11147>

ISSN – 2073-8137

ПРИРОДНЫЕ ПОЛИАЦЕТИЛЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

А. М. Насухова¹, В. Н. Оробинская², Д. А. Коновалов¹, У. А. Кузьмина¹, З. Х. Шханукова¹

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия

² Северо-Кавказский государственный университет – филиал в Пятигорске, Россия

NATURAL POLYACETYLENE COMPOUNDS WITH ANTITUBERCULAR ACTIVITY

Nasuhova A. M.¹, Orobinskaya V. N.², Konovalov D. A.¹, Kuzmina U. A.¹, Shchanukova Z. H.¹

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a Branch of Volgograd State Medical University, Russia

² Pyatigorsk affiliate of North Caucasus Federal University, Russia

Приведены данные литературы о противотуберкулезной активности некоторых полиацетиленовых соединений, выделенных из высших растений. Рассмотрены аспекты взаимосвязи структуры – противотуберкулезной активности отдельных полиацетиленов.

Ключевые слова: полиацетилены, противотуберкулезная активность, *Apiaceae*, *Araliaceae*, *Asteraceae*

The review presents the literature data on anti-TB activity of some polyacetylene compounds isolated from higher plants, aspects of the relationship structure – TB activity of certain polyacetylenes.

Keywords: polyacetylenes, antitubercular activity, *Apiaceae*, *Araliaceae*, *Asteraceae*

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулез по-прежнему входит в число инфекционных болезней, уносящих значительное число жизней. Число заболевших в 2013 году составило 9,0 млн человек, а 1,5 млн человек умерли от туберкулеза [1]. Проблема усугубляется распространением случаев лекарственной устойчивости возбудителя. Доля новых случаев туберкулеза с множественной ле-

карственной устойчивостью в 2013 году составила 3,5 %, более половины из которых приходится на три страны: Индию, Китай и Российскую Федерацию.

В последние годы внимание исследователей, занимающихся разработкой новых противотуберкулезных препаратов, вновь привлечено к природным источникам их получения. Это обусловлено не только проблемой множественной лекарственной устойчи-

вости, но и поиском новых веществ-лидеров в ряду малоизученных классов природных соединений. Одним из таких классов являются полиацетиленовые соединения.

Природными полиацетиленами принято называть соединения, содержащие в своей структуре две или более тройные связи. В широком смысле ацетиленовые соединения включают все вещества с углерод-углеродной тройной связью или алкинильной функциональной группой.

Ацетилены широко распространены в природе и обнаружены в высших растениях, мхах, лишайниках, грибах, микроорганизмах, морских водорослях, губках, оболочниках, насекомых, лягушках [10–13].

Полиацетилены наиболее часто встречаются в семи семействах высших растений: *Apiaceae*, *Araliaceae*, *Asteraceae*, *Campanulaceae*, *Oleaceae*, *Pittosporaceae* и *Santalaceae*. Спорадически обнаруживаются ещё в семнадцати растительных семействах [2, 9].

Oplopanax horridus (Smith) Miq. – кустарник из семейства аралиевых (*Araliaceae*), широко произрастающий в лесах на западе Северной Америки и используемый в традиционных лекарственных средствах коренного населения Британской Колумбии для лечения туберкулеза. В процессе исследования метанольного извлечения из флоры стебля растения была установлена его антибактериальная активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и стойкого к изониазиду штамма *M. avium* [17].

В результате фракционирования было выделено 5 полиацетиленов (рис. 1). Соединения 1 и 5 полностью ингибировали рост микроорганизмов в концентрации 10 мкг/диск.

Соединение	R ₁	R ₂	C ₁ -C ₂
1	H	CH ₃	-
2	OH	CH ₃	-
3	OH	CH ₃	дигидро
4	OH	CH ₃ COO	-
5	OH	CH ₃ COO	дигидро

Рис. 1. Полиацетилены, выделенные из *O. horridus*

Angelica sinensis (Oliv). Diels – многолетнее растение из семейства сельдерейных, встречающееся на северо-западе Китая. Корни растения, как лекарственное растительное сырье, включены в Фармакопею Китайской Народной Республики [8].

Исследование противотуберкулезной активности отдельных фракций (метанольной, петролейно-эфирной и хлороформной), выделенных из сырья *Angelica sinensis*, выявило активности со значениями минимально ингибирующих концентраций (МИК) 85,1; 64,0 и 63,1 мкг/мл соответственно. Последующие исследования привели к выделению и идентификации пяти полиинов: фалькариндиола (6), 9Z,17-октадекадиен-12,14-диин-1,11,16-триол, 1-ацетата (7), оплопандиола (8), гептадека-1-ен-9,10-эпокси-4,6-диин-3,8-диола (9) и 8-гидрокси-1-метокси-(Z)-9-гептадецен-4,6-диин-3-она (10). Все вещества были изучены в отношении двух патогенных линий *M. tuberculosis* (H37Rv и ERDMAN). Наиболее активными оказались соединения 6 и 7, показав значения МИК от 1,4 до 26,7 мкг/мл. Соединения 8 (49,5 и 50,2 мкг/мл соответственно), 9 и 10 (> 60 мкг/мл)

существенно им в этом уступали. Однако ни одно из пяти полиацетиленовых соединений не проявило выраженной цитотоксичности в отношении линии клеток VERO, хотя этот вид активности хорошо известен для данного класса соединений [4, 5].

Сравнивая структуры выделенных соединений и установленную в эксперименте противотуберкулезную активность, авторы обосновывают их возможные взаимосвязи (рис. 2). Это сравнение показывает, что функциональные группы в области А и области В, по мнению исследователей, важны для проявления данной активности. Кроме того, присутствие функциональных групп в области С (например, терминальная ацетатная группа в соединении 7) может существенно ее увеличить.

Рис. 2. Взаимосвязь противотуберкулезной активности и структуры полиинов, выделенных из *A. sinensis*

При скрининговом исследовании на противотуберкулезную активность (в отношении *M. tuberculosis* H37Ra) некоторых извлечений из побегов *Exocarpos latifolius* R. Br. (сем. *Santalaceae*) – вечнозеленого кустарника со съедобными плодами и ароматной древесиной в качестве самых активных компонентов была выделена экзокарповая кислота и несколько биосинтетически близких соединений (табл.).

Таблица

МИК₁₀₀ полиацетиленов из побегов *Exocarpos latifolius* и рифампицина в отношении *Mycobacterium tuberculosis*

Соединение	МИК ₁₀₀ (мкг/мл)	МИК ₁₀₀ (мкМ)
11	20	73
12	50	164
13	50	133
14	125	452
15	75	271
Рифампицин	0,25	0,3

Соединения 12 и 13 показали противотуберкулезную активность, сопоставимую с активностью экзокарповой кислоты (73 мкМ) [18].

Используя результаты иерархического кластерного анализа, авторы утверждают, что характер экс-

прессии генов при воздействии экзокарповой кислоты очень близок известным ингибиторам биосинтеза миколовой кислоты.

Первичное исследование метанольного извлечения из воздушно-сухих корней *Polyalthia debilis* (Piere) Finet & Ganep. (сем. *Annonaceae*) – травянистого растения, широко произрастающего в северо-восточной части Таиланда, показало его активность в отношении *M. tuberculosis* H37Ra (МИК 12,5 мкг/мл) в тесте с аламаровым синим (Microplate Alamar Blue Assay). В качестве препаратов сравнения были использованы изониазид и канамицина сульфат (МИК 0,04–0,09 и 2,0–5,0 мкг/мл, соответственно) [22].

Последующее изучение позволило выделить и идентифицировать шесть новых линейных C₂₅- и C₂₇-полиацетиленовых ацетогенинов, получивших название дебилизинов А–F. Некоторые из этих веществ показали умеренную противотуберкулезную активность в отношении *M. tuberculosis* (МИК 12,5–25,0 мкг/мл).

Aralia nudicaulis, или дикая сарсапарель, произрастает в Северной Америке и используется как традиционное лекарственное растение. Водный экстракт корневищ *Aralia nudicaulis*, собранных в New Brunswick (Канада), продемонстрировал противотуберкулезную активность в отношении *M. tuberculosis* H37Ra и *M. avium* [24]. Метанольный экстракт, полученный из высушенных корневищ растения, D. Webster с соавторами разделили на фракции и исследовали в отношении *M. tuberculosis* H37Ra на микропланшете с использованием красителя аламаровый синий (Alamar Blue). В процессе фракционирования, флеш-хроматографии и нормально-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) были выделены и идентифицированы (3R)-фалькаринол и (3R, 9R, 10S)-панаксидол как главные активные компоненты [19]. Их содержание составило 0,33 и 0,32 % соответственно (в пересчете на абсолютно сухой вес корневищ).

Содержание этих соединений в корневищах *Aralia nudicaulis* намного выше, чем в других известных источниках фалькаринола и производных C₁₇-диенов, таких как красный женьшень и морковь дикая.

Фалькаринол показал выраженное ингибирование *M. tuberculosis* H37Ra в концентрации 25,6 мкМ (6,25 мкг/мл) при IC₅₀ = 15,3 мкМ (3,73 мкг/мл), а панаксидол – 36,0 мкМ (9,38 мкг/мл) при IC₅₀ = 23,5 мкМ (6,13 мкг/мл).

Гексановое извлечение из корней любистка значительно подавляло в эксперименте *in vitro* рост клеток штаммов *M. smegmatis* mc2155 и *M. bovis* BCG. (Z)-Лигустилид, (Z)-3-бутилиденфталид, (E)-3-бутилиденфталид, 3-бутилфталид, α-претанеол, фалькариндиол, левитил А, псорален и бергаптен были выделены из этого извлечения и исследованы J. Guzman с соавт. на их способность ингибировать рост клеток *M. tuberculosis* H37Rv [15]. Фалькариндиол показал наибольшую активность (МИК = 20 мг/л). Фалькариндиол ранее был обнаружен в корнях любистка в достаточно значительном для полиацетиленов количестве (0,1 %) [14, 23].

Корни *Heracleum maximum* W. Bartram (сем. *Ariaceae*) в традиционной медицине народов Северной Америки ранее в виде водного отвара (чая) широко использовались при лечении различных инфекций, включая заболевания легких и туберкулез. Дальнейшие исследования подтвердили, что водные извлечения из корней *Heracleum maximum* обладают выражен-

ной противотуберкулезной активностью, стимулируя иммунную систему через продукцию интерлейкина 6, при этом являясь практически нетоксичными к ряду исследованных клеточных линий человека [24]. Подобная активность была установлена и у метанольных извлечений из корней этого растения. Последующее фракционирование, флеш-хроматография и нормально-фазная ВЭЖХ позволили выделить и идентифицировать фалькариндиол (0,31 % на сухой вес), бергаптен, изобергаптен, ангелицин, сфондин, пимпинеллин, изопимпинеллин и 6-изопентенилксиизобергаптен как главные компоненты, для которых была установлена МИК в отношении *M. tuberculosis* H37Ra [21].

В сравнении с другими выделенными соединениями (3R, 8S)-фалькариндиол показал наибольшую активность (МИК 6,25 и IC₅₀ 1,6±0,2 мкг/мл). В качестве позитивного контроля использовался рифампин (МИК 3,13×10⁻³ и IC₅₀ 2,1×10⁻⁴±0,2×10⁻⁵ мкг/мл).

Данные о том, что фалькариндиол характеризуется очень низкими уровнями токсичности к клеткам млекопитающих *in vitro* [16] и *in vivo* [20], предполагают перспективы дальнейшего исследования этого соединения в качестве противотуберкулезного агента.

Проведенные ранее нами предварительные исследования эфирных масел некоторых представителей семейства астровых, произрастающих на Кавказе, показали, что некоторые из них являются перспективными объектами для последующего изучения и разработки лекарственных средств противотуберкулезной направленности [3].

При этом определение чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к официнальным противотуберкулезным препаратам (стрептомицин – 10 мг/мл; изониазид – 2 мг/мл; канамицин – 45 мг/мл; рифампицин – 20 мг/мл; этамбутол – 7,5 мг/мл; протионамид – 30 мг/мл) и к образцам испытуемых эфирных масел (20 мг/мл) проводилось методом, в основе которого лежит использование нитратредуктазной реакции для раннего выявления МБТ [7]. Метод используется для штаммов *M. tuberculosis*, обладающих нитратредуктазной активностью. Выявление нитратредуктазной реакции проводилось стандартным реактивом Грисса.

Исследования установили выраженную противотуберкулезную активность эфирных масел череды поникшей и полыни метельчатой [6]. Интересно, что в этих эфирных маслах в качестве основных компонентов (более 50 % от суммы соединений) обнаружены ароматические полиацетиленовые соединения: капиллен и капиллин в эфирном масле полыни метельчатой, а фенилгептатриин в эфирном масле череды поникшей.

Таким образом, полученные различными исследователями группами результаты по изучению противотуберкулезной активности полиацетиленов растительного происхождения показывают, что это перспективный класс природных соединений с точки зрения поиска новых соединений-лидеров и создания на их основе эффективных лекарственных средств. Установленные отдельными авторами закономерности проявления этого вида фармакологической активности в связи со структурой выделенных полиацетиленов позволяют также надеяться на возможность получения на их основе различных производных с более высокой активностью.

Литература

1. Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом, 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/
2. Коновалов, Д. А. Природные полиацетиленовые соединения // Д. А. Коновалов // Фармация и фармакология. – 2014. – № 4 (5). – С. 23–48.

3. Коновалов, Д. А. Разработка методов хемотаксономического прогнозирования поиска биологически активных веществ в растениях сем. астровые (роды тысячелистник, полынь и др.) : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / Коновалов Д. А. – Пятигорск, 2000. – 42 с.
4. Коновалов, Д. А. Цитотоксические свойства полиацетиленовых соединений растений. I / Д. А. Коновалов // Растительные ресурсы. – 2014. – Т. 50, № 1. – С. 153–171.
5. Коновалов, Д. А. Цитотоксические свойства полиацетиленовых соединений растений. II / Д. А. Коновалов // Растительные ресурсы. – 2014. – Т. 50, № 2. – С. 279–296.
6. Насухова, А. М. Сравнительное изучение эфирного масла и гексанового извлечения из надземной части *Bidens cernua* L. / А. М. Насухова, Д. А. Коновалов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1 (53). – С. 50–52.
7. Поляков, А. Е. Прямой нитратредуктазный метод определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* / А. Е. Поляков, И. К. Мазурова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2007. – № 5. – С. 35–36.
8. China Pharmacopoeia Committee. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Radix Angelica sinensis; Beijing, P. R. China: 2000. P. 101.
9. Christensen, L. P. Biological activities of naturally occurring acetylenes and related compounds from higher plants / L. P. Christensen // Rec. Res. Dev. Phytochem. – 1998. – Vol. 2. – P. 227–257.
10. Christensen, L. P. Bioactive polyacetylenes in food plants of the Apiaceae family: occurrence, bioactivity and analysis / L. P. Christensen, K. Brandt // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2006. – Vol. 41, № 3. – P. 683–993. doi: 10.1016/j.jpba.2006.01.057
11. Dembitsky, V. M. Acetylenic terrestrial anticancer agents / V. M. Dembitsky, D. O. Levitsky // Nat. Prod. Commun. – 2006. – Vol. 1, № 5. – P. 405–429. doi: 10.2174/187152008783497073#sthash.kKUHL62.dpuf
12. Dembitsky, V. M. Anticancer activity of natural and synthetic acetylenic lipids / V. M. Dembitsky // Lipids. – 2006. – Vol. 41, № 10. – P. 883–924. doi: 10.1007/s11745-006-5044-3
13. Dembitsky, V. M. Acetylenic aquatic anticancer agents and related compounds / V. M. Dembitsky, D. O. Levitsky, T. A. Glorizova [et al.] // Nat. Prod. Commun. – 2006. – Vol. 1, № 89. – P. 773–812.
14. Deng, Sh. Anti-TB Polyynes from the roots of *Angelica sinensis* / Sh. Deng, Y. Wang, T. Inui [et al.] // Phytother. Res. – 2008. – Vol. 22, № 7. – P. 878–882. doi: 10.1002/ptr.2303
15. Guzman, J. D. Antimycobacterials from Lovage Root (*Ligusticum officinale* Koch) / J. D. Guzman, D. Evangelopoulos, A. Gupta [et al.] // Phytother. Res. – 2013. – Vol. 27, № 7. – P. 993–998. doi: 10.1002/ptr.4823
16. Inui, T. Sesquiterpenes from *Oplopanax horridus* / T. Inui, Y. Wang, D. Nikolic [et al.] // Journal of Natural Products. – 2010. – Vol. 73. – P. 563–567. doi: 10.1021/np900674d
17. Kobaisy, M. Antimycobacterial Polyynes of Devil's Club (*Oplopanax horridus*), a North American Native Medicinal Plant / M. Kobaisy, Z. Abramowski, L. Lerner [et al.] // J. Nat. Prod. – 1997. – Vol. 60. – P. 1210–1213. doi: 10.1021/np970182j
18. Koch, M. Exocarpic Acid Inhibits Mycolic Acid Biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis* / M. Koch, T. S. Bugni, M. Sondossi [et al.] // Planta medica. – 2010. – Vol. 76. – P. 1678–1682. doi: 10.1055/s-0030-1249939
19. Li, H. Anti-mycobacterial diynes from the Canadian medicinal plant *Aralia nudicaulis* / H. Li, T. O'Neill, D. Webster [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2012. – Vol. 140, № 1. – P. 141–144. doi: 10.1016/j.jep.2011.12.048
20. Ohnuma, T. Dietary diacetylene falcariindiol induces phase 2 drug-metabolizing enzymes and blocks carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice through suppression of lipid peroxidation / T. Ohnuma, E. Anan, R. Hoashi [et al.] // Biol. Pharmaceut. Bull. – 2011. – Vol. 34. – P. 371–378. doi: 10.1248/bpb.34.371
21. O'Neill, T. The Canadian medicinal plant *Heracleum maximum* contains antimycobacterial diynes and furanocoumarins / T. O'Neill, J. A. Johnson, D. Webster [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2013. – Vol. 147. – P. 232–237. doi: 10.1016/j.jep.2013.03.009
22. Panthama, N. Polyacetylenes from the Roots of *Polyalthia debilis* / N. Panthama, S. Kanokmedhakul, K. Kanokmedhakul // J. Nat. Prod. – 2010. – Vol. 73. – P. 1366–1369. doi: 10.1021/np1001913
23. Schinkovitz, A. Antimycobacterial Polyacetylenes from *Levisticum officinale* / A. Schinkovitz, M. Stavri, S. Gibbons [et al.] // Phytother. Res. – 2008. – Vol. 22. – P. 681–684. doi: 10.1002/ptr.2408
24. Webster, D. Antimycobacterial screening of traditional medicinal plants using the microplate resazurin assay / D. Webster, T. D. G. Lee, J. Moore [et al.] // Canad. J. Microbiol. – 2010. – Vol. 56, № 6. – P. 487–494. doi: 10.1139/w10-035

References

1. The report of the World Health Organization on global struggle against a tuberculosis, 2014. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/
2. Konovalov D. A. *Farmatsiya i farmakol. – Pharmacy and Pharmacology*. 2014;4:23-48.
3. Konovalov D. A. Razrabotka metodov khemotaksonomicheskogo prognozirovaniya poiska biologicheskikh aktivnykh veshchestv v rasteniyakh sem. astroye (rody tysyachelistnik, polyn i dr.). Pyatigorsk; 2000. 42 p.
4. Konovalov D. A. *Rast. res. – Plant resources*. 2014;50(1):153-171.
5. Konovalov D. A. *Rast. res. – Plant resources*. 2014;50(2):279-296.
6. Nasukhova A. M., Konovalov D. A. *Vest. Volg. gos. med. univ. – Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2015;1:50-52.
7. Polyakov A. E., Mazurova I. K. *Zh. mikrob., epidemiol. i immunol. – Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*. 2007;5:35-36.
8. China Pharmacopoeia Committee. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Radix Angelica sinensis; Beijing, P. R. China: 2000. P. 101.
9. Christensen L. P. *Rec. Res. Dev. Phytochem*. 1998;2:227-257.
10. Christensen L. P., Brandt K. J. *Pharm. Biomed. Anal.* 2006;41(3):683-993. doi: 10.1016/j.jpba.2006.01.057
11. Dembitsky V. M., Levitsky D. O. *Nat. Prod. Commun.* 2006;1(5):405-429. doi: 10.2174/187152008783497073#sthash.kKUHL62.dpuf
12. Dembitsky V. M. *Lipids*. 2006;41(10):883-924. doi: 10.1007/s11745-006-5044-3
13. Dembitsky V. M., Levitsky D. O., Glorizova T. A. [et al.] *Nat. Prod. Commun.* 2006;1(89):773-812.
14. Deng Sh., Wang Y., Inui T. [et al.] *Phytother. Res.* 2008;22(7):878-882. doi: 10.1002/ptr.2303
15. Guzman J. D., Evangelopoulos D., Gupta A. *Phytother. Res.* 2013;27(7):993-998. doi: 10.1002/ptr.4823
16. Inui T., Wang Y., Nikolic D. [et al.] *J. Nat. Prod.* 2010;73:563-567. doi: 10.1021/np900674d
17. Kobaisy M., Abramowski Z., Lerner L. [et al.] *J. Nat. Prod.* 1997;60:1210-1213. doi: 10.1021/np970182j
18. Koch M., Bugni T. S., Sondossi M. [et al.] *Planta med.* 2010;76:1678-1682. doi: 10.1055/s-0030-1249939
19. Li H., O'Neill T., Webster D. [et al.] *J. Ethnopharmacol.* 2012;140(1):141-144. doi: 10.1016/j.jep.2011.12.048
20. Ohnuma T., Anan E., Hoashi R. [et al.] *Biol. Pharm. Bull.* 2011;34:371-378. doi: 10.1248/bpb.34.371
21. O'Neill T., Johnson J. A., Webster D. [et al.] *J. Ethnopharmacol.* 2013;147:232-237. doi: 10.1016/j.jep.2013.03.009
22. Panthama N., Kanokmedhakul S., Kanokmedhakul K. *J. Nat. Prod.* 2010;73:1366-1369. doi: 10.1021/np1001913
23. Schinkovitz A., Stavri M., Gibbons S. [et al.] *Phytother. Res.* 2008;22:681-684. doi: 10.1002/ptr.2408
24. Webster D., Lee T. D. G., Moore J. [et al.] *Canadian J. Microb.* 2010;56(6):487-494. doi: 10.1139/w10-035

Сведения об авторах:

Насухова Аида Махмудовна, аспирант кафедры фармакогнозии; тел.: 89898658086; e-mail: nasuhov.5@mail.ru

Оробинская Валерия Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры окружающей среды;
тел.: 89283519325; e-mail: orobinskaya.val@yandex.ru

Коновалов Дмитрий Алексеевич, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии;
тел.: (8793)322076, 89283519349; e-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru

Кузьмина Ульяна Андреевна, аспирант; тел.: 89287130709; e-mail: ulyashka_@mail.ru

Шханукова Зурьяна Хасанбиевна, аспирант; тел.: 89188762705; e-mail: sh_zuryana@mail.ru

© П. В. Корой, А. В. Ягода, 2016

УДК 616.348.002-008.314.4

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11148>

ISSN – 2073-8137

СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА МИКРОСКОПИЧЕСКОГО КОЛИТА

П. В. Корой, А. В. Ягода

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

MODERN PARADIGM OF MICROSCOPIC COLITIS

Koroy P. V., Yagoda A. V.

Stavropol State Medical University, Russia

Освещено современное состояние проблемы относительно редко пока ещё диагностируемого заболевания – микроскопического колита, включая вопросы эпидемиологии, патогенеза, клиники, новых диагностических подходов и терапевтических стратегий.

Ключевые слова: микроскопический колит, лимфоцитарный колит, коллагеновый колит, диарея, лечение, будесонид

The article presents the current state of the problem of rarely yet diagnosed disease – microscopic colitis, including epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation, new diagnostic approaches and therapeutic strategy.

Kew words: microscopic colitis, lymphocytic colitis, collagenous colitis, diarrhea, treatment, budesonide

Микроскопический колит – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки неизвестной этиологии, характеризующееся водянистой диареей продолжительностью более 4 недель, отсутствием эндоскопических и наличием характерных гистологических изменений слизистой оболочки толстой кишки [20, 45, 50]. Микроскопический колит подразделяется на лимфоцитарный и коллагеновый колиты, имеющие схожую клиническую картину и различающиеся морфологическими проявлениями [44, 51].

Эпидемиология

Предполагается, что от 4 до 10–20 % случаев хронической диареи обусловлены микроскопическим колитом, а его заболеваемость и распространенность сопоставимы с таковыми при язвенном колите и болезни Крона [8, 20, 36, 46]. В Европе и Северной Америке ежегодная заболеваемость коллагеновым и лимфоцитарным колитами составляет 2,6–10,8 и 2,2–14,0 случаев на 100 000 населения соответственно [20, 37, 40, 46, 58]. В западных странах заболеваемость микроскопическим колитом колеблется от 1 до 19 случаев на 100 000 населения в год, а его распространенность достигает 48–219 человек на 100 000 населения [15, 43, 46, 55, 58].

В 80–90-е годы прошлого века отмечено увеличение заболеваемости микроскопическим колитом. Так, в Северной Америке с 1985 по 2001 год наблюдения она увеличилась практически в 20 раз – с 1,1 до 19,6 случаев на 100 000 населения в год, а распространенность составила 103 случая на 100 000 населения (39,3 и 63,7 случаев для коллагенового и лимфоцитарного колитов соответственно) [46]. По данным европейского исследования, заболеваемость микроскопическим колитом возросла с 6,8 до 11,8 случаев на 100 000 населения в год [40]. Предполагается, что в основе этого роста лежит старение популяции или улучшение диагностики, в том числе более частое использование колоноскопии с биопсией [60]. В пользу последнего факта свидетельствует стабилизация уровней заболеваемости в этих регионах за последние 10–15 лет [15, 55].

Хотя микроскопический колит может быть диагностирован в любом возрасте, чаще он встречается у лиц старше 50 лет (средний возраст – 65 лет), однако возраст 25 % больных не превышает 45 лет [36, 46, 58]. В ряде исследований продемонстрирован более молодой возраст больных коллагеновым колитом по сравнению с лимфоцитарным [20]. Среди заболевших преобладают женщины, что особенно характерно для коллагенового колита (соот-