

БОРИСОВ СЕРГЕЙ АЛКИСОВИЧ

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ
КОМПЛЕКСОВ АРАБИНОГАЛАКТАНА С АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ
КИСЛОТОЙ, НАПРОКСЕНОМ И ИБУПРОФЕНОМ**

14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата
биологических наук

Томск 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель:

доктор биологических наук, профессор

Толстикова Татьяна Генриховна

Официальные оппоненты:

Замощина Татьяна Алексеевна, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, базовая кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии, профессор кафедры

Данилец Марина Григорьевна, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, отдел экспериментальных биологических моделей, заведующая отделом

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2018 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, пр. Ленина, 3, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://www.tnimc.ru/>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук,

профессор РАН

Удуд Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из наиболее широко распространенных лекарственных препаратов, доступных на современном фармацевтическом рынке. Ингибируя синтез простагландинов через систему циклооксигеназы (ЦОГ), они способны проявлять противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее и в отдельных случаях антиагрегантное действие. Наиболее часто НПВС применяют при различных воспалительных патологиях суставов, таких как ревматоидный артрит и остеоартрит [Inotai A., Mészáros A., 2012; Kroenke K. et al., 2009; Luqmani R. et al., 2006; Mészáros A., 2012]. Лечение таких состояний в большинстве случаев сопряжено с длительным приемом пероральных форм представителей данной группы лекарственных средств. Вследствие низкой биодоступности и кислотной природы НПВС, это часто приводит к повышению риска проявления их побочных эффектов: в основном - язвенности и в меньшей мере - кардиотоксичности и нефротоксичности [Buttgereit F. et al., 2001; Marsico F. et al., 2017].

На сегодняшний день существует большое количество различных методов преодоления НПВС-ассоциированной гастропатии. В медицине чаще всего применяют комбинации препаратов НПВС и гастропротекторов (синтетические аналоги простагландинов, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы) [Hooper L. et al., 2004]. Однако данный подход имеет множество различных ограничений, в том числе целый ряд побочных эффектов (диарея, остеопороз и др.) [Ackerman Z. et al., 2002; Gill J.M. et al., 2011; Theisen J. et al., 2000]. Еще одним подходом является разработка различных форм доставки НПВС, основывающихся на молекулах или молекулярных конструкциях синтетического или природного происхождения. Благодаря большому разнообразию физико-химических свойств соединений, использующихся при данном подходе, есть возможность не только защитить слизистую желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от раздражающего влияния НПВС, но и повысить биодоступность лекарственного вещества [Tiwari G. et al., 2012]. Повышение биодоступности позволяет значительно снизить эффективную дозу препарата, что приводит к уменьшению выраженности побочных эффектов и ксенобиотической нагрузки на организм. Тем не менее, для достижения гастропротекторного эффекта и повышения биодоступности одновременно чаще всего создают многослойные таблетки или капсулы из нескольких компонентов [Constantin M. et al., 2007; Kim S.R. et al., 2011; Sugihara H. et al., 2012]. Производство таких форм доставки НПВС обычно сложный и затратный процесс. Таким

образом, наиболее актуальным становится поиск веществ, способных выступать в роли самостоятельной основы для безопасной и эффективной пероральной доставки представителей данной группы лекарственных веществ. Перспективным кандидатом является полисахарид лиственниц (*Larix sibirica* Ledeb. и *Larix occidentalis* Nutt.) арабиногалактан (АГ). Из литературы известно, что он малотоксичен и обладает гастропротекторными, мембранотропными и иммуностимулирующими свойствами [Медведева Е. и др., 2004]. Кроме того, было показано, что он способен образовывать комплексы включения с рядом плохо растворимых лекарственных веществ, тем самым, значительно повышая их растворимость в воде [Dushkin A.V. et al., 2012; Mikhailenko M.A. et al., 2016; Polyakov N.E. et al., 2009].

Степень разработанности. Ранее были опубликованы результаты исследований комплексов АГ с некоторыми лекарственными веществами. В частности, снижение токсичности и повышение эффективности наблюдали при изучении комплекса АГ с противогрибковым препаратом амфотерицином В [Falk R. et al., 1999]. В работе по изучению фармакокинетических параметров комплекса антикоагулянта варфарина с АГ было обнаружено, что комплексообразование способствовало более эффективной элиминации лекарственного вещества [Khvostov M.V. et al., 2013]. Также было показано, что комплексы с АГ значительно повышают растворимость и физико-химическую стабильность каротиноидов [Polyakov N.E. et al., 2009].

В ряде работ была продемонстрирована способность комплексов АГ снижать эффективную дозу лекарственного вещества при пероральном способе введения. Были изучены [Tolstikova T.G. et al., 2010] комплексы нифедипина с АГ в массовом соотношении 1:10, 1:20 и 1:40, синтезированные с помощью механохимической активации. Проведенные фармакодинамические исследования выявили снижение эффективной дозы нифедипина при образовании комплекса с АГ. Аналогично, снижение эффективной дозы лекарственного вещества авторы [Chistyachenko Y.S., et al., 2015] наблюдали при исследовании антигельминтного действия комплекса альбендазола с АГ. Кроме того, в ходе проведенного скрининга были получены и опубликованы данные по изучению антиагрегантного действия комплекса АГ с широко используемым в медицине НПВС - ацетилсалициловой кислотой (АСК). В результате был сделан вывод об уменьшении эффективной антиагрегантной дозы АСК в комплексе с АГ в 2 раза по сравнению с исходным веществом [Chistyachenko Y.S., et al., 2015].

В этой связи, исходя из имеющихся данных, являлось перспективным проведение сравнительного изучения фармакологических свойств новых комплексов

ацетилсалициловой кислоты (АСК), напроксена (НАП) и ибупрофена (ИБ) с арабиногалактаном (АГ) в весовом соотношении 1:10.

Цель исследования: изучить влияние комплексообразования с арабиногалактаном на базовую активность ацетилсалициловой кислоты, напроксена и ибупрофена.

Задачи:

- 1) Исследовать анальгетическое и противовоспалительное действие комплекса ацетилсалициловой кислоты с арабиногалактаном.
- 2) Оценить влияние на слизистую оболочку желудка крыс комплекса ацетилсалициловой кислоты с арабиногалактаном после 30-дневного введения.
- 3) Изучить анальгетическую и противовоспалительную активность комплекса напроксена с арабиногалактаном.
- 4) Провести исследование влияния комплекса напроксена с арабиногалактаном на слизистую оболочку желудка крыс после 30-дневного введения.
- 5) Исследовать анальгетическую и противовоспалительную активность комплекса ибупрофена с арабиногалактаном.
- 6) Определить фармакокинетические параметры ибупрофена в комплексе с арабиногалактаном.
- 7) Оценить влияние комплекса ибупрофена с арабиногалактаном на слизистую оболочку желудка после 30-дневного введения.

Научная новизна. В работе впервые проведены исследования анальгетической и противовоспалительной активности комплексов ацетилсалициловой кислоты, напроксена и ибупрофена с арабиногалактаном в массовых соотношениях 1:10. Впервые показано, что образование комплекса с арабиногалактаном способствует сохранению анальгетического и противовоспалительного эффекта при снижении дозы ацетилсалициловой кислоты, напроксена и ибупрофена в 2 раза по сравнению с чистыми веществами.

По результатам определения фармакокинетического профиля ибупрофена в комплексе с арабиногалактаном впервые установлено, что комплексообразование с арабиногалактаном способствует увеличению максимальной концентрации ибупрофена в крови в 1,2 раза и площади под фармакокинетической кривой в 1,5 раза при пероральном введении крысам.

На основании полученных результатов по гистоморфологической оценке срезов желудков впервые показано, что длительное (30-дневное) пероральное введение комплексов ацетилсалициловой кислоты и ибупрофена с арабиногалактаном в исследуемых дозах не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку желудка крыс.

Теоретическая и практическая значимость. Данные, полученные в ходе фармакодинамических и фармакокинетических исследований комплексов арабиногалактана с ацетилсалициловой кислотой, напроксеном и ибупрофеном, свидетельствуют о том, что значительное повышение биодоступности указанных нестероидных противовоспалительных средств в комплексе с арабиногалактаном приводит к сохранению анальгетического и противовоспалительного эффекта при их пероральном введении в два раза меньших дозах, относительно соответствующих чистых веществ. Кроме того, снижение дозы способствует уменьшению выраженности побочных эффектов, характерных для нестероидных противовоспалительных средств.

Результаты гистоморфологического исследования влияния агентов на слизистую желудка на фоне длительного введения комплексов ацетилсалициловой кислоты и ибупрофена с арабиногалактаном показали существенное снижение риска проявления признаков гастропатии по сравнению к соответствующим чистым веществам. Таким образом, арабиногалактан, использующийся в качестве молекулы-комплексобразователя, значительно повышает безопасность применения исследуемых нестероидных противовоспалительных средств.

Способность арабиногалактана образовывать комплексы включения с нестероидными противовоспалительными средствами, при этом увеличивая их биодоступность и безопасность, в сочетании с относительной простотой и дешевизной производства, может служить перспективной основой для разработки эффективных и нетоксичных пероральных форм доставки представителей данной группы лекарственных препаратов.

Полученные в работе новые знания могут быть использованы при разработке новых форм доставки лекарственных средств с целью повышения их биодоступности и снижения побочных эффектов.

Материалы данной работы могут быть использованы при подготовке лекционных спецкурсов по фармакологии, медицинской и фармацевтической химии.

Методология и методы исследования. В соответствии с поставленными задачами были использованы современные высокоинформативные методы исследования. В экспериментах использовали 768 аутбредных мышей CD-1, а также 270 крыс сток Wistar обоих полов. Для определения анальгетической активности использовали фармакологические тесты «горячая пластина» [Миронов А.Н. и др., 2013] и «уксусные корчи» [Morozova E.A. et al., 2008]. Для исследования противовоспалительного действия использовали модель гистаминового отека конечностей [Тринус Ф.Н. и др., 1974]. Фармакокинетические исследования проводили методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии (ВЭЖХ) с последующей статистической обработкой данных. Изучение влияния агентов на слизистую желудка проводили с помощью визуальной и гистоморфологической оценки слизистой желудка крыс после 30-ти дневного перорального введения агентов.

Степень достоверности и апробация результатов. Достаточный объем экспериментального материала, методы исследования, соответствующие поставленным задачам, и адекватный статистический анализ данных обеспечивают высокую степень достоверности полученных результатов. Сформулированные выводы полностью согласуются с данными, полученными при анализе литературных источников по теме диссертации.

Основные результаты диссертационной работы представлены на международных научных конференциях: «MedChem» (Novosibirsk, 2015); «Химическая биология» (Новосибирск, 2016); «4th Conference on Innovation in Drug Delivery: Site-Specific Drug Delivery» (Antibes – Juan-Les-Pins, France, 2016), XXV Российский Национальный Конгресс «Человек и Лекарство» (Москва, 2017), «6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress» (Stockholm, Sweden, 2017), Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017).

Публикации. По теме диссертации было опубликовано 10 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 97 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы; иллюстрирована 12 таблицами, 25 рисунками. Список использованной литературы включает 9 отечественных и 137 работ иностранных авторов.

Работа выполнена в лаборатории фармакологических исследований Отдела медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (зав. лаб. – д.б.н., проф. Т.Г. Толстикова) при финансовой поддержке базового проекта V.48. Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний и Программы СО РАН V.48.1.5: «Развитие современных подходов к фармакологическим исследованиям перспективных для медицины агентов, полученных на основе целенаправленного органического синтеза».

Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю д.б.н. проф. Т.Г. Толстиковой за неоценимую помощь в интерпретации полученных результатов и написании диссертационной работы. Автор благодарит к.б.н. М.В. Хвостова за помощь

и ценные указания в ходе выполнения работы. Кроме того, автор благодарит д.м.н. Н. А. Жукову за помощь в проведении гистоморфологических исследований и интерпретации результатов. Автор искренне признателен всем сотрудникам лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН за помощь в экспериментальной работе. Автор благодарит коллектив группы механохимии органических соединений (рук. д.х.н проф. Душкин А.В.) ИХТТМ СО РАН за синтез и физико-химические исследования супрамолекулярных комплексов ацетилсалициловой кислоты, напроксена и ибупрофена с арабиногалактаном. Также, автор выражает благодарность сотрудникам лаборатории наночастиц (зав. д.х.н. А.А.Онищук) ИХКГ СО РАН за помощь в проведении фармакокинетических исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы.

В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Вначале приводится описание фармакологических свойств нестероидных противовоспалительных средств. Подробно рассмотрены фармакодинамические параметры представителей данной группы лекарственных средств и их основные побочные эффекты. Далее приведены данные о различных подходах, имеющих целью повышение эффективности и безопасности НПВС при пероральном приеме, в частности, приведено большое количество примеров разрабатываемых форм их доставки.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Объектами исследования были выбраны аутбредные мыши CD-1 обоих полов весом 25-35 г. и крысы сток Wistar обоих полов весом 180-220г. Животные были получены из вивария ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН, и содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и стандартному гранулированному корму. После карантина животные были рандомизированы по весу и разделены на группы по 8 мышей одного пола или 5 крыс в каждой клетке. Для проведения фармакокинетических исследований и для изучения раздражающего влияния агентов на слизистую оболочку желудка использовали крыс. Исследование анальгетической и противовоспалительной активности проводили на мышах. Работы с животными проводили в строгом соответствии с законодательством Российской Федерации, Приказу МЗ РФ № 708 Н от 28 августа 2010 г., ГОСТ 33044 – 2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

В работе использовали следующие вещества: Ацетилсалициловая кислота (CAS 50-78-2), Sigma-Aldrich; Напроксен (CAS 22204-53-1), Alfa Aesar; Ибупрофен (CAS 15687-27-1), Sigma-Aldrich. Супрамолекулярные комплексы Ибупрофен: Арабиногалактан (ИБ:АГ), Ацетилсалициловая кислота: Арабиногалактан (АСК:АГ), Напроксен:Арабиногалактан (НАП:АГ) в соотношении 1:10 по массе получены из ИХТТМ СО РАН (Группа механохимии органических соединений, рук., д.х.н, проф. Душкин А.В.). Образование комплексов было подтверждено методами дифференциальной сканирующей колориметрии, рентгенофазового анализа и измерения растворимости. Все вещества растворяли в дистиллированной воде (чистые вещества предварительно перемешивали с каплей твина 80) и вводили животным внутрижелудочно натошак (Таблица 1).

Таблица 1 – Использованные дозы исследуемых веществ.

	«Горячая пластина»	«Уксусные корчи»	«Гистаминовый отек»
Ибупрофен	20 и 40 мг/кг	20 и 40 мг/кг	20 и 40 мг/кг
ИБ:АГ 1:10	200 и 400 мг/кг	200 и 400 мг/кг	200 и 400 мг/кг
Ацетилсалициловая кислота	25 и 50 мг/кг	25 и 50 мг/кг	50 и 100 мг/кг
АСК:АГ 1:10	250 и 500 мг/кг	250 и 500 мг/кг	500 и 1000 мг/кг
Напроксен	10 и 20 мг/кг	10 и 20 мг/кг	10 и 20 мг/кг
НАП:АГ 1:10	100 и 200 мг/кг	100 и 200 мг/кг	100 и 200 мг/кг

Для определения анальгетической активности использовали фармакологические тесты «горячая пластина» [Миронов А.Н. и др., 2013] и «уксусные корчи» [Morozova E.A. et al., 2008]. Для исследования противовоспалительного действия использовали модель гистаминового отека конечностей [Тринус Ф.Н. и др., 1974].

«Горячая пластина»: Горячая пластина является моделью термического болевого раздражения. Через час после введения агентов животное помещали на нагретую до 54°C металлическую пластину и фиксировали латентное время болевой реакции до первого облизывания мышью задней лапы, либо до прыжка с пластины. Анальгетическую активность представляли в виде среднего значения времени до болевой реакции по группе.

«Уксусные корчи»: Уксусные корчи представляют собой модель химической висцеральной боли. Через час после введения агентов мышам вводили внутрибрюшинно 0,75% уксусную кислоту из расчета 0,1мл/10г веса. Через 5 минут после введения уксусной кислоты в течение трех минут измеряли количество корчей. Корчи являются

специфическими болевыми реакциями, выражающимися в вытягивании животным задних лап и прогибом спины. Анальгетическая активность была представлена в виде среднего количества корчей для каждой группы.

Для исследования противовоспалительного действия веществ использовали модель гистаминового отека. Через час после введения исследуемых веществ мышам под апоневроз левой задней лапы вводили 0,05 мл 1% раствора гистамина. По прошествии 5 часов после введения флогогена животных умерщвляли, отрезали их задние лапы по линии запястного сустава и измеряли их массу.

Противовоспалительную активность представляли в виде среднего для каждой группы значения процента воспаления. Процент воспаления рассчитывали для каждой мыши по следующей формуле:

$$ПВ = \frac{m_{вл} - m_{кл}}{m_{кл}} * 100\%$$

где ПВ - процент воспаления, $m_{кл}$ - масса контрольной лапы, $m_{вл}$ - масса воспаленной лапы.

Для проведения фармакокинетических исследований *in vivo* ибупрофен (дозы 20 и 40 мг/кг) и комплекс ИБ:АГ (дозы 200 и 400 мг/кг) вводили перорально натощак (12 часов голода). Кровь у животных забирали сразу после декапитации через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минут после введения веществ. Каждой временной точке соответствовали пять проб от разных животных. Для получения сыворотки крови пробы центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин. Содержание исследуемых веществ в плазме крови определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (Проведено в ИХКГ СО РАН, Лаборатория наночастиц, зав. д.х.н. А.А.Онищук). Использовали микроколоночный хроматограф Милихром А-02 с УФ-детектором, оснащенный колонкой Ø2x75 мм с обращенно-фазовым сорбентом ProntoSil 100-5 C18. Стандартные фармакокинетические параметры ибупрофена, введенного в виде чистого вещества или в комплексе с АГ (C_{max} , T_{max} , AUC) были рассчитаны в программе PKSolver, доступной бесплатно в качестве расширения для программы Microsoft Excel.

Оценку влияния агентов на слизистую оболочку желудка крыс проводили путем визуального и гистоморфологического исследования. Комплексы ИБ:АГ, АСК:АГ, НАП:АГ в дозах 200 и 400, 250 и 500, 100 и 200 мг/кг соответственно и ИБ, АСК, НАП в дозах 20 и 40, 25 и 50, 10 и 20 мг/кг соответственно вводили животным внутривентрикулярно ежедневно натощак (голод > 12 часов) в течение 30 дней. После этого животных умерщвляли, извлекали желудки и регистрировали наличие/отсутствие гиперемии, эрозий и язв. Затем желудки фиксировали в 10% забуференном формалине с pH 7,8 и подвергали

стандартной обработке на гистологическом комплексе «MICROM» (Carl Zeiss). Парафиновые срезы толщиной 3-4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, исследовали методом световой микроскопии в проходящем свете на микроскопе «Axioskop 40» (Carl Zeiss). Микрофотографии сделаны при помощи фотокамеры AxioCam MRc5 (Carl Zeiss).

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0 с применением t-критерия Стьюдента и u-критерия Манна-Уитни для оценки достоверности различий. Данные представлены в формате: среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM).

Третья глава диссертации посвящена описанию результатов изучения фармакологических свойств супрмолекулярных комплексов АСК:АГ, НАП:АГ и ИБ:АГ. Представлены результаты влияния данных комплексов на болевую чувствительность в тестах «горячая пластина» и «уксусные корчи» и на развитие воспаления в модели «гистаминового отека». Приведены данные по визуальной и гистоморфологической оценке слизистой желудка крыс после 30-дневного перорального введения указанных комплексов. Показаны результаты фармакокинетического исследования комплекса ИБ:АГ в плазме крови крыс.

Исследование фармакологических свойств комплекса АСК:АГ

Изучение противовоспалительного действия комплекса АСК:АГ

Результаты теста на противовоспалительную активность (Рисунок 1) свидетельствуют о том, что АСК проявила дозозависимый эффект, при этом достоверное снижения отека было достигнуто лишь в дозе 100 мг/кг. В то же время, комплекс АСК с АГ достоверно снизил процент воспаления во всех используемых дозах (500 и 1000 мг/кг).

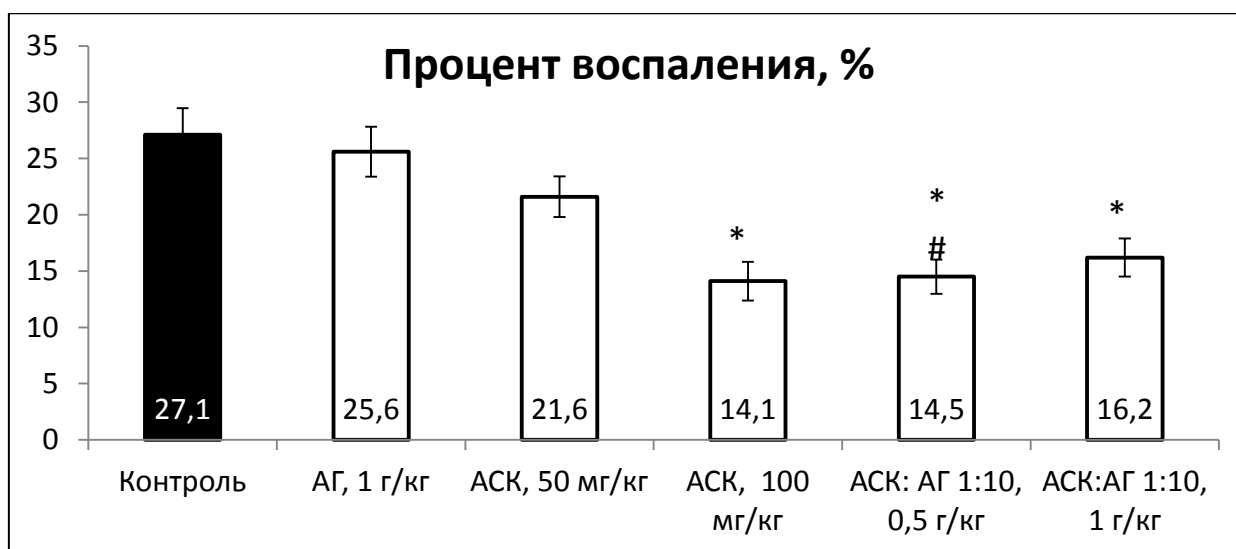


Рисунок 1 – Результаты изучения противовоспалительного действия АСК и комплекса АСК:АГ на модели гистаминового отека (мыши-самки CD-1, n=10). * $p \leq 0.05$ относительно контроля; # $p \leq 0.05$ относительно группы АСК, 50 мг/кг

Изучение анальгетического действия комплекса АСК:АГ

«Горячая пластина». Проведенный тест на термическую болевую чувствительность показал, что достоверный анальгетический эффект, то есть увеличение латентного времени болевой реакции, присутствовал у комплекса с АСК:АГ во всех использованных дозах (250 и 500, мг/кг) (Рисунок 2). Чистая АСК в эквивалентных дозах показала дозозависимый эффект, при этом в наиболее низкой из них (25 мг/кг) достоверной анальгетической активности зафиксировано не было.

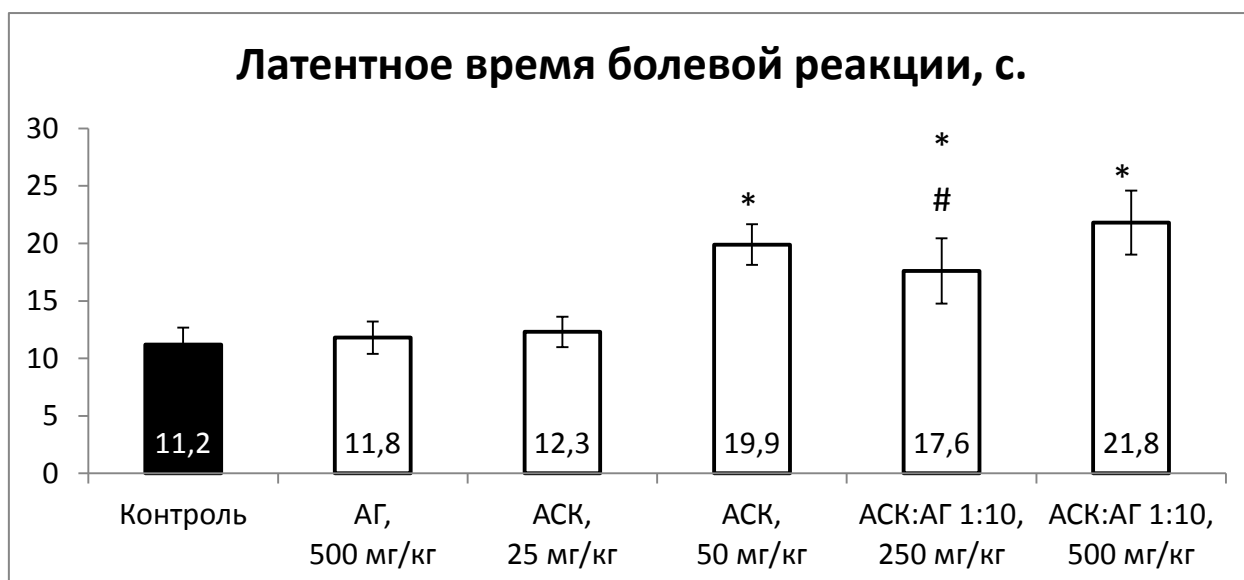


Рисунок 2 – Результаты изучения анальгетического действия АСК комплекса АСК:АГ в тесте «горячая пластина» (мыши-самцы CD-1, n=10). * $p \leq 0.05$ относительно контроля; # $p \leq 0.05$ относительно группы АСК, 25 мг/кг

«Уксусные корчи». Тест на химическую висцеральную болевую чувствительность выявил похожие результаты с тестом «горячая пластина» (Рисунок 3). Достоверное уменьшение количества корчей наблюдали после внутрижелудочного введения комплекса АСК:АГ в исследуемых дозах и чистой АСК в большей из эквивалентных доз. При этом в дозе 25 мг/кг чистая АСК достоверной анальгетической активности не проявила.

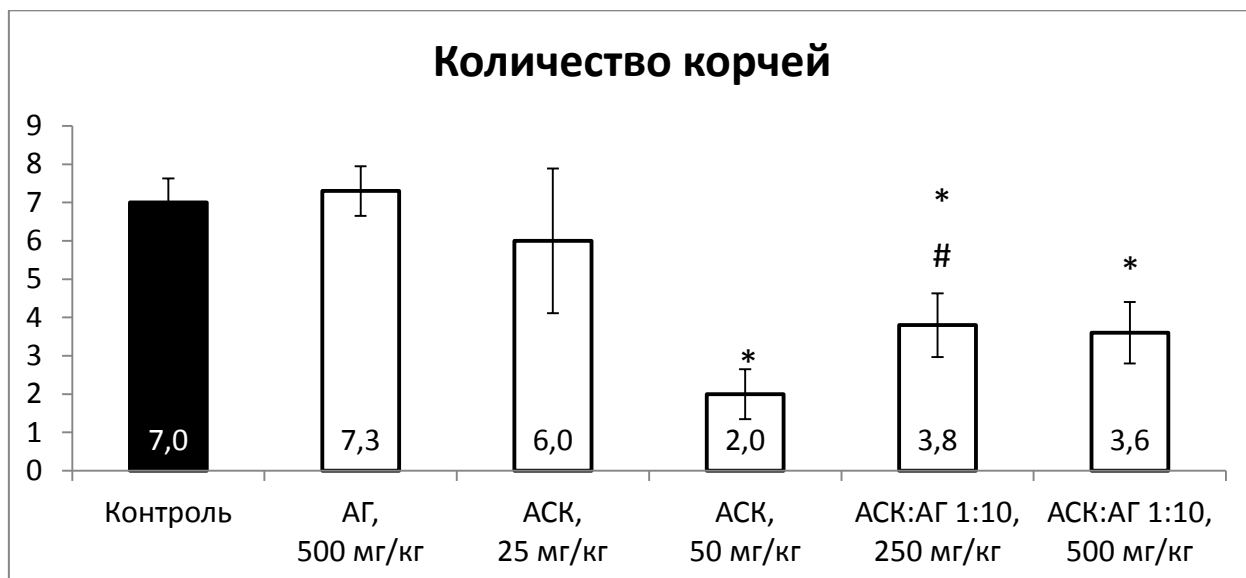


Рисунок 3 – Результаты изучения анальгетического действия АСК и комплекса АСК:АГ в тесте «уксусные корчи» (мыши-самцы CD-1, n=10). * $p \leq 0.05$ относительно контроля; # $p \leq 0.05$ относительно группы АСК, 25 мг/кг

Исследование влияния комплекса АСК:АГ на слизистую желудка

При визуальной оценке слизистой желудка крыс после 30-дневного введения агентов в указанных дозах, мелкие эрозии (от 1 до 4) и язвы (до 2) были найдены в группе животных, которым вводили 50 мг/кг АСК. У крыс остальных групп наблюдалась только слабовыраженная гиперемия слизистой, что характерно для действия аспирина.

Гистоморфологическая оценка срезов желудков показала, что у животных, получавших АСК в дозах 25 и 50 мг/кг, наблюдались многочисленные признаки гастропатии. Слизистая была отечная и инфильтрирована лейкоцитами, кровеносные сосуды были кровенаполнены и местами присутствовали диапедезные кровоизлияния. У животных группы АСК 50 мг/кг наблюдали выраженную очаговую десквамацию клеток эпителия. В слизистой оболочке животных, принимавших комплекс АСК:АГ в дозах 250 и 500 мг/кг, наблюдалось слабовыраженное полнокровие сосудов, а также незначительная десквамация клеток железистого эпителия.

Исследование фармакологических свойств комплекса НАП:АГ

Изучение противовоспалительного действия комплекса НАП:АГ

Результаты теста на противовоспалительную активность аналогичны данным, полученным в экспериментах по изучению противовоспалительного действия комплекса АСК:АГ. Комплекс НАП:АГ проявил достоверный противовоспалительный эффект в обеих используемых дозах (100 и 200 мг/кг) (Рисунок 4). С другой стороны, чистый НАП имел сходное действие лишь в большей из двух эквивалентных доз (20 мг/кг).

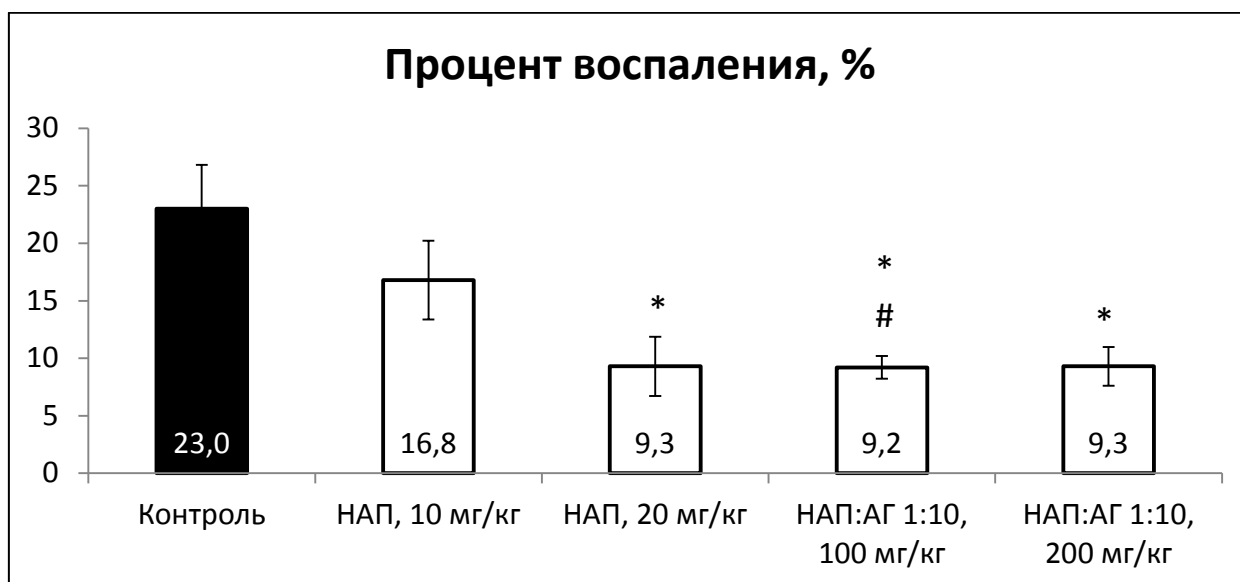


Рисунок 4 – Результаты изучения противовоспалительного действия НАП и комплекса НАП:АГ на модели гистаминового отека (мыши-самки CD-1, n=10). * $p \leq 0.05$ относительно контроля; # $p \leq 0.05$ относительно группы НАП, 10 мг/кг

Изучение анальгетического действия комплекса НАП:АГ

«Горячая пластина». Полученные данные аналогичны результатам теста на противовоспалительную активность. Эффект чистого НАП имел дозозависимый характер, при этом достоверно отличалось от контроля только латентное время болевой реакции у животных, которым вводили НАП в дозе 20 мг/кг (Рисунок 5). В то же время, комплекс НАП:АГ достоверно увеличил латентное время болевой реакции в обеих используемых дозах (100 и 200 мг/кг).

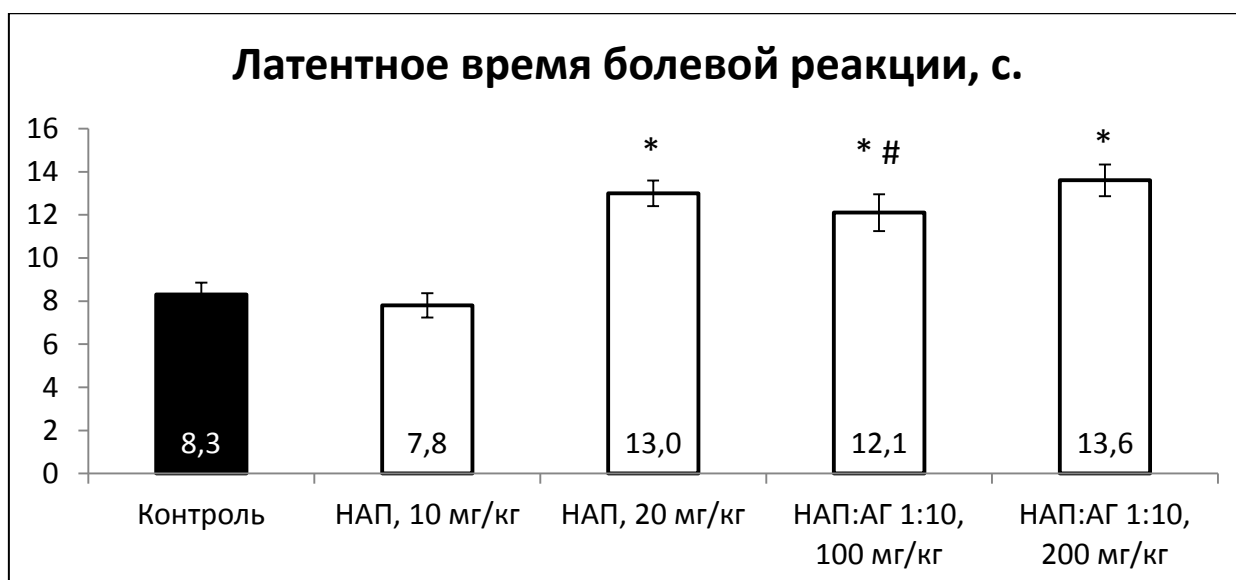


Рисунок 5 – Результаты изучения анальгетического действия НАП и комплекса НАП:АГ в тесте «горячая пластина» (мыши-самцы CD-1, n=10). * $p \leq 0.05$ относительно контроля; # $p \leq 0.05$ относительно группы НАП, 10 мг/кг

«Укусные корчи». В тесте на висцеральную химическую ноцицепцию было обнаружено, что достоверное снижение количества корчей наблюдается в группах комплекса НАП:АГ в дозах 100 и 200 мг/кг и чистого НАП в дозе 20 мг/кг (Рисунок 6). В дозе 10 мг/кг НАП значимого анальгетического действия не проявлял.



Рисунок 6 – Результаты изучения анальгетического действия НАП и комплекса НАП:АГ в тесте «укусные корчи» (мыши-самцы CD-1, n=10). * $p \leq 0.05$ относительно контроля; # $p \leq 0.05$ относительно группы НАП, 10 мг/кг

Исследование влияния комплекса НАП:АГ на слизистую желудка

После ежедневного однократного перорального введения крысам комплекса НАП:АГ в дозах 100 и 200 мг/кг и чистого НАП в дозах 10 и 20 мг/кг в течение 30-ти дней

были получены следующие результаты. По результатам визуальной оценки у всех животных экспериментальных групп, кроме интактного контроля, слизистая желудка была умеренно гиперемирована. При этом дефектов в виде эрозий или язв обнаружено не было.

При проведении гистоморфологической оценки срезов желудков было показано, что у животных, получавших НАП в дозах 10 и 20 мг/кг слизистая оболочка была выражено отечная. У крыс в обеих группах наблюдалась инфильтрация слизистой оболочки и подслизистой основы полиморфоядерными лейкоцитами, а также кровенаполнение сосудов.

На фоне введения животным комплекса напроксена с арабиногалактаном в дозе 100 и 200 мг/кг желудке наблюдаются такие же изменения, как и в группе животных, получавших чистый напроксен. В слизистом и подслизистом слое наблюдается венозное полнокровие, десквамация поверхностного эпителия и очаговые некрозы эпителиоцитов в железах.

Исследование фармакологических свойств комплекса ИБ:АГ

Изучение противовоспалительного действия комплекса ИБ:АГ

По полученным результатам видно, что комплекс ИБ:АГ в обеих использованных дозах (200 и 400 мг/кг) достоверно снизил процент воспаления по отношению к контролю (Рисунок 7). Чистый ИБ проявил аналогичный эффект только в дозе 40 мг/кг, а при использовании дозы 20 мг/кг статистически значимых отличий от контроля зафиксировано не было.

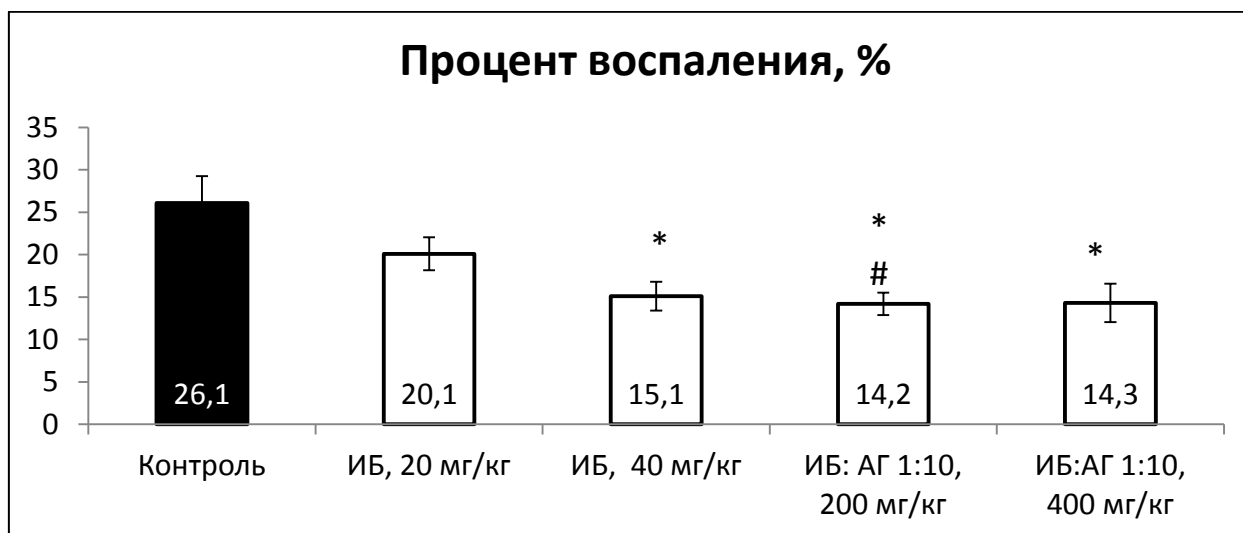


Рисунок 7 – Результаты изучения противовоспалительного действия ИБ и комплекса ИБ:АГ на модели гистаминового отека (мыши-самки CD-1, n=10). * $p \leq 0.05$ относительно контроля; # $p \leq 0.05$ относительно группы ИБ, 20 мг/кг

Изучение анальгетического действия комплекса ИБ:АГ

«Горячая пластина». По полученным данным установлено, что в тесте «горячая пластина» ИБ проявил дозозависимый эффект (Рисунок 8). Однако, достоверное увеличение латентного времени болевой реакции наблюдали только в дозе 40 мг/кг, тогда как между действием ИБ в дозе 20 мг/кг и контролем различий не наблюдалось. В то же время, комплекс ИБ:АГ был достоверно эффективен в обеих дозах (200 и 400 мг/кг).



Рисунок 8 – Результаты изучения анальгетического действия ИБ и комплекса ИБ:АГ в тесте «горячая пластина» (мыши-самцы CD-1, n=10). * $p \leq 0.05$ относительно контроля; # $p \leq 0.05$ относительно группы ИБ, 20 мг/кг

«Укусные корчи». Было показано, что комплекс ИБ:АГ в дозах 200 и 400 мг/кг достоверно снизил количество корчей (Рисунок 9). Аналогичный анальгетический эффект наблюдался у чистого ИБ только в большей из используемых доз (40 мг/кг). В дозе 20 мг/кг достоверных отличий с контролем не было зафиксировано.

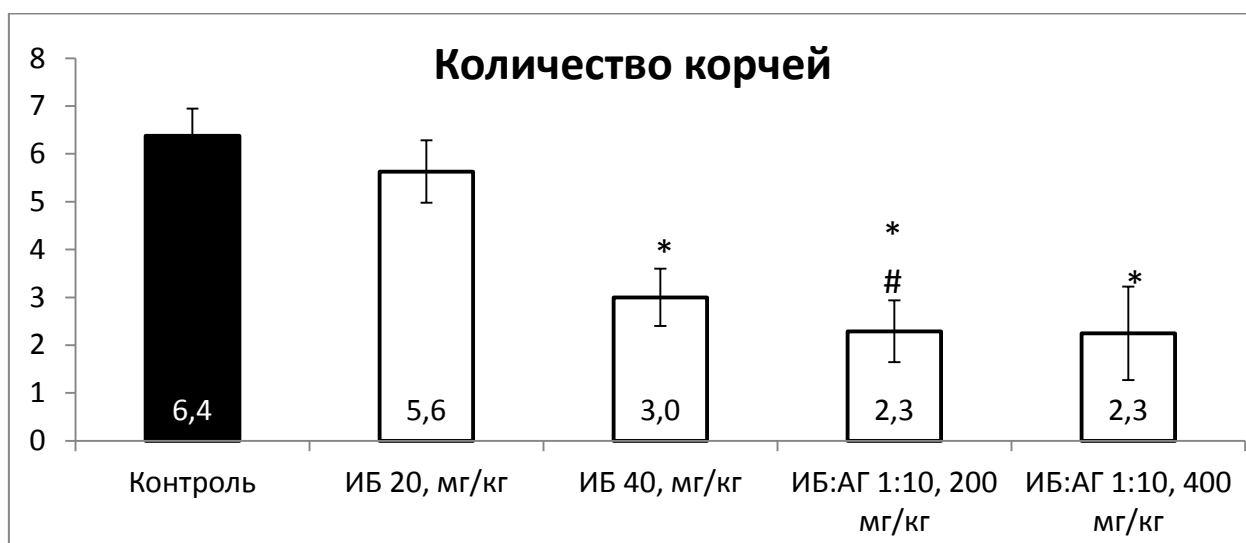


Рисунок 9 – Результаты изучения анальгетического действия ИБ и комплекса ИБ:АГ в тесте «укусные корчи» (мыши-самцы CD-1, n=10). * $p \leq 0.05$ относительно контроля; # $p \leq 0.05$ относительно группы ИБ, 20 мг/кг.

Определение фармакокинетических параметров комплекса ИБ:АГ

В результате проведенных фармакокинетических исследований комплекса ИБ:АГ и чистого ИБ, были построены кинетические кривые (время-концентрация) и определены основные фармакокинетические параметры данных веществ (Таблица 2, Рисунок 10).

Таблица 2 – Фармакокинетические параметры ИБ и ИБ:АГ при пероральном введении (крысы-самцы сток Wistar, n=5).

Группа, количество животных (n)	ИБ, 40 мг/кг	ИБ:АГ, 400 мг/кг	ИБ, 20 мг/кг	ИБ:АГ, 200 мг/кг
T_{max} , мин	45.00 ± 0.00	45.00 ± 0.00	45.00 ± 0.00	45.00 ± 0.00
C_{max} , мкг/мл	0.132 ± 0.01	0.158 ± 0.01*	0.086 ± 0.01	0.103 ± 0.01 [#]
AUC_{0-inf} , мкг/мл*мин	9.63 ± 0.59	15.50 ± 1.02*	6.92 ± 0.46	9.20 ± 0.44 [#]

Примечание: * $p \leq 0.05$ достоверно относительно группы ИБ, 40 мг/кг; [#] $p \leq 0.05$ достоверно относительно группы ИБ, 20 мг/кг.

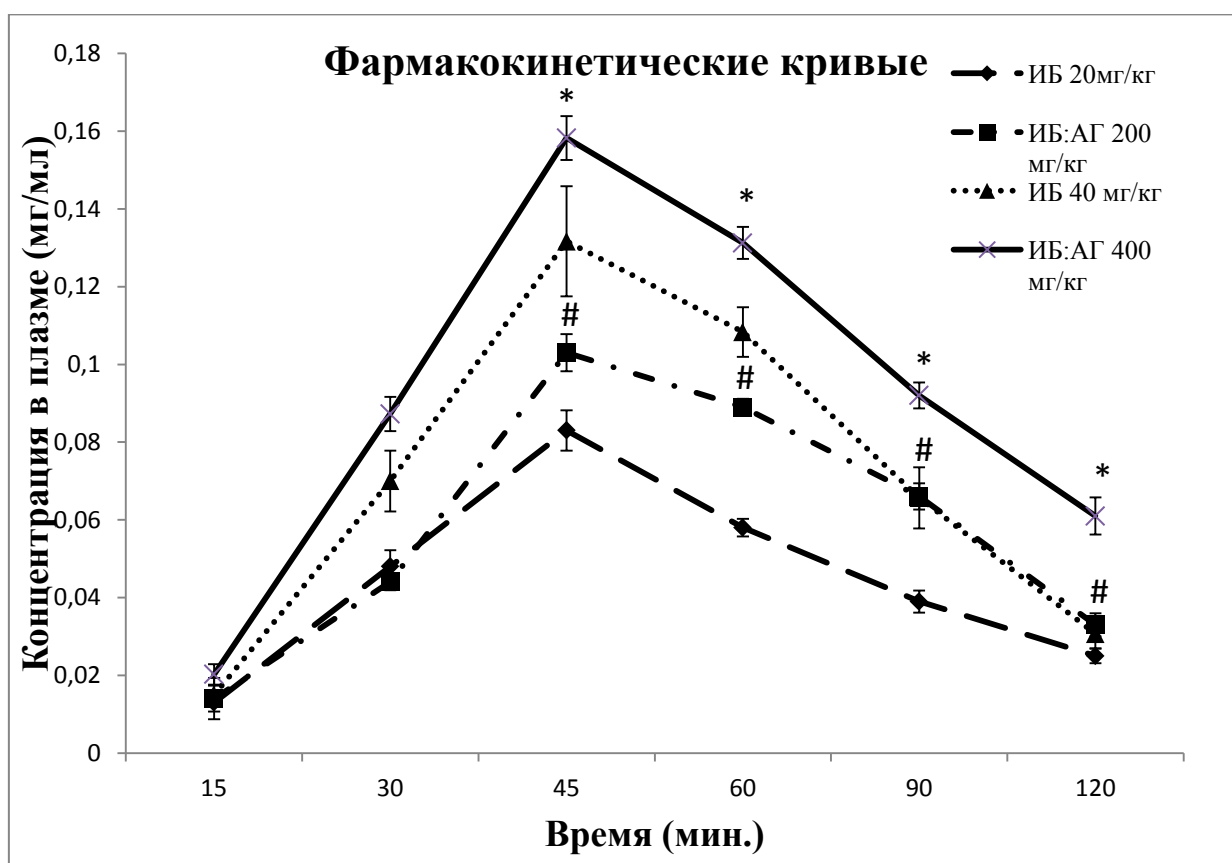


Рисунок 10 – Фармакокинетические кривые, полученные в результате исследований ИБ и ИБ:АГ в плазме крыс. * $p \leq 0.05$ достоверно относительно группы ИБ, 40 мг/кг; [#] $p \leq 0.05$ достоверно относительно группы ИБ, 20 мг/кг.

Из полученных данных видно, что ИБ в комплексе с АГ превосходит практически по всем параметрам чистый ИБ, если сравнивать попарно эквивалентные дозы (200 мг/кг ИБ:АГ с 20 мг/кг ИБ и 400 мг/кг ИБ:АГ с 40 мг/кг ИБ) (Таблица 2). Отдельно стоит отметить значительно увеличенную площадь под кривыми комплекса ИБ:АГ по сравнению с кривыми чистого ИБ, что напрямую свидетельствует о увеличении биодоступности при пероральном введении (Рисунок 10).

Исследование влияния комплекса ИБ:АГ на слизистую желудка

Визуальная оценка слизистой желудка крыс после 30-ти дневного введения агентов показала, что у животных, которым вводили чистый ИБ в дозах 20 и 40 мг/кг, слизистая была гиперемирована с небольшим количеством дефектов в виде эрозий. У животных в обеих группах комплекса ИБ:АГ гиперемия слизистой и макроскопические дефекты практически отсутствовали.

У животных, получавших ИБ в дозах 20 и 40 мг/кг, наблюдалась лейкоцитарная инфильтрация слизистой оболочки и подслизистой основы. Сосуды и капилляры полнокровны, выражены диапедзные кровоизлияния. Слизистая оболочка у животных в обеих группах с признаками отека. Также, наблюдалась десквамация железистого эпителия (более выраженная в дозе 40 мг/кг). У животных, получавших комплекс ИБ:АГ в дозе 200 и 400 мг/кг, отмечаются умеренно выраженные гемодинамические нарушения в виде полнокровия капилляров и сосудов, наблюдается незначительный отек и десквамация железистого эпителия. В группе животных, получавших комплекс в дозе 200 мг/кг, описанные изменения менее выражены.

Четвертая глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов.

Эффект комплексообразования с АГ исследовали на трех представителях НПВС: ибупрофене, ацетилсалициловой кислоте и напроксене. Такой выбор обусловлен, во-первых, популярностью данных лекарственных средств (АСК и ИБ входят в российский перечень жизненно необходимых лекарственных средств) [Утверждение перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год: распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2016 г. № 2885-р.], а во-вторых, данными, свидетельствующими о наличии выраженных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при их длительном приеме [Sostres C. et al., 2010]. Супрамолекулярные комплексы были получены с помощью одностадийного механохимического синтеза, включающего в себя перемалывание АГ с НПВС в шаровой мельнице. Все используемые комплексы имели массовое соотношение НПВС к АГ 1:10. Образование комплексов было подтверждено различными физико-химическими методами, в том числе, дифракционной сканирующей

колориметрией, порошковой рентгеновской дифракцией и магнитно-резонансной томографией. Также было выявлено, что в результате образования комплекса включения растворимость в воде использованных НПВС увеличилась в 1,5-2 раза.

Ранее был проведен скрининг комплексов АГ с соединениями разных фармакологических групп. По результатам скрининга был опубликован ряд работ, в которых было показано влияние комплексообразования с АГ на антигельминтное действие альбендазола, на гипотензивный эффект нифедипина и на антиагрегантную активность ацетилсалициловой кислоты [Chistyachenko Y.S. et al., 2015; Tolstikova T.G. et al., 2010]. Во всех трех случаях было обнаружено, что образование комплекса включения с АГ способствовало снижению эффективной дозы действующих лекарственных агентов. Вследствие наличия таких результатов для АСК, было решено изучить другие фармакологические активности комплекса данного лекарственного вещества с АГ (противовоспалительную, анальгетическую). По аналогичной схеме были проведены фармакодинамические исследования ИБ и НАП.

Основным фармакологическим действием НПВС считается противовоспалительное. Существует целый ряд моделей воспаления, где в качестве флогогена используются такие вещества, как формалин, гистамин и каррагенин [Миронов А.Н. и др., 2013; Тринус Ф.Н. и др., 1974]. Нами была выбрана гистаминовая модель, так как гистамин является медиатором воспаления и, в отличие от формалина и каррагенина, является непосредственным участником этого процесса в организме.

Полученные результаты в данном тесте были аналогичны для всех используемых НПВС. Чистые ИБ, АСК и НАП проявили дозозависимый эффект, достоверно снижая процент воспаления у мышей лишь в большей из двух используемых доз. В то же время, комплексы данных фармаконов с АГ в обеих эквивалентных дозах показали достоверный противовоспалительный эффект, при этом значимых различий между двумя дозами для каждого НПВС не наблюдалось. Из этих данных можно сделать вывод, что образование комплекса с АГ способствовало сохранению противовоспалительного эффекта при снижении вводимой дозы ИБ, АСК и НАП в 2 раза.. Кроме того результат, полученный при исследовании комплекса АСК:АГ, полностью соответствует ранее опубликованным данным по изучению его антиагрегантного действия [Chistyachenko Y.S. et al., 2015].

Для изучения анальгетической активности исследуемых веществ мы использовали 2 фармакологических теста: «горячая пластина» и «уксусные корчи». «Горячая пластина» является моделью термической боли, при которой оценивается поведенческая реакция на термический болевой стимул. «Уксусные корчи» представляют собой модель перитонита, при которой уксусная кислота воздействует на химические ноцицепторы в области

брюшины. В литературе существуют данные о том, что тест «горячая пластина» показывает в большей степени центральный компонент боли, тогда как «уксусные корчи» преимущественно периферический [Gunn A. et al., 2011; Tang Y. et al., 2012].

Результаты тестов на болевую чувствительность «горячая пластина» и «уксусные корчи» в точности повторяют данные, полученные в экспериментах по изучению противовоспалительного действия комплексов ИБ:АГ, АСК:АГ и НАП:АГ. Все перечисленные комплексы, введенные внутривентрально в соответствующих дозах (200 и 400 мг/кг - ИБ:АГ; 250 и 500 мг/кг - АСК:АГ; 100 и 200 мг/кг - НАП:АГ), проявили достоверное анальгетическое действие, выражавшееся либо в увеличении латентного времени болевой реакции в тесте «горячая пластина», либо в снижении количества корчей в течение 3х минут в тесте «уксусные корчи». С другой стороны, чистые ИБ, АСК и НАП не были активны в меньших дозах (20, 25 и 10 мг/кг соответственно), а проявляли схожий эффект только в два раза больших дозах. Следовательно, в результате проведенных экспериментов, сохранение анальгетического эффекта при двукратном снижении вводимой дозы комплексов АСК, НАП и ИБ было подтверждено, в отличие от чистых веществ.

Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные данные о способности АГ снижать эффективную дозу ряда лекарственных средств (альбендазол, нифедипин) при образовании комплексов включения [Чистяченко Ю.С. и др., 2014; Chistyachenko Y.S. et al., 2015; Tolstikova T.G. et al., 2010]. Как было сказано выше, уменьшение эффективной дозы лекарства является одним из главнейших признаков увеличения биодоступности лекарственного вещества. Однако наиболее точным методом определения биодоступности веществ является измерение их фармакокинетических параметров в плазме крови. С целью установления зависимости между сохранением анальгетического и противовоспалительного эффекта при снижении вводимой дозы и биодоступностью, были проведены фармакокинетические исследования на примере комплекса ИБ:АГ.

В результате эксперимента были построены фармакокинетические кривые и определены основные фармакокинетические параметры исследуемых веществ. Обнаружено, что наибольшие различия между эквивалентными дозами ИБ и ИБ:АГ наблюдались через 1 час после введения веществ. Начиная с данной временной точки и до окончания эксперимента концентрация ИБ стремительно падала, и через 90 и 120 минут после введения концентрация комплекса ИБ:АГ, введенного в дозе 200 мг/кг, в плазме была практически идентична концентрации чистого ИБ, введенного в дозе 40 мг/кг. Такой эффект можно объяснить мукоадгезивными свойствами АГ, который, тем самым,

способен на более длительное время удерживать фармакон в месте всасывания. Кроме того, все фармакокинетические параметры ИБ:АГ в дозах 200 и 400 мг/кг, связанные с биодоступностью ($C_{\max}$ и AUC), были значительно выше соответствующих параметров чистого ИБ в эквивалентных дозах. Полученные данные полностью согласуются с приведенными выше результатами фармакодинамических исследований комплекса ИБ:АГ и позволяют утверждать, что сохранение выраженной анальгетической и противовоспалительной активности при двукратном снижении вводимой дозы ИБ произошло именно из-за увеличения его биодоступности в комплексе с АГ.

Однако кроме способности увеличивать биодоступность различных лекарственных веществ, АГ, как и некоторые другие полисахариды, обладает гастропротекторными свойствами [Медведева Е. и др., 2002]. Учитывая тот факт, что одно из наиболее выраженных побочных действий НПВС — это раздражающее влияние на слизистую желудочно-кишечного тракта, образование комплексов с АГ может значительно снизить риск возникновения гастритов и язвенных поражений при длительном приеме данных лекарственных средств. Для проверки данной гипотезы были проведены несколько субхронических экспериментов, где крысам в течение 30 дней ежедневно однократно перорально натошак вводили комплексы АСК:АГ, НАП:АГ и ИБ:АГ, а также в качестве негативного контроля чистые АСК, НАП и ИБ. Как показали результаты визуальной оценки слизистой желудка и гистоморфологического исследования его срезов, у животных, которым вводили чистые вещества, наблюдалась выраженная гиперемия и отек слизистой и даже отдельные дефекты в виде эрозивных поражений и язв. Особенно ярко такие патологические изменения были видны в больших из двух используемых для каждого вещества дозах (50 мг/кг для АСК, 20 мг/кг для НАП, 40 мг/кг для ИБ.). В то же время, у крыс в группах комплексов ИБ:АГ и АСК:АГ во всех введенных дозах отек слизистой оболочки желудка был значительно более умеренным, а каких-либо видимых дефектов и вовсе не было выявлено. В целом, от вводимой дозы данных двух комплексов наблюдаемая картина не менялась и была максимально приближена к интактному контролю. Такие результаты позволяют утверждать, что образование комплексов с АГ значительно увеличивает безопасность длительного приема АСК и ИБ. Исключением был комплекс АГ с НАП, так как характер и выраженность повреждений слизистой желудка в его обеих группах (НАП:АГ в дозе 100 мг/кг и НАП:АГ в дозе 200 мг/кг) не отличались от таковых в группах чистого НАП в эквивалентных дозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в ходе данной работы результаты показывают, что исследуемая форма доставки НПВС, являющаяся комплексом включения на основе полисахарида лиственницы арабиногалактана, способна не только проявлять высокую противовоспалительную и анальгетическую активность в два раза меньшей дозе, чем соответствующие чистые вещества, за счет увеличения биодоступности, но и значительно повысить их безопасность. Исследование научной литературы по данной теме показало, что абсолютное большинство существующих ныне форм доставки НПВС способны либо улучшать растворимость, либо безопасность используемого фармакона, но ни то и другое одновременно. Есть данные и о различных комбинированных формах, представляющих из себя, как правило, многослойные таблетки или капсулы, способных достигать обеих вышеперечисленных целей [Constantin M. et al., 2007; Efentakis M. et al., 2010; Kim S.R. et al., 2011; Sugihara H. et al., 2012], однако их производство является чрезвычайно сложным и дорогим процессом. С другой стороны, сырье, необходимое для получения АГ, относительно доступно, и производство комплексов включения на его основе состоит из одностадийного механохимического синтеза [Dushkin A. et al., 2010]. На основе полученных данных целесообразно в дальнейшем дополнительно расширить существующую лекарственную базу НПВС, образовавших комплексы включения с АГ, с целью разработки потенциально новой лекарственной формы для данной группы лекарственных средств.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружено, что комплекс ацетилсалициловой кислоты с арабиногалактаном проявляет выраженную противовоспалительную и анальгетическую активность в 2 раза более низкой дозе, чем чистая ацетилсалициловая кислота.
2. Установлено, что длительное (30 дней) введение комплекса ацетилсалициловой кислоты с арабиногалактаном в дозах 250 и 500 мг/кг не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку желудков крыс, в отличие от ацетилсалициловой кислоты в эквивалентных дозах (25 и 50 мг/кг).
3. Показано, что комплекс напроксена с арабиногалактаном обладает высокой противовоспалительной и анальгетической активностью в два раза меньшей дозе, чем чистый напроксен (с 20 мг/кг и 10 мг/кг соответственно).
4. Установлено, что напроксен и комплекс напроксена с арабиногалактаном обладают одинаково выраженным раздражающим влиянием на слизистую желудка при длительном (30 дней) введении.
5. Показано, что комплексообразование ибупрофена с арабиногалактаном позволяет снизить противовоспалительную и анальгетическую дозу ибупрофена в два раза (с 40 до 20 мг/кг).
6. По данным фармакокинетических исследований установлено повышение биодоступности ибупрофена (увеличение C_{max} , AUC) при однократном пероральном введении комплекса ибупрофена с арабиногалактаном.
7. Обнаружено, что введение комплекса ибупрофена с арабиногалактаном в дозах 200 и 400 мг/кг в течение 30 дней не приводит к выраженному раздражению слизистой оболочки желудка, в отличие от ибупрофена в эквивалентных дозах 20 и 40 мг/кг.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах:

1. **С.А. Борисов**, М.В. Хвостов, Т.Г. Толстикова, А.В. Душкин, Ю.С. Чистяченко. Фармакодинамические исследования комплекса включения полисахарида лиственницы арабиногалактана с напроксеном // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. Т. 37. № 4. С. 19-25.

2. M.V. Khvostov, T.G. Tolstikova, **S.A. Borisov**, N.A. Zhukova, A.V.Dushkin, Y.S. Chistyachenko, N.E. Polyakov. Improving the Efficiency and Safety of Aspirin by Complexation with the Natural Polysaccharide Arabinogalactan // Current Drug Delivery, 2016. V. 12. P. 582-589. DOI: 10.2174/1567201812666150605104944

3. M.V. Khvostov, **S.A. Borisov**, A.V. Dushkin, B.D. Tsyrenova, Y.S. Chistyachenko, N.E. Polyakov, G.G. Dultseva, A.A. Onischuk, T.G. Tolstikova, S.V. An'kov. Supramolecular complex of ibuprofen with Larix polysaccharide arabinogalactan: synthesis, characterization, pharmacological and pharmacokinetic study // European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2017. V. 42. P. 431-440. DOI:10.1007/s13318-016-0357-y

Тезисы конференций:

4. **S.A. Borisov**, T.G. Tolstikova, M.V. Khvostov A.V. Dushkin, J.S. Chistyachenko. The comparison of pharmacological activity of ibuprofen and aspirin after complexation with arabinogalactans of different descent // Book of abstracts, MedChem 2015 // Novosibirsk, July 5-10 2015, P. 150

5. M.V. Khvostov, T.G. Tolstikova, **S.A. Borisov**, M.S. Biryukova, A.V. Dushkin, J.S. Chistyachenko, A.A. Chernonosov. Arabinogalactan as a Drug Carrier // Book of abstracts, MedChem 2015 // Novosibirsk, July 5-10 2015, P. 77.

6. M.V. Khvostov, T.G. Tolstikova, **S.A. Borisov**, A.V.Dushkin, Y.S. Chistyachenko, B.D. Tsyrenova, N.E. Polyakov. Arabinogalactan from larch wood as a drug delivery system and bioavailability enhancer for NSAIDs // Book of abstracts, 4th Conference on Innovation in Drug Delivery: Site-Specific Drug Delivery // Antibes – Juan-Les-Pins, France, September 25-28 2016, P.78

7. **С.А. Борисов**, М.В. Хвостов, Т.Г. Толстикова, А.В. Душкин. Фармакодинамические и фармакокинетические исследования комплекса ибупрофена с полисахаридом лиственницы арабиногалактаном // Материалы конференции «Химическая Биология» // Новосибирск, 24-28 июля 2016, С. 193.

8. **С.А. Борисов**, М.В. Хвостов, Т.Г. Толстикова, А.В. Душкин. Фармакодинамические исследования комплекса напроксена с полисахаридом

лиственницы арабиногалактаном // Материалы XXV Российского Национального Конгресса «Человек и Лекарство» // Москва, 10-13 апреля 2017, С. 91-92.

9. M. Khvostov, T. Tolstikova, **S. Borisov**, A. Dushkin, Y. Chistyachenko, G. Dultseva, N. Polyakov, V. Vavilin, V. Mordvinov. Drugs bioavailability enhancement by “host-guest” complexation with arabinogalactan // 6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress // Stockholm, Sweden, 21-24 May 2017.

10. **S.A. Borisov**, T.G. Tolstikova, M.V. Khvostov, A.V. Dushkin. Inclusion complexes with arabinogalactan as an effective method of enhancing naproxen's bioavailability // Материалы всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» // Новосибирск, 5-9 июня 2017, С. 158.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – арабиногалактан

АСК – ацетилсалициловая кислота

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДСК – дифференциальная сканирующая колориметрия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБ – ибупрофен

ЛВ – лекарственное вещество

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАП – напроксен

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ЦОГ – циклооксигеназа

AUC – area under curve (площадь под кривой)

$C_{\max}$ – значение максимальной концентрации

$T_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации