

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СОЗДАНИЮ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

П.Б. Лубсандоржиева¹, Е.В. Ферубко², Т.Д. Даргаева²

¹ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения РАН (г. Улан-Удэ),

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (г. Москва)

Methodological approach to development of multi-component medicinal herbal remedies for diseases of the digestive organs

P.B. Lubsandorzhiyeva¹, E.V. Ferubko², T.D. Dargaeva²

¹General and Experimental Institute of Biology, Siberian branch of RAS (Ulan-Ude, Russia),

²All-Russian scientific research institute of Medicinal and Aromatic plants (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

Предложен методологический подход к разработке новых лекарственных растительных средств, основанный на теоретическом обосновании вклада каждого компонента растительной композиции, с последующим экспериментальным подтверждением оптимального состава сборов, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения.

Ключевые слова: многокомпонентные сборы, методологический подход, заболевания органов пищеварения.

RESUME

A methodological approach to the development of new medicinal herbal remedies based on the theoretical substantiation of the contribution of each component of the herbal composition, with subsequent experimental confirmation of the optimal composition of fees intended for the prevention and treatment of diseases of the digestive organs is proposed.

Keywords: multicomponent herb teas, methodological approach, diseases of the digestive organs.

Использование препаратов растительного происхождения является перспективным направлением в терапии заболеваний органов пищеварения, сопровождающихся частыми рецидивами патологий и инвалидизацией больных. При терапии синтетическими лекарственными средствами наблюдаются формирование резистентности к таким препаратам. Лекарственные растительные средства, содержащие биологически активные вещества, обладают широким спектром фармакологических свойств, оказывают комплексное дей-

ствие на регуляторные белки, ограничивают развитие воспалительного и окислительного процессов, которые лежат в основе патогенеза многих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Задача расширения номенклатуры лекарственных средств, предназначенных для профилактики и лечения социально-значимых заболеваний органов пищеварения, может быть решена за счет создания новых эффективных композиций лекарственных растений.

Целью настоящей работы является обоснование методологического подхода к разработке

многокомпонентных сборов, предназначенных для лечения и профилактики социально значимых заболеваний органов пищеварения.

Согласно статистическим данным [1], в Сибирском федеральном округе (СФО) частота распространения болезней органов пищеварения превышает общероссийские показатели. Так, за период 2012–2016 гг. количество больных на 100 тыс. взрослого населения (с диагнозом, установленным впервые) с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в СФО на 43–59 %, гастритом и дуоденитом – на 64–72 %, с болезнью печени – на 28–42 %, с болезнью желчевыводящих путей и желчного пузыря на 46–51 %, с расстройствами питания и нарушениями обмена веществ и болезнями эндокринной системы – на 34–49 % выше общероссийских показателей [1]. Следует отметить, что для заболеваний органов пищеварения свойственно тяжелое течение при органической природе патологии. Растительные средства широко применяются для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения, и с учетом статистических данных о заболеваемости населения разработка новых средств, предназначенных для комплексного лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения, представляется актуальной задачей. Создание новых растительных средств базируется на методологическом подходе к разработке; на современном научном уровне знаний, включая результаты собственных изысканий и данные научной литературы; на медико-биологических требованиях к препаратам; на принципах и правилах обеспечения качества и эффективности новых средств.

Ранее были предложены методологические подходы к созданию лекарственных средств природного происхождения на основе опыта традиционной медицины России [2]. С их применением были разработаны лекарственные сборы «Сираток», «Седоспазмил», «Трезлевтон» [3]. Опираясь на труды Киселевой Т.Л. и соавторов (2000 г.), мы составили алгоритм создания многокомпонентных лекарственных растительных средств для лечения заболеваний органов пищеварения с учетом вклада каждого компонента и фармакологического скрининга.

При обосновании методологического подхода к разработке новых сборов на основе изучения практического опыта народной и традиционной медицины, современной фитотерапии разработан алгоритм проведения

исследований. Схематично объем работ по разработке новых растительных лекарственных средств можно разделить на два этапа: информационно-аналитический (обоснование необходимости разработки нового растительного средства, методологические подходы, разработка рецептуры) и экспериментальный (фармакогностическое, доклинические и клинические исследования, разработка и внедрение нормативной документации).

Рассматриваемый методологический подход к разработке новых фитопрепаратов имеет признаки системного анализа:

- комплексность (информационная, аналитическая, экспериментальная база данных; химическая, биологическая, медицинская, социальная, экономическая, правовая составляющие системы);

- целостность и иерархичность (информационная база данных → анализ → прогноз → эксперимент → результат; лекарственное средство → основные и сопутствующие вещества → объект воздействия (организм) → фармакологическое действие основных веществ и синергическое или антагонистическое взаимодействие с сопутствующими веществами → фармакотерапевтический эффект; многокомпонентное средство → ЛРС → группа БАВ → индивидуальное вещество → молекулярно-клеточный механизм действия;

- выделение ведущего звена (многокомпонентное средство → основа или «ядро» рецептуры → основная группа БАВ → основное фармакологическое действие).

Алгоритм разработки новых сборов позволяет учесть большинство факторов, влияющих на достижение цели, выполнить теоретические и экспериментальные исследования с целью разработки и внедрения новых растительных средств. Обозначена цель – создание нового эффективного лекарственного растительного средства, определены критерии достижения цели на отдельных этапах.

Для обоснования актуальности создания новых сборов учитывались статистические данные о структуре заболеваемости населения, литературные данные о номенклатуре растительных лекарственных средств на отечественном фармацевтическом рынке. Критериями выбора нозологической формы для лечения и профилактики которой необходимо разработать новый фитопрепарат, являются: высокая частота распространения конкретного заболевания среди местного населения;

социальный характер заболевания, хронизация патологического процесса при угнетении защитных сил организма, необходимость длительной поддерживающей терапии, наличие побочных действий при основной терапии синтетическими препаратами. Изучение патогенеза заболевания и дифференцирование клинических симптомов, наблюдаемых при выбранной патологии, позволяют определить спектр фармакологических свойств, необходимый для достижения фармакотерапевтического эффекта нового средства, и выбрать виды ЛРС, обладающие такими свойствами, по литературным данным [4]. Объектами изучения на этом этапе являются обзорные работы по фитотерапии (книги и монографии о лекарственных растениях), рецептурники традиционной медицины. При выборе компонентов сборов учитываются Патентный поиск и обобщение данных научной литературы по обозначенной теме позволяют оценить оригинальность и новизну разработки.

На стадии разработки методологического подхода необходимо обозначить потребительские свойства разрабатываемого нового лекарственного растительного средства, которые обосновывают его будущую конкурентоспособность на фармацевтическом рынке: функциональные (эффективность и безопасность при использовании в лечении выбранной патологии), экономические (себестоимость и торговая цена конечного продукта, доступность исходного сырья и конечного продукта), информационные (реклама). Установленный набор потребительских свойств разрабатываемого нового растительного лекарственного средства позволяет выбрать методы исследования: статистические, экономические, химические, биологические (*in vitro*, *in vivo*, фармакологические, морфологические, токсикологические и др.). На достижение цели влияют также критерии выбора потребителя (марка производителя фитопрепаратов, условия продажи).

При разработке новых растительных композиций предпочтение нами отдано универсальному методу, основанному на учении А.Н. Кудрина о многовекторном воздействии многокомпонентных фитопрепаратов, направленных на устранение, ослабление причины заболевания и на усиление адаптивно-компенсаторных механизмов всего организма [5]. На основе анализа данных традиционной и народной медицины, практического опыта современной фитотерапии, сведений о химическом составе

и фармакологических свойствах ЛРС установлены критерии выбора компонентов сбора. Так, критериями выбора перспективности включения определенного вида ЛРС в состав нового растительного средства являются: высокая частота встречаемости (или индекс включения) в рецептурах фитопрепаратов, предназначенных для лечения выбранной патологии; официальность, в том числе в зарубежных фармакопеях, принадлежность к пищевым растениям; изученность химического состава основных действующих веществ и специфической фармакологической активности, дающая возможность прогнозировать фармакотерапевтическую направленность нового лекарственного средства. Также на достижение цели на этапе разработки рецептуры нового лекарственного средства влияют наличие ограничительных перечней ЛРС, доступность и ценовая политика на рынке растительного сырья, обеспеченность сырьевых ресурсов ЛРС.

На экспериментальной стадии разработки новых фитопрепаратов критериями достижения цели являются: выбор диагностически значимых признаков (в случае сбора), объем химических исследований и адекватный выбор действующих веществ, гармонизация и унификация методик стандартизации, выбор оптимальных технологических параметров, рациональность использования исходного сырья. На стадии химико-технологической характеристики нового лекарственного растительного средства актуальны требования регламентирующих документов – GMP, ГОСТы, ГФ, СанПин и др.

Критериями достижения цели на стадии подтверждения эффективности нового лекарственного растительного средства являются более высокая эффективность по сравнению с аналогами и доказательная безопасность нового средства. Клинически значимый фармакологический эффект нового лекарственного растительного средства зависит от химического состава основных и сопутствующих БАВ, их синергетического или антагонистического взаимодействия, физико-химических свойств, дозы, биодоступности, способа и скорости введения, длительности применения. Экспериментальный блок завершается организационным этапом, где решаются задачи оформления, регистрации нормативной документации и клинических исследований, организации производства и реализации в соответствии с законодательными нормами.

**Содержание групп биологически активных веществ
в водных извлечениях сборов и их компонентов**

Водное извлечение* (1:10)	Содержание**, в % от массы сухого остатка в 1 мл водного извлечения				
	ФЛ	ДВ	АК	ТТС	ВРПС
Сбор № 1	1,15	4,55	0,83	12,4	43,5
Сбор № 2	1,71	6,75	0,13	1,25	18,8
Сбор № 3	0,38	2,40	0,20	5,47	20,1
Сбор № 4	1,48	3,35	0,53	0,22	20,9
Сбор № 5	0,09	14,00	4,43	0,50	11,1
Сбор № 6	1,087	4,45	0,78	11,8	3,7
Плоды кориандра	0,04	7,01	9,17	0,67	26,8
Корни одуванчика	–	1,11	0,18	0,51	37,2
Корневища аира	–	1,40	0,18	0,90	28,0
Трава тысячелистника	4,98	8,33	0,66	3,99	8,8
Листья подорожника	1,27	2,05	0,93	0,74	20,7
Трава полыни	2,26	10,20	3,90	1,44	11,6
Плоды облепихи	0,10	8,44	7,04	0,55	36,9
Листья крапивы	–	5,90	0,36	0,57	42,8
Корневища девясила	–	1,91	–	0,53	15,1
Плоды боярышника	0,03	1,61	3,28	13,60	3,82
Трава горца птичьего	3,30	3,38	0,68	0,39	19,4
Трава сушеницы	3,21	2,78	1,35	0,78	13,5
Цветки пижмы	4,53	10,6	0,68	1,62	20,8
Корни солодки	1,98	1,20	1,30	5,80	13,5
Плоды шиповника	0,53	4,78	1,70	0,78	50,1
Цветки календулы	2,74	2,45	1,31	17,10	19,5
Листья брусники	3,64	7,08	1,30	0,03	2,9
Листья мяты	8,39	5,73	0,91	0,21	2,3
Корневища элеутерококка	–	1,13	2,24	4,52	5,4
Листья бадана	1,10	27,20	–	–	–
Цветки ромашки	2,30	5,38	0,35	2,76	14,1
Трава чабреца	–	16,30	0,59	2,18	22,7
Трава золотысячника	Кс – 2,2	2,2	0,5	0,7	2,1

Примечание. ДВ – дубильные вещества, ФЛ – флавоноиды, АК – аскорбиновая кислота, ТТС – тритерпеновые сапонины, ВРПС – полисахариды, Кс – ксантоны; * – настои, в случае эфиромасличных видов и сборов, в остальных случаях – отвары; ** – содержание в процентах от массы сухого остатка в 1 мл водного извлечения (1:10), среднее из трех определений; прочерк означает, что вещества не обнаружены.

Разработанный алгоритм проведения исследований для создания новых растительных средств использовали при разработке рецептуры 6 сборов, рекомендуемых для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения. В состав 7-компонентного сбора №1 для лечения и профилактики алкогольного гепатита и абстинентного синдрома входят (%): корневища и корни девясила высокого – 25, плоды боярышника – 20, плоды шиповника – 20, листья мяты перечной – 10, лист брусники – 10, корни элеутерококка колючего – 10, трава сушеницы топяной – 5 [6]; в состав 6-компонентного сбора №2 для лечения и профилактики алкогольного гепатита и патоло-

гического влечения к алкоголю входят (%): корневища аира болотного – 30, трава полыни горькой – 20, трава тысячелистника обыкновенного – 20, трава чабреца – 10, листья крапивы двудомной – 10, цветки пижмы – 10 [7]; 7-компонентного сбора №3 для лечения и профилактики гиперхолестеринемии входят (%): плоды шиповника – 30, плоды боярышника – 20, корневища аира болотного – 15, корни одуванчика – 15, цветки ромашки – 10, трава горца птичьего – 5, черные листья бадана – 5 [8]; 9-компонентного сбора №4 для лечения и профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки входят (%): цветки календулы лекарственной – 25, плоды ши-

повника – 20, боярышника – 15, облепихи – 5, кориандра – 5, корни солодки – 10, корневища и корни девясила высокого – 5, листья подорожника – 10, трава сушеницы топяной – 5 [9]; 4-компонентного сбора №5 для лечения и профилактики хронического колита входят (%): черные листья бадана – 30, цветки ромашки – 28, трава тысячелистника – 24, листья мяты – 18 [10]; 5-компонентного сбора №6 для лечения и профилактики заболеваний печени входят (%): корни и корневища девясила высокого – 25, трава золотысячника обыкновенного – 15, корни солодки уральской – 15, плоды шиповника – 25, плоды боярышника – 20.

В водных извлечениях сборов и их компонентов определено содержание групп биологически активных веществ (табл. 1). В водные извлечения сборов (настоев и отваров) в достаточном количестве экстрагируются фенольные соединения – флавоноиды и дубильные вещества (табл. 1), которые обладают широким спектром биологической активности, необходимым для достижения лечебного эффекта при различных хронических патологиях органов пищеварения. Фармакотерапевтический эффект разработанных сборов был подтвержден экспериментальными исследованиями, результат которых был запатентован и опубликован ранее [6–10].

Таким образом, применение методологического подхода к разработке новых средств на основе анализа данных традиционной, народной медицины и современной фитотерапии позволяет разработать научно обоснованные варианты рецептуры сборов, предназначенных для лечения и профилактики некоторых заболеваний органов пищеварения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость населения Российской Федерации [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.mednet.ru/statistica/zabolevaemost-naseleniya.html?lang=ru
2. Киселева Т.Л., Чаузова А.В., Карпеев А.А. Разработка алгоритма действия по составлению сборов на основе опыта традиционной медицины России // Фармация. – 2000. – №2. – С.15–18.
3. Киселева Т.Л., Чаузова А.В. Разработка алгоритма действия по составлению сборов на основе традиционных рецептов // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения / Материалы 3-его Международного съезда, Санкт-Петербург-Пушкин, 29 июня – 1 июля 1999 г. – СПб, 1999. – С.211–215.
4. Митрофанова И.Ю., Яницкая А.В., Бутенко Д.В. Методологические основы выбора растительных объектов в качестве источников фитопрепаратов //

Фундаментальные исследования. – 2012; 20 (2): 405–408.

5. Николаев С.М. Фитотерапия и фитотерапевтическая профилактика заболеваний. – Улан-Удэ: Изд-во БГУ, 2012. – 286 с.

6. Лекарственный сбор для профилактики и лечения алкогольного абстинентного синдрома и алкогольного гепатита: пат. 2178706 / Николаев С.М., Найданов С.А., Дашинамжилов Ж.Б., Лубсандоржиева П.Б., Пинаева Е.В., Асеева Т.А., Намсараева Г.Т.; заявитель и патентообладатель ИОЭБ СО РАН. – №2000106213/14; заявл. 13.03.2000; опубл. 27.01.2002, Бюл. №3.

7. Лекарственный сбор для лечения и профилактики патологического влечения к алкоголю: пат. 2178707 / Николаев С.М., Базаров Ц.Н., Найданов С.А., Дашинамжилов Ж.Б., Лубсандоржиева П.Б., Пинаева Е.В., Асеева Т.А.; заявитель и патентообладатель ИОЭБ СО РАН. – №2000106215/14; заявл. 13.03.2000; опубл. 27.01.2002, Бюл. №3.

8. Лекарственный сбор, обладающий гиполипидемическим и адаптогенным свойствами: пат. 2171679 / Николаев С.М., Лубсандоржиева П.Б., Найданова Э.Б., Пинаева Е.В., Бураева Л.Б., Асеева Т.А., Баторова С.М.; заявитель и патентообладатель ИОЭБ СО РАН. – № 2000105381/14; заявл. 03.03.2000; опубл. 10.08.2001, Бюл. № 22.

9. Лекарственный сбор, обладающий антиязвенной активностью: пат. 2281114 / Николаев С.М., Лубсандоржиева П.Б., Ажунова Т.А., Шантанова Л.Н., Муханова Л.Х., Унагаева А.А.; заявитель и патентообладатель ИОЭБ СО РАН. – № 2004134046/15; заявл. 11.11.2004; опубл. 10.08.2006, Бюл. № 22.

10. Ажунова Т.А., Лубсандоржиева П.Б. Фармакотерапевтическая эффективность комплексного растительного средства при экспериментальном колите и дисбактериозе // Вестник Бурятского государственного университета. – 2012; 2:21–26.

Адрес автора

Д.фарм.н. Лубсандоржиева П.Б.
bpunsic@mail.ru