

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТА ГИМАТОМЕЛАНОВЫХ КИСЛОТ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПРОТИВОРЕВМАТОИДНОГО СРЕДСТВА

Н.П. Аввакумова, Е.Е. Катунина, М.А. Кривопалова, А.В. Жданова, М.Н. Глубокова, М.Н. Качалкин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

Как цитировать: Аввакумова Н.П., Катунина Е.Е., Кривопалова М.А., Жданова А.В., Глубокова М.Н., Качалкин М.Н. Показатели качества препарата гиматомелановых кислот как потенциального противоревматоидного средства // Аспирантский вестник Поволжья. 2021. № 5–6. С. 65–72. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.3.65-72>

Поступила: 21.06.2021

Одобрена: 23.07.2021

Принята: 06.09.2021

- В работе исследовали влияние одной из фракций гуминовых веществ пелоидов — гиматомелановых кислот — на течение ревматоидного артрита. Стандартизацию препарата проводили комплексом физико-химических методов анализа. Установлены элементный состав субстанции, а также ряд спектральных (ИК, ЯМР) характеристик. Определен перечень компонентов, образующихся в результате гидролиза исходного препарата, и их относительное содержание. Превалирующей составляющей гидролизата гиматомелановых кислот пелоидов являются жирные кислоты и их производные. Для проведения эксперимента выбрана модель адьювантного артрита и сформированы четыре группы лабораторных животных, которых выводили из эксперимента на 17, 21 и 26-е сутки. Морфологически исследовали ткани иммунокомпетентных органов — регионарных лимфатических узлов, селезенки. Гистологическая картина свидетельствует, что при моделировании ревматоидного артрита такие патологические изменения в иммунокомпетентных органах крыс, как отек паренхимы и стромы, склероз, утолщение стенок сосудов, развиваются во все сроки наблюдения. Получен перечень дескрипторов исследуемого препарата и установлено, что применение гиматомелановых кислот пелоидов в модели адьювантного артрита оказывает выраженное противовоспалительное действие, о чем свидетельствует нормализация морфофункционального состояния селезенки, регионарных лимфатических узлов и печени.
- **Ключевые слова:** стандартизация препарата; спектрометрия; хроматография; модель ревматоидного артрита; гиматомелановые кислоты пелоидов; морфологические исследования.

QUALITY INDICATORS OF HYMATOMELANIC ACIDS PREPARATION AS A POTENTIAL ANTI-RHEUMATOID AGENT

N.P. Avvakumova, E.E. Katunina, M.A. Krivopalova, A.V. Zhdanova, M.N. Glubokova, M.N. Kachalkin

Samara State Medical University, Samara, Russia

To cite this article: Avvakumova NP, Katunina EE, Krivopalova MA, Zhdanova AV, Glubokova MN, Kachalkin MN. Quality indicators of hymatomelanic acids preparation as a potential anti-rheumatoid agent. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2021;(5-6):65–72. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.3.65-72>

Received: 21.06.2021

Revised: 23.07.2021

Accepted: 06.09.2021

- The article studies the influence of hymatomelanic acids, one of the fractions of humic substances of peloids, on the course of rheumatoid arthritis. This substance was standardized by using physicochemical analysis. The elemental composition of the substance as well as a number of spectral (IR, NMR) characteristics were revealed. The list of components formed as a result of hydrolysis of the initial preparation and their relative content was determined. Fatty acids and their derivatives are the predominant constituents of peloid hymatomelanic acid hydrolyzate. The tissues of immunocompetent organs including regional lymph nodes, spleen, and also rat liver were studied. For the experiment, a model of adjuvant arthritis was selected and four groups of animals were formed. They were withdrawn from the experiment on the 17, 21 and 26 day. The histological picture indicated that when modeling rheumatoid arthritis, such pathological changes in the immunocompetent organs of rats as edema of the parenchyma and stroma, sclerosis, thickening of the walls of blood vessels, develop during the whole period of observation. A list of descriptors of the studied drug was obtained and it was found that the use of peloid hymatomelanic acids in the model of adjuvant arthritis had a pronounced anti-inflammatory effect, as evidenced by the normalization of the morphofunctional state of the spleen, regional lymph nodes and liver.
- **Keywords:** drug standardization; spectrometry; chromatography; rheumatoid arthritis model; peloid hymatomelanic acids; morphological studies.

Обоснование

Ревматоидный артрит — хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов [4]. Перспективным направлением в лечении ревматоидного артрита считается применение природных факторов [6], в частности, лечебных грязей, обладающих противовоспалительным эффектом. По мнению многих исследователей, терапевтическая ценность пелоидов обусловлена наличием в них специфических органических веществ гуминовой природы [1, 5]. Однако вопрос о терапевтической роли отдельных компонентов гуминовых веществ остается недостаточно изученным, что связано со сложностью их стандартизации. На сегодняшний день однозначно не определены как показатели качества, так и методы контроля качества гуминовых веществ пелоидов, которые зависят от источника извлечения и способа получения субстанций. Идентификационные характеристики, а также физико-химические свойства гуминовых веществ могут претерпевать существенную дивергенцию. Сказанное обуславливает актуальность как стандартизации терапевтически эффективных фракций гуминовых веществ, так и исследование характера их биологического действия на клеточном уровне.

Цель работы заключалась в стандартизации препарата на основе фракции специфических органических веществ пелоидов — гиматомелановых кислот (ГМК) — и обосновании их противовоспалительной активности в модели ревматоидного артрита.

Материалы и методы

ГМК выделяли из низкоминерализованных иловых сульфидных грязей санатория «Сергиевские минеральные воды» (Самарская область) по оригинальной методике [2]. Процесс получения включает стадию многократной очистки, что определяет экологическую чистоту полученного препарата. Проведенные ранее исследования показали, что ГМК пелоидов относятся к V классу токсичности [3]. Контроль качества ГМК осуществляли методами спектрометрии и хроматографии. ИК-спектры препарата получены на спектрометре Spectrum 100 (Perkin Elmer). Подготовку образцов к съемке проводили по технике прессования в форме таблеток с КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали с помощью спектрометра Bruker Avance-400

(400,13 и 100,62 мГц) в растворе D_2O . В качестве растворителя использовали дейтерированный 0,1 М раствор гидроксида натрия в тяжелой воде. Содержание углерода, водорода, азота и кислорода определяли с помощью анализатора фирмы Carlo Erba EA-1108 при температуре 1000 °С.

Для определения компонентов субстанции раствора ГМК с концентрацией 1,0 % (масс.) подвергали кислотному гидролизу. В круглодонную колбу с обратным холодильником помещали 10–15 мл 1,0 % раствора ГМК, добавляли равный объем 2,0 моль/л раствора хлороводородной кислоты и термостатировали при температуре 85 °С в течение 56–60 ч. Осадок отделяли фильтрованием, а полученные растворы обрабатывали 3–5 мл хлороформа. Экстракцию продуктов гидролиза проводили трехкратно. Полученные элюенты объединяли, высушивали на воздухе и растворяли в 100 мл гексана (квалификации «х. ч.»). Для анализа полученных проб использовали метод газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ-МС). ГХ-МС проводили на газовом хроматографе Agilent Technologies 5975 с масс-селективным детектором MSD 7890. Хроматографические пики сравнивали с библиотеками NIST 08 и Wiley 10th Edition 2013 г. Относительное содержание компонентов (%) в исследуемых фракциях рассчитывали на основании площади хроматографических пиков.

Для установления противовоспалительной активности исследуемого пелоидопрепарата *in vivo* выбрана модель ревматоидного артрита, который воспроизводили субплантарным введением в правую заднюю лапку крысы 0,1 мл адьюванта Фрейнда (взвесь БЦЖ в вазелиновом масле). Терапевтический эффект оценивали по результатам морфологических показателей, как наиболее объективных с точки зрения доказательной медицины. Гистологическому исследованию подвергали ткани иммунокомпетентных органов: регионарных лимфатических узлов, селезенки, печени.

Эксперимент проводили на белых беспородных крысах массой 180–200 г; животные были разделены на четыре группы: 1-я — контроль (здоровые крысы), 2-я — группа сравнения (крысы с адьювант-индуцированным артритом), 3-я — опытная группа (крысы с адьювант-индуцированным артритом, которых лечили препаратом ГМК), 4-я — здоровые животные, которым вводили ГМК.

Введение ГМК в виде 0,1 % водного раствора (рН = 7,4) начинали с 14-го дня после инъекции адьюванта и проводили ежедневно в течение 10 дней. Воспалительную реакцию

оценивали на 17, 21 и 26-е сутки от начала эксперимента (3, 7, 12-е сутки после введения ГМК). Животных выводили из эксперимента методом декапитации. Кусочки регионарных лимфатических узлов размером не более 0,5 см³ фиксировали в 10 % забуференном формалине, после чего заливали в парафин по стандартной методике. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Для статистической обработки данных использован *t*-критерий Стьюдента, как наиболее часто используемый метод обнаружения различий между средними значениями двух выборок с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Элементный состав исследуемого препарата в мольных процентах указан в табл. 1.

На рис. 1 приведен ИК-спектр препарата ГМК, в котором присутствуют все характеристические полосы, отвечающие колебаниям карбоксильной группы (1715 см⁻¹), карбоксилат-иона (1630 см⁻¹), а также набор полос, соответствующих колебаниям связей в алифатических фрагментах (3600–3400 см⁻¹).

Качественно в ЯМР-спектре ГМК содержатся сигналы алифатических (0,6–1,7 м.д.), аллильных (1,8–2,8 м.д.), карбонильных (3,2–4,8 м.д.) и ароматических (6–9 м.д.) про-

Таблица 1 / Table 1

Элементный состав в мольных процентах
Elemental composition (mole percent)

Определяемый элемент	мол.%
Углерод	35,21
Водород	51,23
Кислород	17,08
Азот	1,50

тонов. Количественная оценка, осуществленная путем интегрирования площадей сигналов, доказывает, что в составе ГМК относительное содержание протонов убывает в ряду: карбонильные – алифатические – ароматические. Наличие в составе препарата атомов углерода карбонильного типа доказывается сигналами в области 170 и 210–225 м.д. В интервале 110–130 м.д. присутствует триплет, соответствующий атомам углерода как олефинового, так и Н-замещенного ароматического характера.

Анализ хлороформного экстракта гидролизата ГМК (рис. 2) позволил выявить и идентифицировать 30 компонентов. В хлороформный экстракт в основном входят глицерин, молочная и стеариновая кислоты. Установлено, что относительное содержание насыщенных жирных кислот составляет 26,67 %, ненасыщенных — 10,34 %, эфиров жирных кислот — 8,72 %. Общее содержание жирных

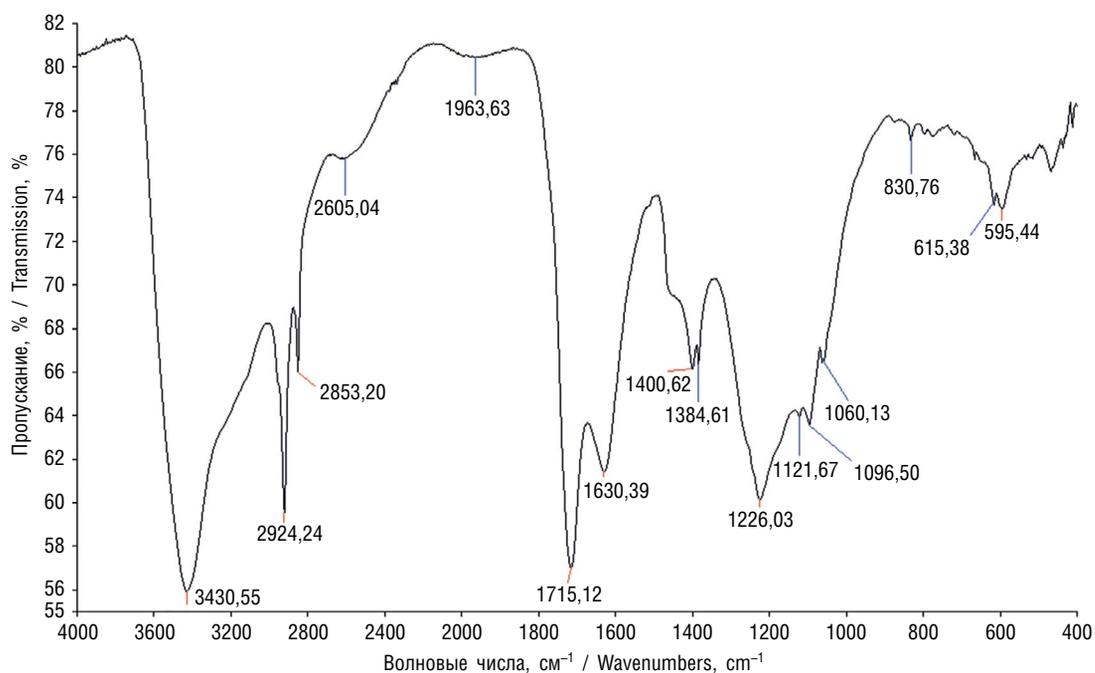


Рис. 1. Инфракрасный спектр гиматомелановых кислот

Fig. 1. IR spectrum of hydatomelanic acids

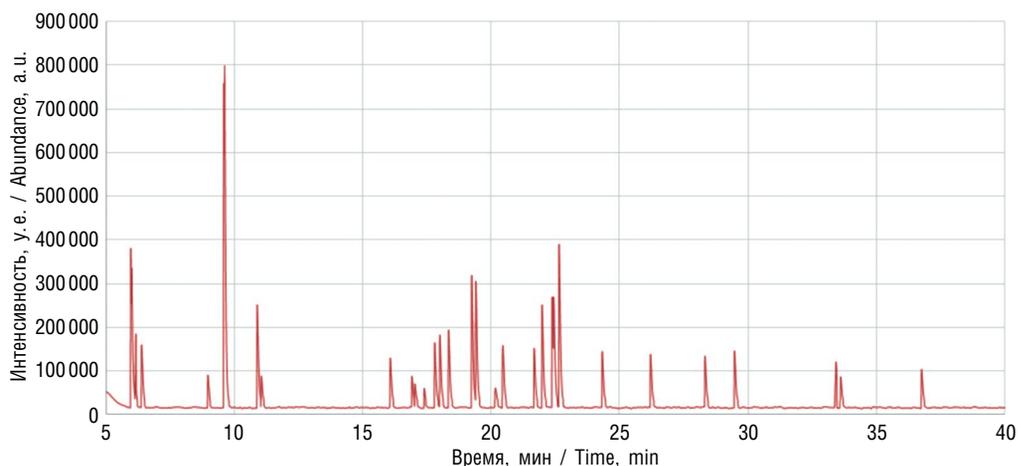


Рис. 2. Хроматограмма хлороформного экстракта гидролизата гиматомелановых кислот

Fig. 2. Chromatogram of chloroform hydrolysate extract of hymatomelanic acid

кислот и их производных в гидролизате составило 45,73 %. Следует отметить присутствие соединений ароматического характера, таких как ванилиновая кислота, фталиевая кислота и ее производные и других веществ, общее содержание которых составляет 10,27 %. В составе гидролизата фракция жирных спиртов представлена в количестве 12,23 %.

При введении здоровым животным гиматомелановых кислот во всех изучаемых органах гистологические изменения находились в пределах физиологической нормы.

В результате введения адьюванта Фрейнда у крыс проявляется ярко выраженная воспалительная реакция сустава правой лапы — она опухает, животное ограничивает себя в движениях. При вскрытии было зафиксировано, что регионарный лимфатический узел на стороне поражения несколько увеличен по сравнению с лимфоузлами здоровых крыс.

Патоморфологическое исследование ткани регионарных лимфатических узлов показало значительные изменения у крыс с адьювантным артритом. Капсула резко отечна и за счет этого утолщена и мутного вида. Характерно резкое расширение субкапсулярных синусов и краевое стояние гранулоцитов в них. Лимфатические узелки в корковом веществе разного размера, в то время как у здоровых крыс они преимущественно одинаковые. В герминативных центрах обнаруживаются крупные макрофаги. Паракортикальная зона несколько расширена по сравнению с нормой. Синусы мозгового вещества расширены и плотно заполнены клетками, среди которых много лимфоцитов и плазматических клеток. Стенки трабекулярных артерий утолщены за счет плазматического пропитывания, в результате чего просветы заметно сужаются.

К 21-м суткам утолщение капсулы нарастает за счет начавшегося склерозирования. Количество узелков с герминативными центрами немного уменьшается, вместе с тем увеличиваются их размеры в некоторых узелках, паракортикальная зона остается расширенной, но граница между ней и корковым веществом становится нечеткой.

К 26-м суткам размеры субкапсулярных синусов и синусов мозгового вещества уменьшаются, однако сохраняется плазматическое пропитывание стенок трабекулярных и центральных артерий. В лимфатических узелках коркового вещества обнаруживаются только мелкие герминативные центры.

Лимфатический узел на стороне, противоположной введению адьюванта, не остается неизменным (интактным), ткань его несколько отечна. Лимфатические узелки крупные, равномерные с герминативными центрами, в которых хорошо различимы лимфобластные элементы и крупные макрофаги. Синусы всего узла несколько расширены с увеличившимся в них числом плазматитов.

Применение гиматомелановых кислот пеллоидов в значительной степени купирует воспалительный процесс. При внешнем осмотре животного уже на третьи сутки введения ГМК (17-е сутки эксперимента) мы отмечали уменьшение отека сустава, крыса начала пользоваться пораженной конечностью. На 7-е сутки лечения (21-е сутки эксперимента) полностью восстанавливается объем движения животных, отек спадает, внешне крысы не отличаются от группы контроля.

Изучение гистологических препаратов показывает, что в регионарных лимфатических узлах на третьи сутки лечения отек капсулы и стромы несколько слабее, чем в группе

Таблица 2 / Table 2

Изменение толщины капсул лимфатических узлов, мкм
The change of thickness of lymphatic nodes capsules, μm

Лимфоузел		Серия			
		I норма	II контроль (адьювант)	III адьювант + ГМК	IV ГМК
Правый	17-е сутки	2,62 ± 0,12	8,54 ± 0,19*	6,22 ± 0,14*.**	4,02 ± 0,15
	21-е сутки	2,50 ± 0,12	9,70 ± 0,14*	6,04 ± 0,11*.**	3,51 ± 0,08
	26-е сутки	2,53 ± 0,12	7,74 ± 0,13*	4,67 ± 0,14*.**	3,24 ± 0,10
Левый	17-е сутки	2,52 ± 0,11	2,86 ± 0,09	2,65 ± 0,27	2,68 ± 0,19
	21-е сутки	2,58 ± 0,13	2,80 ± 0,11	2,83 ± 0,11	2,68 ± 0,14
	26-е сутки	2,54 ± 0,12	2,47 ± 0,12	2,62 ± 0,30	2,68 ± 0,14

Примечание. Здесь и в табл. 3–6. * Статистически значимые отличия показателей от нормативных ($p < 0,05$); ** статистически значимые отличия показателей от контрольных ($p < 0,05$). ГМК — гиматомелановые кислоты.

Note. Here and in Table 3-6. * Statistically significant differences of the data as compared to regulatory limit ($p < 0,05$); ** statistically significant differences of the data as compared to control limits ($p < 0,05$).

Таблица 3 / Table 3

Количество лимфатических узелков с герминативными центрами в лимфатических узлах крыс, %
The number of lymphatic nodules with germinal centers in the lymphatic nodes of rats, %

Лимфоузел		Серия			
		I норма	II контроль (адьювант)	III адьювант + ГМК	IV ГМК
Правый	17-е сутки	25,75 ± 1,15	84,51 ± 2,76*	66,2 ± 1,81*.**	38,71 ± 0,90
	21-е сутки	24,53 ± 2,04	76,92 ± 3,54*	59,46 ± 2,19*.**	43,64 ± 1,28*
	26-е сутки	24,59 ± 0,75	69,35 ± 1,18*	44,78 ± 1,13**	34,18 ± 0,56
Левый	17-е сутки	23,73 ± 0,92	62,71 ± 1,53*	61,29 ± 2,03*	29,85 ± 1,89
	21-е сутки	23,33 ± 1,22	65,15 ± 1,37*	46,43 ± 1,56*	33,80 ± 0,82
	26-е сутки	25,86 ± 0,86	72,73 ± 1,15*	35,00 ± 1,06**	33,33 ± 0,79

сравнения, и по мере лечения продолжает уменьшаться (табл. 2). Если толщина капсулы у крыс с хроническим иммунным воспалением на 17, 21 и 26-е сутки эксперимента в среднем составляет 8,54, 9,7 и 7,74 мкм, то при лечении этот показатель уменьшается до 6,43, 6,04 и 4,67 мкм соответственно (табл. 2).

К 12-м суткам от начала введения ГМК (26-е сутки эксперимента) проявление отека значительно меньше, чем в группе сравнения, однако полное восстановление структуры лимфоузла у животных пока не происходит. Восстанавливается соотношение зон органа, уменьшается плазматическое пропитывание стенок центральных и трабекулярных артерий, что предотвращает сужение их просвета.

Количество узелков с герминативными центрами имеет явную тенденцию к нормализации: к 26-м суткам эксперимента этот

показатель, превышая контрольные цифры, значительно ниже, чем при адьювантном артрите (табл. 3).

Селезенка у животных с адьювантным артритом на 17-е сутки эксперимента набухшая, капсула утолщена и мутноватая. При гистологических исследованиях также отмечен резкий отек тканей органа. На 21-е сутки мы наблюдаем наиболее ярко выраженные изменения в селезенке, вызванные введением адьюванта Фрейнда (табл. 4, 5).

Характерно плазматическое пропитывание стенок центральных и трабекулярных артерий, в результате чего стенки утолщены, слой их плохо различимы; просветы артерий сужены. Вместе с тем отмечается резкое расширение и венозное полнокровие отдельных сосудов. Венозные синусы переполнены эритроцитами. Отмечаются разрывы стенок синусов

Таблица 4 / Table 4

Изменение толщины капсулы селезенки на модели адъювантного артрита, мкм
The change in the width of splenic capsule on the model of adjuvant arthritis, μM

Серия	17-е сутки	21-е сутки	26-е сутки
I норма	1,67 ± 0,11	1,67 ± 0,09	1,55 ± 0,10
II контроль (адъювант)	8,3 ± 0,14*	9,11 ± 0,12*	6,13 ± 0,13*
III адъювант + ГМК	5,86 ± 0,13*,**	4,43 ± 0,14*,**	3,21 ± 0,09*,**
IV ГМК	2,83 ± 0,11	2,20 ± 0,09	1,67 ± 0,10

Таблица 5 / Table 5

Относительное содержание лимфатических узелков с центрами размножения в селезенке, %
Relative level of lymphatic nodules with germinal center in the spleen, %

Серия	17-е сутки	21-е сутки	26-е сутки
I норма	31,33±1,13	31,88±0,32	31,99±0,06
II контроль (адъювант)	79,63±0,51*	80,26±0,98*	63,64±0,89*
III адъювант + ГМК	60,38±1,61*,**	60,27±0,97*,**	48,72±2,07
IV ГМК	45,88±1,06	43,75±0,47	29,07±1,27

с имbibированием эритроцитами красной пульпы и маргинальной зоны. Трабекулы утолщены за счет отека, лимфоидные узелки преимущественно крупные, увеличивается число узелков с крупными герминативными центрами.

Морфологические изменения, так же как и в лимфатических узлах, максимально выражены на 21-е сутки. Нарастает отек капсулы и размеры субкапсулярных синусов, увеличивается имbibирование коркового вещества эритроцитами. Лимфоидные узелки крупные, с большими центрами размножения и широкой краевой зоной.

К 26-м суткам отек капсулы селезенки несколько спадает, фолликулы разного размера с очень крупными центрами. Границы отдельных фолликулов нечеткие. Происходит огрубение коллагеновых тканей волокон в трабекулах.

При осмотре селезенки животных, которым вводили гиматомелановые кислоты на фоне адъювантного артрита, отмечается некоторое ее набухание, однако оно было менее выраженным, чем у крыс из группы сравнения.

На третьей сутки введения гиматомелановых кислот (17-е сутки эксперимента) гистологические исследования показали, что отек капсулы и стромы органа слабее по сравнению с животными второй серии, центральные и трабекулярные артерии умеренно сужены, с несколько утолщенной за счет плазматического пропитывания стенкой. Некоторые синусы «переполнены» эритроцитами; на-

блюдается имbibирование ими отдельных участков красной пульпы. Характерно увеличение количества крупных макрофагов в синусах, много плазматических клеток и эозинофилов, многие макрофаги содержат гемосидерин. Преимущественно в области ворот, в том числе под капсулой, — скопление кроветворных клеток.

На 21-е сутки у животных третьей серии характерна мозаичность изменений в селезенке: в некоторых участках наряду с очагами выраженных воспалительных изменений наблюдаются участки органа, в которых структура изменена незначительно. Особенно хорошо это заметно на примере центральных артерий: некоторые из них с очень узким просветом и толстой стенкой, у других стенка незначительно утолщена и размер просвета не отличается от здоровых животных. В мозговом веществе можно видеть очаговые кровоизлияния и увеличение количества эритроцитов в синусах, в центральных наблюдается много макрофагов, нагруженных гемосидерином.

К концу наблюдения (26-е сутки) отек и расширение синусов незначительны. В синусах больше, чем в норме, эритроцитов, они располагаются по периферии синусов. Лимфоидные узелки преимущественно небольшие, с мелкими герминативными центрами.

Введение адъюванта Фрейнда провоцирует нарушение структуры долек печени. Во многих долях трабекулярное строение нарушено, клетки приобретают овальную

Таблица 6 / Table 6

Относительное содержание двуядерных клеток в печени (на 200 гепатоцитов), %
Relative level of binuclear cells in the liver (per 200 hepatocytes), %

Серия	17-е сутки	21-е сутки	26-е сутки
I норма	1,83 ± 0,17	1,83 ± 0,17	1,83 ± 0,17
II контроль (адьювант)	2,33 ± 0,17	2,17 ± 0,17	2,33 ± 0,17
III адьювант + ГМК	4,33 ± 0,17*, **	4,67 ± 0,33*, **	3,33 ± 0,17*
IV ГМК	3,17 ± 0,33*	3,17 ± 0,17*	2,83 ± 0,33

или округлую форму, размеры большинства клеток увеличены. Границы между клетками определяются нечетко, цитоплазма имеет мутный вид, ядра разного размера. Характерно разнообразие в размерах и структурах ядер: встречаются крупные светлые ядра, хроматин в которых расположен по периферии под нуклеолеммой; есть клетки с ядрами в состоянии пикноза и рексиса. В отдельных дольках можно видеть микроучастки некроза, инфильтрованные лимфоцитами, отдельными плазматическими клетками и макрофагами.

Центральные вены и вены триад застойны, вокруг центральных вен наблюдается «кольцо отека», в области триад — склероз, плазматическое пропитывание стенок артериол.

На 21-е сутки застой в центральных венах сохраняется, вокруг них появляются зрелые коллагеновые волокна. Поля склероза вокруг триад увеличиваются. На 26-е сутки к наблюдаемым раньше изменениям присоединяется развитие соединительной ткани по периферии долек, увеличивается количество двуядерных гепатоцитов (табл. 6).

У животных, которым вводили гиматомелановые кислоты, в печени сохраняется структура большинства долек, отсутствуют некрозы, а явления кариопикноза и кариорексиса единичны. Застой в центральных венах и венах триад на 17-е сутки умеренный, а к концу наблюдения можно видеть лишь одиночные застойные вены. Характерно значительное увеличение количества двуядерных клеток как по сравнению с нормой, так и с животными, которым не вводили препарат, уже с 17-х суток наблюдения. Это увеличение максимально на 21-е сутки и сохраняется до конца наблюдения на фоне адьювантного артрита.

Выводы

Идентификационные характеристики ГМК пелоидов, полученные комплексом физико-химических методов, дополняют перечень дескрипторов и могут использоваться для контроля качества исследуемого препарата.

По результатам морфометрического исследования при лечении ревматоидного артрита гиматомелановые кислоты проявляют терапевтический эффект, нарастающий с увеличением курсовой дозы. Максимальный противовоспалительный эффект препарата был выявлен к 26-м суткам эксперимента. Анализ гистологических препаратов исследуемых органов объективно доказывает выраженное противовоспалительное действие пелоидо-препаратов на основе гиматомелановых кислот при хроническом аутоиммунном воспалении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (№ 2 от 16.09.2020).

Список литературы

1. Аввакумова Н.П., Мизина П.Г., Кривопалова М.А. и др. Противовоспалительная активность гуминовых кислот пелоидов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018. Т. 21, № 6. С. 33–37.
2. Патент RU 2641046 C1/15.01.2018. Аввакумова Н.П., Кривопалова М.А., Катунина Е.Е., Глубокова М.Н. Способ получения препарата на основе гиматомелановых кислот низкоминерализованных иловых сульфидных грязей.
3. Бадмаева К.Е., Абушинова Н.Н., Теплый Д.Л. Противовоспалительные эффекты илово-сульфидных пелоидов на экспериментальной модели адьювантного артрита у крыс // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14, № 1–2. С. 152–155. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14003
4. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 5. С. 4–7. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000259
5. Савченко И.А., Корнеева И.Н., Лукша Е.А., Пасечник К.К. Биологическая активность гуминовых ве-

- ществ: перспективы и проблемы их применения в медицине (обзор) // Журнал МедиАль. 2019. № 1(23). С. 54–60. DOI: 10.21145/2225-0026-2019-1-54-60
6. Шевелева Н.И., Минбаева Л.С. Современный взгляд на проблему реабилитации патологии суставов // Клиническая медицина Казахстана. 2016. № 2(40). С. 6–13.

References

1. Avvakumova NP, Mizina PG, Krivopalova MA, et al. Anti-inflammatory activity of humic acids of peloids. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2018;21(6):33–37. (In Russ.)
2. Patent RU 2641046 C1/15.01.2018. Avvakumova NP, Krivopalova MA, Katunina YeY, Glubokova MN. Method for obtaining of preparation based on humatomelanolic acids of low-mineralised silt sulphidic muds. (In Russ.)
3. Badmaeva KE, Abushinova NN, Tepy DL. Antiinflammatory effects of silt-sulphide peloids on the experimental model “adjuvant arthritis” in rats. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1–2):152–155. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14003
4. Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved issues. *Therapeutic Archive*. 2019;91(5):4–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000259
5. Savchenko IA, Korneeva IN, Luksha EA, Pasechnik KK. Biological activity of humic substances: prospects and problems of their application in medicine. *Journal MediAl*. 2019;(1(23)):54–60. (In Russ.). DOI: 10.21145/2225-0026-2019-1-54-60
6. Sheveleva NI, Minbaeva LS. The modern view on the problem of joint pathology rehabilitation. *Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2016;(2(40)):6–13. (In Russ.)

■ Информация об авторах

Надежда Петровна Аввакумова — доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской химии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: n.p.avvakumova@samsmu.ru

Елена Евгеньевна Катунина — кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской химии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: e.e.katunina@samsmu.ru

Мария Ариевна Кривопалова — кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры медицинской химии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: m.a.krivopalova@samsmu.ru

Алина Валитовна Жданова — кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры медицинской химии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: a.v.zhdanova@samsmu.ru

Мария Николаевна Глубокова — кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры медицинской химии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: m.n.glubokova@samsmu.ru

Максим Николаевич Качалкин — ассистент кафедры химии института фармации. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: m.n.kachalkin@samsmu.ru

■ Information about the authors

Nadezhda P. Avvakumova — Doctor of Biological Sciences, Head of Medical Chemistry Department. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: n.p.avvakumova@samsmu.ru

Elena E. Katunina — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Medical Chemistry Department. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: e.e.katunina@samsmu.ru

Maria A. Krivopalova — Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Medical Chemistry Department. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: m.a.krivopalova@samsmu.ru

Alina V. Zhdanova — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Medical Chemistry Department. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: a.v.zhdanova@samsmu.ru

Maria N. Glubokova — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Medical Chemistry Department. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: m.n.glubokova@samsmu.ru

Maksim N. Kachalkin — Teaching Assistant, Medical Chemistry Department. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: m.n.kachalkin@samsmu.ru