

УДК 615.45

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-49-55

Жилякова Е.Т.¹,
Кривцова К.С.²,
Новиков О.О.³

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПА ПОДОБИЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ
СОСТАВОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

- 1) заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия,
E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru
- 2) студентка 3 курса фармацевтического факультета НИУ «БелГУ», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 3) заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

Аннотация. В статье рассматривается возможность разработки комбинированных лекарственных средств для лечения атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста. Атеросклероз – это мультифокальная патология, которая приводит к заболеваниям, снижающим продолжительность и качество жизни пациента, в результате чего возникает необходимость в оказании рациональной гериатрической фармакотерапевтической помощи. В основу выбора действующего вещества, полученного из лекарственного растительного сырья, предлагается использовать теорию подобия. Данная теория развивалась постепенно, и различные ученые в течение нескольких веков развивали и дополняли её. В основе теории подобия заложена аналогия. Связь между объектами различной природы была отмечена ещё античными философами. В дальнейшем, на основе приобретенных и переданных ими знаний другие ученые сформировали теорию подобия как метод математического моделирования. Особый вклад в её развитие внесли такие мыслители и учёные как Демокрит, Аристотель, Платон, И. Ньютон, М.В. Ломоносов, В.Л.Кирпичев и другие. Основными постулатами теоремы подобия являются: подобные явления имеют одинаковые критерии подобия; функциональная зависимость между характеризующими процесс величинами может быть представлена в виде зависимости между составленными из них критериями подобия; достаточным условием подобия двух систем является равенство любых двух соответствующих критериев подобия этих систем, составленных из их основных параметров и начальных (граничных) условий. Ввиду этого была сформулирована рабочая гипотеза: вещества, сходные по-своему химическому строению, и содержащие в своем составе одинаковые функциональные группы обладают аналогичными свойствами. Это в свою очередь позволяет выйти на тот класс биологически активных веществ, который будет оказывать гипополипидемический эффект. В этой связи предложен ряд лекарственных растений семейств Астровых, Бобовых, Розоцветных, биологически активные комплексы которых по-своему строению близки к структуре статинов – наиболее часто используемых лекарственных субстанций для лечения этой патологии.

Ключевые слова: гериатрия, атеросклероз, статины, теория подобия, лекарственное растительное сырьё.

Zhilyakova E.T.¹,
Krivtsova K.S.²,
Novikov O.O.³

**APPLICATION OF THE PRINCIPLE OF SIMILARITY IN THE
DEVELOPMENT OF MEDICINAL COMPOSITIONS WITH THE USE
OF HERBAL RAW MATERIAL**

- 1) Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru
- 2) a Third-year Student, Faculty of Pharmacy, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru
- 3) Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Abstract. The article discusses the possibility of developing a combination of drugs for the treatment of atherosclerosis in elderly patients. Atherosclerosis is a multifocal pathology that leads to disease duration and reduces the patient's quality of life, resulting in a need to provide a rational pharmacotherapeutic geriatric care. The similarity theory is proposed as a basis for selection of an active ingredient derived from medicinal plants. This theory evolved gradually, and various scientists developed and complemented it for many centuries. The analogy lies in the basis of the similarity theory. Similarity between objects of different nature was marked way back by ancient philosophers. Later on, based on the acquired and transferred knowledge, other scientists formed the theory of similarity as a method of physical modeling. The special contribution to its development was made by such thinkers and scientists as Democritus, Aristotle, Plato, I. Newton, M.V. Lomonosov, V.L. Kirpichov and others. The basic tenets of the similarity theorem include: similar phenomena have the same similarity criteria; the functional relationship between the quantities characterizing the process can be represented as the relationship between them made up of similarity criteria; sufficient similarity between the two systems is the equality of any two corresponding similarity criteria of the systems composed of their main parameters and initial (boundary) conditions. In view of these tenets, there was formulated a working hypothesis: substances similar in their chemical structure and containing the same functional groups have similar properties. This in turn allows to determine the class of biologically active substances which will have a lipid-lowering effect. In this regard, the authors propose a number of medicinal plants, such as Asteraceae, Fabaceae, Rosaceae, whose biologically active complexes are structurally similar to the structure of statins – the most commonly used drug substances for the treatment of this pathology.

Keywords: geriatrics, atherosclerosis, statins, similarity theory, medicinal plant raw materials.

Введение

Одной из актуальных проблем современности является демографическое старение населения [3]. С увеличивающейся тенденцией демографического старения населения увеличивается и риск развития атеросклероза у лиц пожилого и старческого возраста. На сегодняшний день, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности иницированных атеросклерозом, в России превышает общеевропейский показатель [7]. В этой связи возникает необходимость оказания рациональной гериатрической фармакотерапевтической помощи пожилым пациентам, страдающим атеросклерозом.

Известно, что в гериатрической практике отмечают развитие полиморбидности и полипрагмазии при применении различных комбинаций препаратов, в результате чего

возникают побочные и токсические эффекты. Вследствие этого применение фитопрепаратов целесообразнее ввиду их низкой токсичности и возможности применения в течение длительного времени, избегая побочных эффектов. К тому же интерес в современном мире к препаратам на основе лекарственного растительного сырья неуклонно растёт [11].

Атеросклероз – это заболевание, характеризующееся образованием атером (атеросклеротических бляшек) на стенках сосудов, в результате чего происходит сужение их просвета и нарушение кровоснабжения. Способствуют развитию патологии следующие факторы: курение, а именно окись углерода, высвобождающийся в кровь в процессе курения, артериальная гипертензия, вызванная либо заболеваниями, либо психическими и физическими перегрузками, гиперлипидемия,

сахарный диабет [1]. Атеросклероз – мультифокальное заболевание, ввиду этого механизм атерогенеза не выяснен до конца, и в современном научном обществе ключевую роль в развитии атеросклероза придают нарушению транспорта холестерина и повреждению эндотелия сосудов – гипотезе «ответ на повреждение». При проникновении ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) в интиму сосудов, происходит повреждение эндотелия, которое способствует образованию атеросклеротической бляшки [8]. Процесс развития атеромы представлен в виде схемы, которая отображена на рисунке.

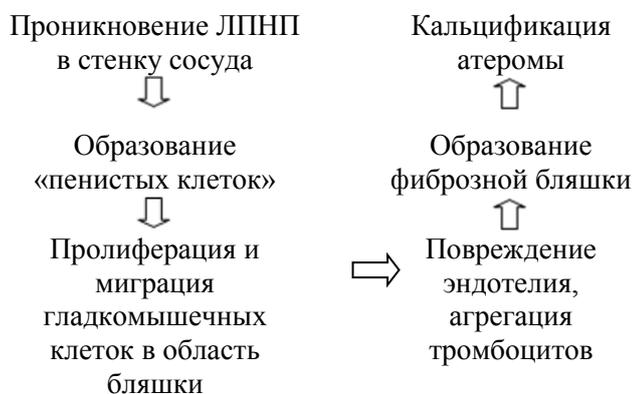


Рис. Процесс образования атеросклеротической бляшки

Fig. The process of forming atherosclerotic plaques

В качестве фармакотерапии данного заболевания применяют гиполипидимические лекарственные средства: статины, фибраты, никотинаты, секвестранты желчных кислот. По проведенным ранее частичным маркетинговым исследованиям отечественный фармацевтический рынок представлен статинами 32% в форме таблеток с пленочной оболочкой 71% российского производства 48% [6].

Механизмом действия данной группы препаратов является обратимое ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы, фермента ключевой реакции синтеза холестерина на этапе образования мевалоновой кислоты. В результате чего понижается содержание ЛПНП плазмы крови за счет увеличения рецептор-зависимого эндоцитоза ЛПНП. Данный фармакологический эффект достигается наличием в структуре статинов β-гидроксикислоты, которая у природных статинов образуется в печени в результате разрыва лактонного кольца [9].

Материалы и методы исследования. Плодотворным методом исследования является применение теории подобия. Теория подобия зарождалась постепенно и берет своё начало с

античных времён, когда философы того времени, для обоснования своих идей проводили аналогии.

На основе аналогии возникла идея об атомах. В записях Аристотеля, есть упоминание о взглядах Демокрита на этот счёт. Демокрит сравнивал атомы с пылинками в потоке воздуха, дальнейшие наблюдения позволили сделать вывод и о хаотичном движении атомов, так как в находящемся в покое потоке воздуха пылинки продолжали своё движение [10, с.48]. Однако сам термин «аналогия» появился в школе Пифагора. И применялся при составлении пропорций, что позволило математикам определять одни величины на основании других, и переносить определенные характеристики тех или иных предметов на другие объекты. Например, размерами человеческих пропорций определяется форма скульптур, а величиной музыкальных пропорций – длина струн [10, с.51].

Особую роль аналогии сыграли и в развитии философии, в частности в философии Платона, а именно в его системе объективного идеализма. По его убеждениям, человек живет в тонком мире идей, имеющим сверхчувственный, потусторонний характер, однако непосредственно не может воспринимать этот мир, так как имеет дело с грубыми, чувственно воспринимаемыми вещами. Следовательно, остается лишь косвенно познавать идеи с помощью аналогии с вещами и отношениями материального мира [10, с. 52].

Аристотель в своих работах по биологии проводил аналогии при изучении органов животных и сделал вывод о том, что один орган может быть общим для всех живых существ – сердце, а прочие могут отсутствовать у одних и присутствовать у других. Легкие у млекопитающих, жабры у земноводных. Вместо почек – плоские тела, подобные почкам. Так складывались предпосылки создания теории подобия [10, с. 58].

В течение нескольких веков многие учёные (Галилей, И. Ньютон, М. В. Ломоносов и др.) дополняли и развивали данную теорию. И. Ньютон внёс вклад в развитие первой теоремы подобия, которая определяет необходимые условия для различных явлений, и благодаря механическому подобию установил условия подобия движения твердых тел [4]. Несмотря на то, что одна из теорем теории подобия была сформулирована Ньютоном ещё в 1686 г, данная теория начинает интенсивно разрабатываться лишь в конце XIX века, почти двести лет идеи британского учёного пребывали в забвении. В России её основоположником считается В.Л.Кирпичев, который в своем труде «Беседы о механике» применил этот метод при

исследовании упругих явлений в геометрически подобных телах. Впоследствии, академик М.В.Кирпичев в своих работах показал, что теория подобия – теория эксперимента и моделирования. А.А. Гухман сформулировал третью теорему подобия. Такие ученые как Л.И. Седовый и Н.Е.Жуковский рассмотрели принципы подобия применительно к механике, движению различных тел в жидкости и воздухоплаванию, и моделированию авиационной техники соответственно. И на сегодняшний день теория подобия является основой физического моделирования. Как и любая другая теория, теория подобия имеет свои теоремы:

Первая теорема подобия формулирует свойства подобных систем, утверждая, что подобные явления имеют одинаковые критерии подобия (любой критерий подобия – это некоторая комбинация величин P_1, P_2, \dots, P_n). Критерии подобия можно определить различными путями: или из условия тождественности уравнений, описывающих процессы, или из анализа размерностей, разновидностью которого является метод нулевых размерностей. При этом различие состоит лишь в способах решения задачи, результат, в конечном счете, один и тот же.

Вторая теорема подобия предполагает, что функциональная зависимость между характеризующими процесс величинами может быть представлена в виде зависимости между составленными из них критериями подобия. Применяя безразмерные комплексы величин, полученные результаты можно распространить на все подобные процессы, уменьшить число величин, которые следует связать функциональной зависимостью.

Пределы закономерного распространения единичного опыта указывается в **третьей теореме подобия**. Достаточным условием подобия двух систем является равенство любых двух соответствующих критериев подобия этих систем, составленных из их основных параметров

и начальных (граничных) условий. Определяющие критерии составляются из независимых между собой величин, которые входят в условия однозначности (геометрические соотношения, физические параметры, краевые условия, начальные и граничные) [1].

Результаты и их обсуждение. В соответствии с теорией подобия, на основе литературных данных были рассмотрены структуры биологически активных веществ лекарственного растительного сырья, обладающего противоатеросклеротическим действием. Большим сходством по структуре со статинами, как наиболее распространенной и применяемой группой лекарственных противоатеросклеротических препаратов, обладают флавоноиды, тритерпеновые кислоты и стерины. Структурные формулы статинов, флавоноидов, тритерпеновых кислот и стерина представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, в которой представлены структурные формулы статинов и биологически активных веществ, соединения похожи между собой следующими функциональными группами: спиртовой гидроксил (присутствует у всех соединений), карбоксильная группа (розувастатин, тритерпеновые кислоты), метильные радикалы присутствуют у всех соединений, лактонная группа (симвастатин, ловастатин, флавоноиды).

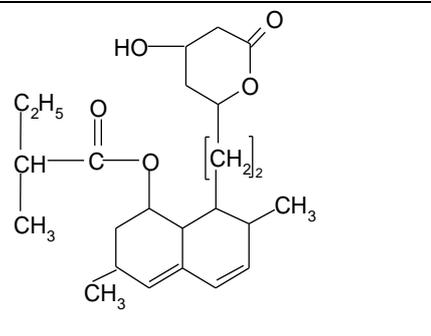
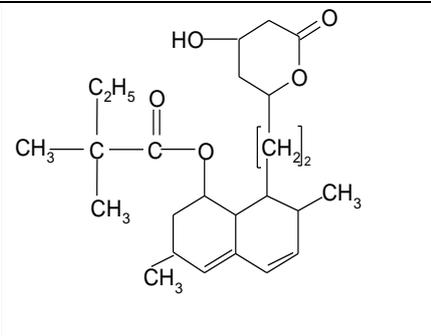
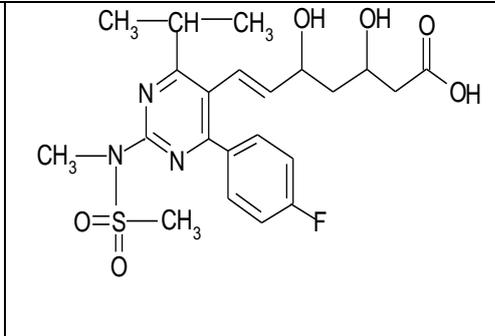
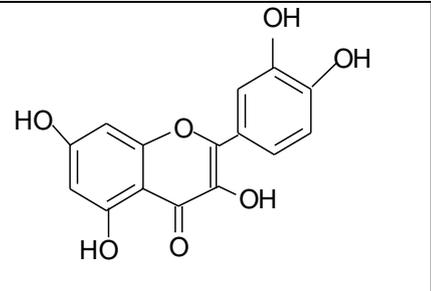
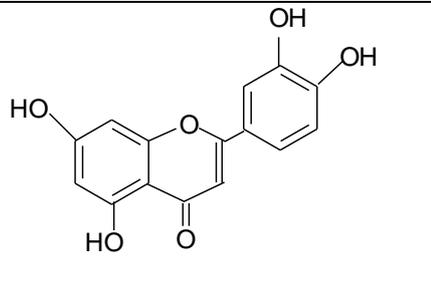
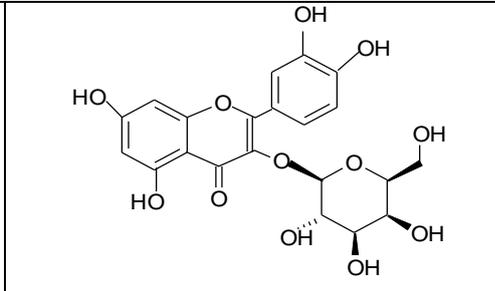
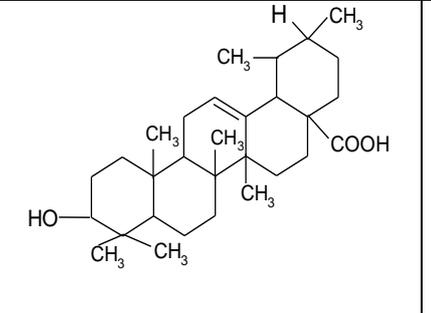
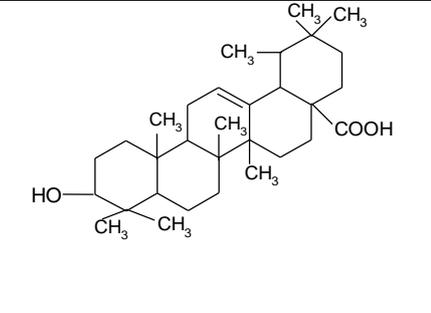
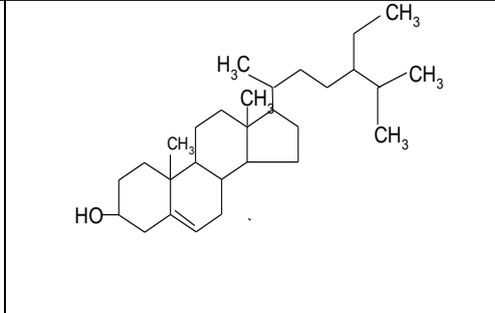
Таким образом, соблюдается соответствие с первым и третьим теоремами теории подобия. Ввиду этого, вещества, обладающие общностью строения и схожими физико-химическими свойствами, могут проявлять подобный фармакологический эффект. В этой связи была сформулирована рабочая гипотеза: вещества, сходные по-своему химическому строению, и содержащие в своем составе одинаковые функциональные группы обладают аналогичными свойствами.

Таблица 1

Структурные формулы статинов, флавоноидов, тритерпеновых кислот, стерина

Table 1

The structural formula of statins, flavonoids, triterpene acids, sterols

		
Ловастатин	Симвастатин	Розувастатин
Статины		
		
Кверцетин	Лютеолин	Гиперозид
Флавоноиды		
		
Урсоловая	Олеаноловая	β – ситостерин
Тритерпеновые кислоты		Фитостерин

Вследствие того, что функциональную группу, обуславливающую фармакологический эффект статинов, содержат флавоноиды, то на основе литературных данных был рассмотрен химический состав флавоноидного лекарственного растительного сырья. Флавоноиды – это класс полифенольных соединений со структурной формулой $C_6 - C_3 - C_6$, распространенный в таких семействах растений как Астровые, Зонтичные, Берёзовые, Бобовые, Губоцветные, Розоцветные и локализованный в цветках, плодах, листьях, стеблях и корнях. Подразделяется на три группы:

флаваны, изофлаваны, неофлаваны. Данные группы соединений отличаются между собой положением ароматического кольца.

Многообразие флавоноидов определяется:

- степенью окисленности гетерокольца;
- характером сочленения ароматических колец;
- степенью их конденсации;
- природой и количеством заместителей;
- их положением (расположением);
- наличием оптически активных форм [5].

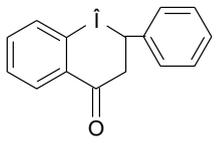
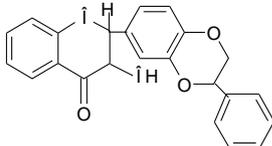
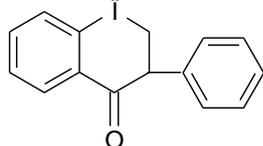
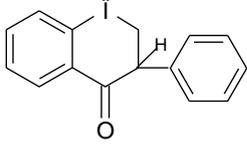
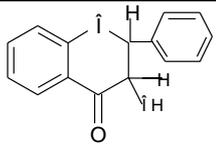
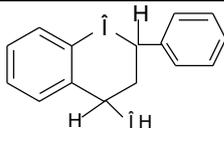
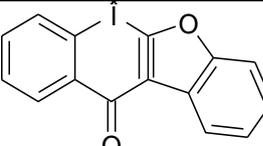
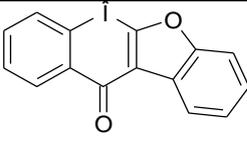
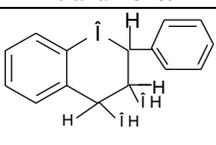
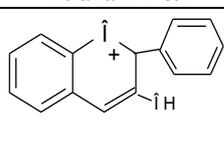
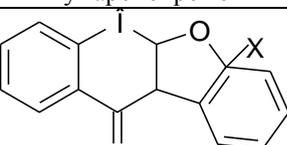
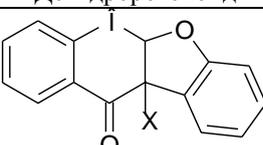
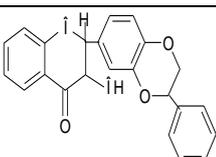
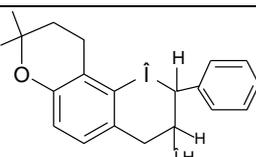
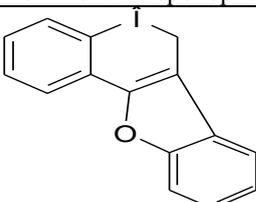
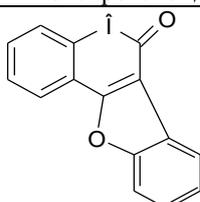
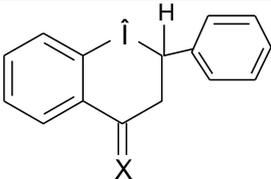
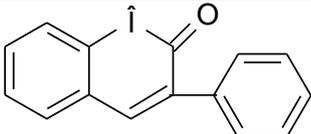
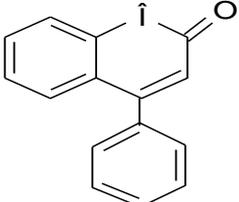
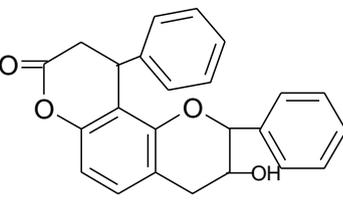
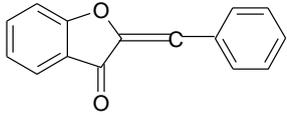
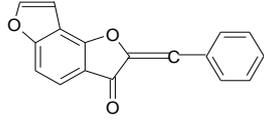
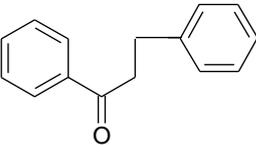
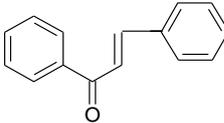
Классификация флавоноидов представлена в таблице 2.

Таблица 2

Классификация флавоноидов

Table 2

The classification of flavonoids

Флаваны		Изофлаваны	
			
Флаван	Флавонол	Изофлаван	Изофлавонон
			
Флаван-3-ол	Флаван-4-ол	Кумаронохромон	Дегидроротеноид
			
Флавандиол	Антоцианидин	X=H – птерокарпан, x=OH – оксиптерокарпан	X=H – ротеноид, x=OH – оксиротеноид
			
Флаволигнан	Пиранофлавонол	Дегидроптерокарпан	Куместан
			
Флавонон, где x = O		Арилкумарин	
Неофлаваны			
			
Арилкумарин		Цинхонаин	
			
Аурон	Фураноаурон	Дегидрохалкон	Халкон

В соответствии с теоремой подобия теоретически образовать гидроксикислоту могут такие флавоноиды как: лейкоантоцианы, антоцианидины, флавонолы, флаван-3-олы, флаван-4-олы, флавандиолы, пиранофлаванолы и арилкумарины. В этой связи для создания фитокомпозиции было подобрано следующее лекарственное растительное сырьё клевера лугового трава, боярышника кроваво – красного плоды и одуванчика лекарственного корня.

Заключение. Таким образом, исходя из теоремы подобия биологически активные вещества, обладающие противоатеросклеротическим эффектом находятся в лекарственном растительном сырье семейств Астровые, Бобовые, Розоцветные.

Список литературы

1. Аронов М.В., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. №1. С. 48-56.
2. Гухман А.А. Введение в теорию подобия. М.: Высшая школа, 1973. 296 с.
3. Демографическое положение старшего поколения, численность населения, 2013-1015 гг. URL:http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rostat/ru/statistics/population/healthcare/#(дата обращения 17.05.2016).
4. Кирпичев М.В., Конаков П.К. Математические основы теории подобия. Москва. Издательство академии наук СССР, 1949. 105 с.
5. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Муzychкина Р.А. Природные флавоноиды. Новосибирск: Академическое издательство «ГЕО», 2007. 232 с.
6. Кривцова К.С., Цветкова З.Е. Анализ фармацевтического рынка современных противоатеросклеротических средств // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії. 2015. С. 341-342.
7. Некоторые аспекты развития атеросклероза и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний /Куранов А.А., Балеев М.С, Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. // Фундаментальные исследования. – 2014. №10. С.1234-1237.
8. Лилли Л. Патопфизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы/Л.Лилли. М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. 598с.

9. Творогова Л.М., Самойленко Е.Ю., Наумов В.Г. Статины – механизмы действия и плеiotропные эффекты // Лабораторная медицина. 2008. №9. С. 7-11.

10. Уемов А.И. Аналогия в практике научного исследования/ Уемов А.И. – Москва.Издательство «Наука», 1970. 269 с.

11. Berglayan M., Amyrjanyan A. Analysis of consumer demand for herbal medicine in the republic of Armenia. Georgian medical news. 2012. №2: 61-67.

References

1. Aronov M.V., Lupanov V.P. Atherosclerosis and Dyslipidemia. №1. 2011. Pp. 48-56.
2. Gukhman A.A. Introduction to the Theory of Similarity. Moscow: Higher School, 1973. 296 p.
3. Demographic Situation of the Older Generation, the Population Size, 2013. 2015. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/generation/# (date of access: May 17, 2016))
4. Kirpichev M.V., Konakov P.K. Mathematical Foundations of the Theory of Similarity. Moscow. Academy of Sciences of the USSR Publishers, 1949. 105 p.
5. Korulkin D.Y., Abilov Z.A., Muzychkina R.A. Natural Flavonoids. Novosibirsk: Academic Publishing House «GEO», 2007. 232 p.
6. Krivtsova K.S., Tsvetkova Z.E. Analysis of the Pharmaceutical Market of Contemporary Drugs for the Treatment of Atherosclerosis // Technological and Biopharmaceutical Aspects of Creation Drugs of Different Actions. 2015: 341-342.
7. Kuranov A.A. Baleev M.S. Fundamental Research. Vol.6. №10. 2014. Pp. 1234-1237.
8. Lilly L. The Pathophysiology of Diseases of the Cardiovascular System. Moscow: BINOM. The Laboratory of Knowledge, 2003. 598 p.
9. Tvorogova M.L., Samoylenko E.Y. Statins. The Mechanisms of Action and Pleiotropic Effects // Laboratory Medicine. № 9. 2008. Pp. 7-11.
10. Uyomov A.I. The Analogy in the Practice of Scientific Research. Moscow. Publishing house "Science", 1970. 269 p.
11. Berglayan M., Amyrjanyan A. Analysis of consumer demand for herbal medicine in the republic of Armenia. Georgian medical news. 2012. №2: 61-67.