

### Сведения об авторах:

Горошинская Ирина Александровна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей; тел.: (863)2001000(481), 89281757704; e-mail: iagor17@mail.ru

Шевченко Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения онкоурологии; тел.: (863)2001000(430), 89185547755; e-mail: alexshew@mail.ru

Филатова Елена Валерьевна, младший научный сотрудник, врач-онколог отделения онкоурологии; тел.: (863)2001000(431), 89604579741; e-mail: lenafeel@mail.ru

Немашкалова Людмила Анатольевна, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей; тел.: (863)2001000(482), 89185197746; e-mail: rnioi.biochem@gmail.com

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.314.17-008.1

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11124>

ISSN – 2073-8137

## ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ НИОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ДОКСОРУБИЦИНА

И. А. Базиков, Э. В. Бейер, А. Н. Мальцев, Е. А. Гоптарева, Н. И. Малинина, В. С. Боташева, В. И. Королькова

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

### STUDY OF HEPATOTOXICITY OF NIOSOMAL FORM OF DOXORUBICIN

Bazikov I. A., Beyer E. V., Maltsev A. N., Goptareva E. A., Malinina N. I., Botasheva V. S., Korolkova V. I.

Stavropol State Medical University, Russia

Исследование хронической токсичности ниосомальной формы доксорубицина при его системном применении в максимальной дозе 2,6 мг/кг оказывало умеренное гепатотоксическое действие, что проявлялось в цитолитическом синдроме и нарушении показателей гемопоэза и гемостаза. Снижение дозы ниосомального доксорубицина до 1,6–2,0 мг/кг не вызывало изменений гематологических, биохимических и патоморфологических показателей лабораторных животных.

*Ключевые слова: ниосомы, доксорубицин, гепатотоксическое действие, цитолитический синдром*

The study of chronic toxicity of the niosomal form of doxorubicin when administered systemically to a maximum dose of 2.6 mg/kg has a moderate hepatotoxicity, which was manifested in the cytolytic syndrome and in violation of hematopoiesis and hemostasis parameters. Reducing the dose of niosomal form of doxorubicin to 1.6–2.0 mg/kg did not cause changes in hematological, biochemical and pathological parameters of laboratory animals.

*Keywords: niosomes, doxorubicin, hepatotoxic effects, cytolytic syndrome*

**Противоопухолевые препараты, уничтожая атипичные клетки, одновременно повреждают и быстро делящиеся клетки костного мозга, слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта, волосяных фолликулов. Возникновение побочных эффектов при проведении химиотерапии онкологическим больным связано со спецификой противоопухолевого эффекта препаратов, их низкой избирательностью действия, а также с необходимостью поддерживать достаточно высокую терапевтическую дозу. Выраженность побочных эффектов зависит от типа, общей и суммарной дозы препарата, а также от длительности химиотерапии.**

Поражение печени, возникающее в результате приема медикаментов, является проблемой фармако-терапии. Учитывая роль печени в метаболизме хими-

ческих веществ, можно утверждать, что не существует лекарств, которые в определенных условиях не вызывали бы повреждения печени. Средства противоопухолевой химиотерапии занимают лидирующие позиции по частоте и тяжести вызываемых ими гепатотоксических реакций. В связи с этим целью данной работы явилось изучение гепатотоксичности опытного образца ниосомальной формы противоопухолевого препарата доксорубицина при его длительном применении.

**Материал и методы.** Исследование хронической токсичности ниосомальной формы доксорубицина проводили на белых беспородных крысах. Подбор животных в группы проводили произвольно методом «случайных чисел», используя в качестве критерия массу тела. Индивидуальные значения массы тела не отклонялись от среднего значения в группе более чем на 10 % – 200–220 г.

Хроническую токсичность противоопухолевого опытного образца препарата ниосомального доксорубина при его системном применении в течение 6 месяцев исследовали в трех дозах [1–7]. При выборе доз руководствовались результатами, полученными при исследовании острой токсичности доксорубина [3].

В качестве максимальной дозы использовали 2,6 мг/кг (LD<sub>10</sub>) – дозу, способную вызывать токсические эффекты и гибель части животных при повторном введении. В качестве промежуточной во второй группе крыс применяли дозу 2,0 мг/кг. Минимальная использованная доза в третьей группе крыс составила 1,6 мг/кг.

О степени выраженности синдрома цитолиза гепатоцитов судили по активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), определяемых колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), определяемой кинетическим методом, и активности щелочной фосфатазы (ЩФ), определяемой по «конечной точке» с использованием стандартных наборов «Lachema» (Чехия). Изучали содержание общего белка, белковых фракций, концентрацию глюкозы, мочевины, мочевого (Об) и прямого (Пр) билирубина, общего холестерина, триглицеридов, мочевины в сыворотке крови [9]. Оценка состояния коагуляционного потенциала крови проведена на основе общепринятых показателей [11]. Все вышеуказанные исследования проводили на полуавтоматическом анализаторе «Hospitex Screen master plus» (Швейцария) с набором реактивов «Hospitex Diagnostic». Исследовали абсолютное число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в 1 л крови по унифицированным методикам в камере Горяева. Подсчет лейкоцитарной формулы производили в мазках крови. При исследовании лейкоцитарной формулы рассчитывали индекс ядерного сдвига нейтрофилов. Исследования выполняли в полном соответствии с существующими требованиями [13, 14]. Эксперименты на животных проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией [15].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета русифицированных версий статистических программ: STATISTICA (StatSoft – Russia, 1999), BIOSTAT (S. A. Glantz, McGraw Hill). Результаты представлены в виде средней арифметической и ее ошибки (M±m). Проверка распределения проводилась по критерию Шапиро – Уилка. Для оценки достоверности различий независимых переменных между группами использовали критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми с вероятностью не менее 95 % (p<0,05).

**Результаты и обсуждение.** Длительное (в течение 6 месяцев) введение опытного образца ниосомального доксорубина в дозе 2,6 мг/кг приводило к снижению содержания эритроцитов на 24,1 %, тромбоцитов – на 11,2 % по сравнению с контролем. Уменьшалось общее количество лейкоцитов на 24,7 %, при этом число сегментоядерных клеток увеличивалось на 60,8 % при снижении числа лимфоцитов на 25,0 % (табл. 1). Данные изменения

соответствовали ранее полученным результатам при изучении применения доксорубина в онкологии.

При применении опытного образца препарата ниосомального доксорубина в терапевтических дозах 1,6 и 2,0 мг/кг количество эритроцитов, тромбоцитов оставалось на уровне контроля. Содержание лейкоцитов и лимфоцитов снижалось на 17,6 и 13,2 % соответственно (табл. 1). Таким образом, инкапсулирование водорастворимого доксорубина в кремнийорганические ниосомы ограничивало его возможность контактировать с форменными элементами крови и повреждать их в результате характерного для данного лекарственного средства цитотоксического действия. Это также снижало накопление доксорубина в кроветворных органах и его негативное влияние на процесс гемопоэза.

Таблица 1

**Изменение основных показателей периферической крови крыс при введении ниосомального доксорубина**

| Группы    | Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | Ретикулоциты, %       | Тромбоциты, $10^9/л$ | Гемоглобин, г/л | Гематокрит, % |            |
|-----------|--------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------|---------------|------------|
|           |                                |                       |                      |                 |               | Контроль   |
| 1,6 мг/кг | 5,35±0,25                      | 6,1±0,6               | 442,0±23,0           | 162,0±7,0       | 42,0±2,5      |            |
| 2,0 мг/кг | 5,15±0,25                      | 5,0±0,5               | 433,0±20,0           | 155,0±7,0       | 39,0±2,0      |            |
| 2,6 мг/кг | 4,1±0,2                        | 6,0±0,5               | 395,0±19,0           | 145,0±8,0       | 38,4±2,0      |            |
| Группы    | Лейкоциты, $\times 10^9/л$     | Лейкоцитарная формула |                      |                 |               |            |
|           |                                | сегментоядерные       | палочкоядерные       | лимфоциты       | моноциты      | эозинофилы |
| Контроль  | 17,0±1,5                       | 23,0±2,0              | 1                    | 68,0±3,0        | 8,0±1,0       | 0          |
| 1,6 мг/кг | 14,4±1,0                       | 31,0±2,2*             | 1                    | 59,0±2,6*       | 8,0±0,8       | 1          |
| 2,0 мг/кг | 13,6±1,2                       | 36,0±1,8*             | 1                    | 52,0±2,0*       | 10,0±1,0      | 1          |
| 2,6 мг/кг | 12,6±1,0                       | 37,0±2,8*             | 0                    | 51,0±2,5*       | 9,0±1,0       | 1          |

При длительном введении (в течение 6 месяцев) ниосомального доксорубина были изучены показатели коагуляционного (вторичного) гемостаза. Введение в течение 6 месяцев дозы 2,6 мг/кг вызывало снижение протромбинового индекса (ПТИ), удлинение протромбинового времени, снижение количества фибриногена, уменьшение активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ) (табл. 2). Имеются данные, указывающие на существование двусторонней связи между опухолевым ростом и функциональным состоянием системы гемостаза. Элементы системы гемостаза, такие как тканевый фактор, тромбин, фибрин, активаторы плазминогена, плазминоген, тромбоциты, антитромбин III, сами оказывают влияние на опухолевую прогрессию [8, 10]. В связи с этим снижение активности показателей гемостаза при введении доксорубина является дополнительным звеном его противоопухолевой эффективности.

Таблица 2

**Влияние опытного образца ниосомального доксорубина на показатели коагулограммы у крыс**

| Доза препарата, мкг/кг | ПТИ, %   | Протромбиновое время, с | Фибриноген, г/л | АЧТВ, с  |
|------------------------|----------|-------------------------|-----------------|----------|
| Контроль               | 60,0±3,0 | 29,0±2,5                | 3,8±0,2         | 50,0±3,2 |
| 1,6                    | 57,0±3,2 | 31,0±3,0                | 3,6±0,3         | 48,0±4,0 |
| 2,0                    | 54,0±4,0 | 34,0±2,0                | 3,2±0,2         | 46,0±2,0 |
| 2,6                    | 50,5±2,7 | 36,0±2,5                | 3,0±0,2         | 43,0±3,0 |

Применение в течение 6 месяцев опытного образца препарата ниосомального доксорубина в дозах 2,0 и

1,6 мг/кг незначительно изменяло показатели гемостаза по сравнению с интактными животными, что объясняется стабильностью ниосом к свободно-радикальному окислению. Это, как было показано ранее, пролонгирует нахождение доксорубина в организме, снижает скорость его полураспада и выведения, что усиливает терапевтическое действие препарата [3]. Физические и химические свойства и также размер ниосом (менее 100 нм) обеспечивают более целенаправленное проникновение доксорубина в очаг поражения, а также делает ниосомы невидимыми для клеток ретикуло-эндотелиальной системы [2]. Это приводит к снижению активности свободнорадикальных процессов, инициируемых клетками иммунной системы.

Гепатотоксический эффект длительного применения максимальной дозы ниосомальной формы доксорубина подтверждался изменениями биохимических

показателей крови у животных. В группе животных, получавших опытный образец препарата в дозе 2,6 мг/кг, наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы в плазме крови и содержания общего белка сыворотки крови. Отрицательная динамика наблюдалась при определении содержания альбумина: его уровень снижался на 10 % по сравнению с контролем.

Активность АСТ повышалась на 53,2 %, а АЛТ – на 28,6 %. Уровень АЛТ считается более специфическим для оценки поражения печени, поскольку в основном содержится в цитозоле печени. Параллельное повышение активности мембрано-связанного экскреторного фермента ЩФ на 141,5 % подтверждает гепатотоксическое действие высоких доз доксорубина. Активность ЛДГ возрастала на 28,6 %. Кроме того, отмечено повышение уровня прямой фракции билирубина и содержания холестерина (табл. 3).

Таблица 3

Изменение основных биохимических показателей крови крыс под влиянием ниосомального доксорубина

| Группы обследованных | Глюкоза, ммоль/л | Общий белок, г/л | Альбумины, г/л | ЩФ, ед/л    | АСТ, ед/л   | АЛТ, ед/л | Билирубин, мкмоль/л |           | ЛДГ, ед/л | Холестерин, ммоль/л | Триглицериды, ммоль/л |
|----------------------|------------------|------------------|----------------|-------------|-------------|-----------|---------------------|-----------|-----------|---------------------|-----------------------|
|                      |                  |                  |                |             |             |           | Об                  | Пр        |           |                     |                       |
| Контроль             | 6,7±0,3          | 70,0±3,5         | 25,0±3,0       | 260,5±12,0  | 186,0±7,0   | 3,5±0,3   | 10,2±1,2            | 6,8±1,0   | 1534±115  | 1,0±0,1             | 0,9±0,1               |
| 1,6 мг/кг            | 7,1±0,30         | 72,0±5,0         | 22,5±4,0       | 283,0±10,0  | 210,0±10,0  | 4,0±0,5   | 12,0±2,0            | 8,2±1,0   | 1500±90   | 0,98±0,1            | 0,82±0,7              |
| 2,0 мг/кг            | 5,7±0,3          | 74,6±4,5         | 24,2±3,0       | 340,0±12,0* | 244,0±11,0* | 4,2±0,4   | 13,5±2,0            | 9,0±1,5   | 1640±110  | 1,1±0,15            | 0,78±0,1              |
| 2,6 мг/кг            | 4,1±0,2*         | 65,0±5,0         | 22,5±3,0       | 628,0±20,0* | 285,0±12,0* | 4,5±0,5*  | 13,6±2,0            | 11,8±1,3* | 1650±115  | 1,2±0,15            | 0,8±0,8               |

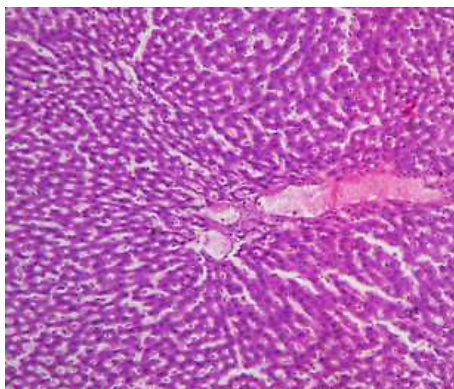
\* Достоверность по сравнению с контролем.

При введении максимальной дозы антибиотика концентрация общего билирубина повышалась на 33,3 % по сравнению с контролем, что указывало на возможность повреждения клеток печени и эритроцитов. Увеличение концентрации свободного билирубина в крови наступало вследствие изменения функции печени: уменьшения активности глюкуронилтрансферазы и других энзимных систем, участвующих в глюкуронидировании. Повышение в сыворотке крови прямого билирубина на 73,5 % свидетельствует о токсическом поражении гепатоцитов и развитии внутрипеченочного (первичного) холестаза (табл. 3).

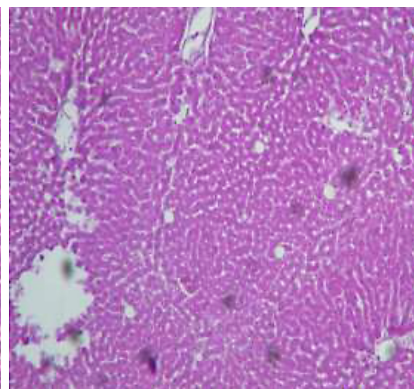
Снижение дозы доксорубина до 1,6 мг/кг при длительном применении ниосомальной формы повышало концентрацию общего билирубина всего на 17,6 %, а прямого – на 20,5 %. Это свидетельствовало о том, что при применении препарата в дозах 2,0 и 1,6 мг/кг его гепатотоксичность снижалась, что, на наш взгляд, обеспечивалось способностью ниосом снижать поступление и накопление доксорубина в печени. За счет этого происходило удлинение времени его нахождения в периферической крови [4].

Гистологические исследования показали, что длительное применение высоких доз опытного образца доксорубина (2,6 мг/кг) приводило к незначительному повреждению печени: в паренхиме наблюдались многочисленные очаги некроза с образованием полостей, при этом

определялся диффузный отек, сосудистые нарушения, очагемелко-икрупноклеточной жировой дистрофии (рис.). В перипортальной зоне печеночной доли отмечалось снижение отношения стромы к паренхиме преимущественно за счет уменьшения объемной плотности синусоидных капилляров, что проявлялось в ранние и поздние сроки после введения препарата. Увеличение объемной и поверхностной плотностей синусоидных капилляров в перипортальной зоне, обуславливающее увеличение объемного отношения стромы к паренхиме, происходило через неделю после введения доксорубина. К особенностям паренхиматозно-стромальных взаимоотношений в печеночной доле при повреждении печени доксорубином относится усиливаться со временем инфильтрация пространства плазмодитами и лимфоидными клетками [12].



Жировая дистрофия гепатоцитов



Единичные полости в паренхиме печени

Рис. Гистограмма печени крыс, получавших ниосомальный доксорубин в дозе 2,6 мг/кг. Окраска: гематоксилином и эозином x200

При применении опытного образца препарата в дозах 1,6 и 2,0 мг/кг видимых структурных изменений в печени не наблюдалось.

**Заключение.** При исследовании хронической токсичности ниосомальной формы доксорубицина в максимальной дозе 2,6 мг/кг получены данные об умеренном гепатотоксическом действии, что проявлялось в цитолитическом синдроме и нарушении показателей гемопоэза и гемостаза. Более низкие дозы ниосомального доксорубицина (1,6 и 2,0 мг/кг) не вызывали изменений гематологических, биохимиче-

ских и морфологических показателей лабораторных животных. Снижение токсичности опытного образца доксорубицина, на наш взгляд, произошло в связи со снижением его поступления и накопления в печени. Это обеспечивалось за счет инкапсулирования антибиотика в кремнийорганические наноструктуры. Ниосомы обладают гидрофобностью и значительной липофильностью, что позволяет доксорубицину длительное время циркулировать в периферическом кровотоке, не попадая в здоровые ткани, проникая лишь через дефектные капилляры опухоли.

### Литература

1. Базиков, И. А. Оценка размеров и стабильности везикул кремнийорганической природы, используемых для трансдермальной доставки активных субстанций / И. А. Базиков, В. А. Аксененко, Э. М. Хатков [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т. 25, № 1. – С. 81–82.
2. Базиков, И. А. Изучение нанокапсул кремнийорганической природы, используемых для трансдермальной доставки активных субстанций / И. А. Базиков, П. А. Омелянчук, Э. М. Хатков [и др.] // Вестник Российской академии естественных наук. – 2012. – № 1. – С. 81–83.
3. Базиков, И. А. Применение клеточных и нанотехнологий для разработки новых препаратов / И. А. Базиков, И. В. Климанович, Н. И. Пенькова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 29, № 3. – С. 14–18.
4. Базиков, И. А. Нанобиотехнологии применения ниосом в стоматологии : монография / И. А. Базиков, В. А. Зеленский, А. Л. Гукасян. – Майкоп : Качество, 2015. – 112 с.
5. Базиков, И. А. Новый антимикробный гель с ниосомами кремнийорганической природы / И. А. Базиков // Проблемы медицинской микологии. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 41.
6. Базиков, И. А. Разработка фармацевтического противоопухолевого геля с ниосомальным доксорубицином / И. А. Базиков, Е. В. Чекрыгина, И. В. Климанович, А. Н. Мальцев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 163–166.
7. Базиков, И. А. Сравнительная оценка острой токсичности доксорубицина и его ниосомальной формы / И. А. Базиков, Э. В. Бейер, В. В. Лукинова, А. Н. Мальцев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 403–406.
8. Барсуков, В. Ю. Изменение коагуляционных свойств крови в зависимости от распространенности опухолевого процесса при раке молочной железы / В. Ю. Барсуков, В. Н. Плохов, Н. П. Чеснокова // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – Т. 23, № 3. – С. 73–76.
9. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Беларусь, 2002. – Т. 1. – 496 с.
10. Кинзирская, Ю. А. Экспериментальные и клинкофармакологические подходы снижения побочных эффектов противоопухолевой химиотерапии : монография / Ю. А. Кинзирская, А. В. Сипров, О. В. Волкова, Н. И. Микуляк. – Пенза : изд-во Пенз. гос. ун-та, 2008. – 180 с.
11. Лычев, В. Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В. Г. Лычев. – Медицинская книга : НГМА, 1998. – 190 с.
12. Молодых, О. П. Ремоделирование печени крыс при гепатотоксическом воздействии доксорубицина / О. П. Молодых, Е. Л. Лушников, А. А. Бакулина // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 6. – С. 104–112.
13. Приказ Минздравсоцразвития России № 750н от 26 августа 2010 г. «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов».
14. Приказ Минздравсоцразвития России № 1413н от 23 ноября 2011 г. «Об утверждении методических рекомендаций по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации».
15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова. – Москва : Гриф и К, 2012.

### References

1. Bazikov I. A., Akseenko V. A., Khatkov E. M., Gukasyan A. L., Seiranidu Z. A. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – Medical News of North Caucasus. 2012;25(1):81-82.
2. Bazikov I. A. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Estestvennih nauk*. – Herald of the Russian Academy of Natural Sciences. 2012;(1):81-83.
3. Bazikov I. A., Klimanovich I. V., Penkova N. I., Magonov M. M., Avakova T. A., Lysogora L. V., Chatkov E. M., Seiranidu Z. A., Gukasyan A. L., Deryazhentseva M. A., Kalinkina N. I., Bazikov F. I. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – Medical News of North Caucasus. 2013;29(3):14-18.
4. Bazikov I. A., Zelenskiy B. A., Gukasyan A. L. Nanobiotehnologii primeneniya niosom v stomatologii. Maykop: «Kachestvo»; 2015. 112 p.
5. Bazikov I. A. *Problemi medicinskoj mikologiy*. – Problems of medical Mycology. 2015;17(2):41.
6. Bazikov I. A., Chekrygina E. V., Klimanovich I. V., Maltsev A. N. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – Medical News of North Caucasus. 2015;10(2):163-166.
7. Bazikov I. A., Beyer E. V., Lukinova V. V., Maltsev A. N. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – Medical News of North Caucasus. 2015;10(4):403-406.
8. Barsukov V. Yu., Plochov V. N., Chesnokova N. P. *Sibirskii onkologicheskii gurnal*. – Siberian Journal of Oncology. 2007;23(3):73-76.
9. Kamyshnikov V. S. *Spravochnik po kliniko-biochimicheskoi laboratornoi diagnostike*. Belarus; 2002;1. 496 p.
10. Kinzirskaia Yu. A., Siprov A. V., Volkova O. V., Mikuilyak N. I. Penza: «Penzenskii Gosudarstvennyi Universitet»; 2008. 180 p.
11. Lychev V. G. *Diagnostika i lechenie disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi*. Meditsinskaya kniga: NGMA; 1998. 190 p.
12. Molodych O. P., Lushnikova E. L., Bakulina A. A. *Byulleten Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk*. – Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2008;6:104-112.
13. Order of the Health Ministry of Russia № 750n August 26, 2010 «On approval of rules of examinations of drugs for medical use and form conclusions of the commission of experts».
14. Order of the Health Ministry of Russia № 413n on November 23, 2011 «On approval of guidelines on the content and preparation of necessary documents, which make up a registration dossier for the drug for medical use for the purpose of its state registration».
15. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part One: Moscow, 2012.

**Сведения об авторах:**

Базиков Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии; тел.: (8652)352475, 89188664027; e-mail: bazikov@list.ru

Бейер Эдуард Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии; тел.: (8652)353429

Мальцев Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией биологически активных веществ; тел.: (8652)352475, 89054172205; e-mail: Maltsev7@rambler.ru

Малинина Наталья Ивановна, врач-офтальмолог; тел.: (8652)352475

Гоптарева Екатерина Алексеевна, аспирант; тел.: 89624444799

Боташева Валентина Салиховна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией патоморфологии центра персонализированной медицины; тел.: (8652)713467; e-mail: patanatomy@stgma.ru

© Коллектив авторов, 2016

УДК 581.192:582.677.2:543.544.5.068.7

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11125>

ISSN 2073-8137

## **РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ В ЛИСТЬЯХ *LAURUS NOBILIS* L. С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

**С. П. Сенченко, Л. А. Агова, И. Н. Бобровский, Н. М. Насухова, Д. А. Коновалов**

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

## **DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHODS OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF SESQUITERPENE LACTONES IN THE LEAVES OF *LAURUS NOBILIS* L. USING HPLC**

**Senchenko S. P., Agova L. A., Bobrovsky I. N., Nasukhova N. M., Konovalov D. A.**

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

Разработана методика количественного определения костунолида и дегидрокостуслактона в листьях лавра благородного с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Методика была валидирована по основным показателям, что подтверждает возможность ее использования для количественного определения сесквитерпеновых лактонов в этом сырье.

*Ключевые слова:* лавр благородный, *Laurus nobilis* L., сесквитерпеновые лактоны, костунолид, дегидрокостуслактон

Authors of the article developed a technique of quantitative determination of costunolid and dehydrocostuslactone in leaves of bay laurel with use of high performance liquid chromatography. The developed technique was validated on the basic indicators that confirms the possibility of its use for quantitative determination of sesquiterpene lactones in these raw materials.

*Keywords:* bay laurel, *Laurus nobilis* L., sesquiterpene lactones, costunolide, dehydrocostuslactone

**Л**авр благородный (*Laurus nobilis* L., сем. *Lauraceae*) – вечнозеленый кустарник или дерево высотой 15–20 м, произрастающий в Средиземноморском регионе и Европе [6]. Извлечения из листьев используются в народной медицине при болезнях сердца, астме, растяжении связок, нарушении пищеварения, диарее, мигрени, ревматических болях. Химический состав растения представлен компонентами эфирного

масла, алкалоидами, фенольными соединениями. Но в качестве основных действующих веществ в нем описаны сесквитерпеновые лактоны [2], важнейшими из которых являются костунолид и дегидрокостуслактон. Особый интерес к этим соединениям связан с их выраженным иммуномодулирующим и мощным цитотоксическим действием в отношении некоторых линий опухолевых клеток [6]. Кроме того, данные соединения пока-