

Источники сырья новой биоактивной добавки к пище для коррекции эректильной дисфункции

В.Н. Каркищенко, М.С. Дуля, С.Л. Люблинский, М.Т. Гасанов,
Г.Д. Капанадзе, А.О. Ревякин

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

Контактная информация: д.б.н. Капанадзе Гия Джемалиевич, giyak@yandex.ru

В работе дается описание природных материалов, на основе которых возможно создание новой эффективной биоактивной добавки к пище для коррекции эректильной дисфункции. В ФГБУН НЦБМТ ФМБА России получены активные субстанции из мускуса кабарги, экстракта виноградных косточек, красного корня, биоматериалов пятнистого оленя. Начаты доклинические исследования их эффективности, безопасности, фармакокинетики и подбора доз. Завершаются работы по выбору наиболее экономически эффективной технологии выделения активных компонентов из природного сырья для разработки опытно-промышленного регламента. На основе полученных активных субстанций планируется создание новой биоактивной добавки к пище для коррекции эректильной дисфункции.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, биоактивная добавка к пище, природный материал, мускус кабарги, экстракт виноградных косточек, красный корень, биоматериалы пятнистого оленя.

Введение

Эректильная дисфункция (ЭД) – затруднения в достижении или сохранении достаточной ригидности полового члена, а также сокращение продолжительности эрекции на протяжении всего полового акта или на любом из его этапов. Данное патологическое состояние встречается у каждого второго мужчины в возрасте старше 40-ка лет и отрицательно сказывается на качестве его жизни [2-4].

В патогенезе возникновения и прогрессирования ЭД можно выделить три группы факторов: психологические (частые психоэмоциональные перегрузки, стресс, депрессия), соматические (сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы и др.) и ятрогенные (прием лекарственных препаратов: β -адренобло-

каторов, цитостатиков и др., а также проведение некоторых оперативных вмешательств) [5-15].

Существенный прогресс в терапии ЭД был достигнут в конце 90-х гг. прошлого века, когда на фармацевтическом рынке появился первый представитель группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) – силденафил. В настоящее время в РФ также зарегистрированы и др. препараты, относящиеся к этой группе: варденафил, тадалафил и уденафил. Данные лекарственные средства показали свою высокую эффективность у большинства пациентов, независимо от причины возникновения ЭД, возраста, сопутствующих заболеваний и т.д. [2, 16, 17]. Однако в подавляющем числе случаев эти препараты используются разово – что называется, «по требованию». Это обусловлено целым

рядом причин, главными из которых являются их высокая стоимость, несовместимость при одновременном приеме с др. лекарственными средствами и возможные побочные эффекты [17].

Удачным решением вышеуказанных проблем являются биологически активные добавки (БАД) к пище на основе сырья растительного и животного происхождения, достаточно широко представленные на отечественном рынке [18]. Но в ходе анализа было установлено, что эффективность подавляющего большинства БАД значительно уступает ингибиторам ФДЭ-5, а стоимость действительно активных добавок не уступает таковой данных лекарственных средств.

Таким образом, поиск новых отечественных источников сырья растительного и животного происхождения в качестве компонентов БАД для коррекции ЭД является актуальной задачей, стоящей перед отечественным здравоохранением, а ее успешное решение позволит существенно повысить качество

жизни мужчин трудоспособного возраста, что и послужило **целью** настоящего исследования.

Материалы и методы

Мускус кабарги представляет собой секрет препуциальной железы самцов кабарги. Состав экстракта мускусовой железы кабарги многообразен и представлен широким перечнем соединений (рис. 1).

По общности химического строения в нем можно обозначить 17 основных групп (табл. 1) [1].

Многокомпонентный профиль химических соединений, представленных в экстракте мускусовой железы кабарги (ЭМЖК), определяет его значительную фармакологическую активность. При этом из данного обширного перечня можно выделить доминирующие эффекты ЭМЖК, основываясь на процентном содержании веществ, их обуславливающих.

Т.к. основными представителями ЭМЖК являются соединения андросте-



Рис. 1. Общий вид ткани и экстракта мускусовой железы кабарги.

Таблица 1

Группы соединений, идентифицированные в экстракте мускусовой железы кабарги сибирской (после дериватизации силилированием)

№ п/п	Группа	Типичные представители
1.	Производные жирных кислот	Октадеканоидная, гексадеканоидная, тетракозаноидная, докозаноидная, гептакозаноидная, нонадеканоидная кислота и их эфиры
2.	Андростероны	Дегидроизоандростерона ацетат
3.	Ненасыщенные углеводороды (воска)	Докасен, нонадецен, метилнонадиен
4.	Стероиды (холестеролы)	Холестерол, холестеранон, холестаен, холестаенол
5.	Кетоны и альдегиды (мускон-подобные)	Эфиры бензальдегида, фуранона
6.	Эйкозаноиды и прогестероиды	Арахидоновая кислота, эфиры эйкозаноидной кислоты
7.	Циклические производные	Производные циклопентанона, циклотетрадекана
8.	Спирты многоатомные	Пентанол, гептадеканол, нонадеканон, эритритол
9.	Эпоксид-производные жирных кислот	Производные оксирана
10.	Пирролидины	Пирролифен
11.	Фумаровые эфиры жирных кислот	Фумаровая кислота, 2-хлорпропилтридециловый эфир
12.	Эстрогенные фитостеролы	17-Пентатриаконтен
13.	Пиримидиновые эфиры	5-(1,3-бутадиенил)-5-этил-гексагидропиримидин-2,4,6-трион
14.	Фенольные производные	3,5-дигидроксibenзойная кислота и её эфиры
15.	Фенотиазиновые производные	6-гидроксibenзо(а)фенотиазин-5-он
16.	Белки и пептиды	Структура не установлена (не идентифицированы)
17.	Макро- и микроэлементы	Медь, железо, йод и др.

роидной группы, преобладающими эффектами данной природной композиции будут андрогенный и анаболический, вызванные прямым активирующим воздействием этих соединений на ядерные стероидные рецепторы, локализованные в клетках органов-мишеней: половые органы, скелетная мускулатура, костная и жировая ткани и др.

Проявлениями данных эффектов являются восстановление и/или повы-

шение либидо, улучшение эректильной функции и половой активности, активация сперматогенеза, увеличение мышечной массы и, как следствие, повышение выносливости и работоспособности. Происходит кальцификация костей и уменьшение количества жировой ткани, а также ускорение репаративных процессов в организме человека.

Ранее нами были изучены различные образцы мускуса кабарги китайского

происхождения. В большинстве случаев выявлены грубые фальсификаты неизвестного животного происхождения со значительным добавлением активных синтетических компонентов[1].

Согласно имеющимся литературным данным, мускон – основной компонент китайского мускуса, являющийся главным критерием качества сырья по количественному содержанию.

Мускусный запах секрета препуциальной железы придает смесь летучих компонентов, одним из которых является макроциклический кетон мускон (3-метилпентадеканон), содержание которого широко варьирует в зависимости от подвидовой классификации, ареала обитания и сезонности. Так, у животных из географически удаленных популяций (Китай, Непал) его процентное отношение к весу исследуемого экстракта может варьировать от 0,5% до 22,6%. В образцах из др. мест обитания кабарги мускон не обнаружен.

В ходе проведенных исследований мускуса китайской кабарги установлено, что мускон является его неактивным и интактным компонентом. Таким образом, наличие мускона в мускусе кабарги не может быть маркерным признаком качества сырья для фармацевтических целей.

В настоящее время в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России разработано несколько различных технологий получения активных субстанций мускуса кабарги. Проведены доклинические исследования их эффективности, безопасности, фармакокинетики и подбора доз. Завершаются работы по выбору наиболее экономически эффективной технологии выделения активных компонентов из сырья мускуса кабарги для разработки опытно-промышленного регламента.

Экстракт виноградных косточек представляет собой поликомпонентную субстанцию, одной из важнейших составляющих которой является ресвератрол (рис. 2).

Ресвератрол – природный фитоалексин, синтезируемый в растениях при участии фермента ревератрол-синтазы, обладающий фитонцидным действием.

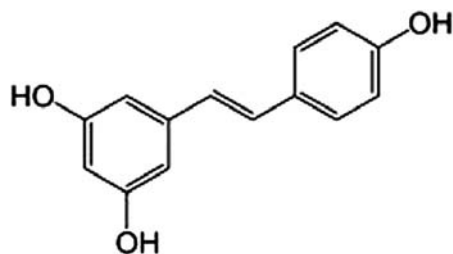


Рис. 2. Структурная формула Ресвератрола.

Механизм действия складывается из нескольких компонентов:

1. Повышает концентрацию эндогенного тестостерона, блокируя фермент ароматазу, преобразующий тестостерон в эстрадиол, а также конкурирует с последним за его рецепторы в клетках органов-мишеней.

2. В 2012 г. установлена способность ресвератрола блокировать различные подтипы фермента фосфодиэстеразы, что сопровождается накоплением в клетке циклического АМФ и проявляется ускорением процессов окисления жирных кислот, усилением митохондриального дыхания и активацией процессов глюконеогенеза.

3. Более чем в 10 раз повышает активность фермента супероксиддисмутазы – одного из ключевых ферментов антиоксидантной системы организма.

4. Экспрессия гена ситруина, приводящая к увеличению количества рибосом и митохондрий в клетках и, как следствие, к возрастанию анаболических процессов и увеличению синтеза макроэргов.

5. Ресвератрол непосредственно действует на фибробласты миокарда и ингибирует их активность, подавляя прогрессирование кардиосклероза.

6. Ресвератрол предупреждает повреждение и апоптоз нейронов, т.е. оказывает нейропротекторное действие, что может стать обоснованием его использования при нейродегенеративных заболеваниях – например, болезни Альцгеймера и др.

7. В настоящее время ведется активное изучение онкопротекторных свойств ресвератрола.

В ходе исследований подтверждена антиароматазная активность ресвератрола. Сочетанное применение ресвератрола с активными компонентами мускуса кабарги позволит значительно снизить возможные побочные действия мускуса кабарги при курсовом применении. Также комбинации с ресвератролом эффективно снижают терапевтические дозы активных компонентов мускуса

кабарги, что одновременно уменьшает стоимость конечных лекарственных препаратов.

В настоящее время в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России получен ресвератрол из экстракта виноградных косточек. Ведутся НИР по подбору эффективных терапевтических доз.

Красный корень (*Hedysarum alpinum* L.)

Красный корень (или Копеечник альпийский, или Копеечник сибирский) относится к роду Копеечник (*Hedysarum*), семейство Бобовые. Род содержит свыше 150-ти видов растений, произрастающих в основном в прохладных географических районах. На территории РФ насчитывается 126 видов этого рода. Все они – травянистые многолетние растения со стержневым деревянистым корнем. На Дальнем Востоке встречается 8 видов, в Западной Сибири – 13 видов, на Алтае – 8 видов, на склонах Южного Урала – 2 вида, на Сахалине и Курилах – 1 вид – *Hedysarumsachalinense*.

По данным фитохимического скрининга состава красного корня, основными его компонентами являются танины, флавоноиды, алкалоиды, ксантоны и оксикоричные кислоты (табл. 2).

Таблица 2
Группы химических соединений, входящих в состав *Hedysarum alpinum* L.

Танины (дубильные вещества)	Флавоноиды	Алкалоиды	Ксантоны	Оксикоричные кислоты
галловая кислота, эпигаллокатехин, катехин, эпикатехин	дандзин, гиперозид, рутин, кверцетин	цитизин	мангиферин, изомангиферин	цикоревая кислота, кофейная кислота, хлорогеновая кислота, неохлорогеновая кислота

Некоторые активные компоненты, обладающие биологической активностью, ранее не описанные в литературе и стью, приведены на рис. 3-5.

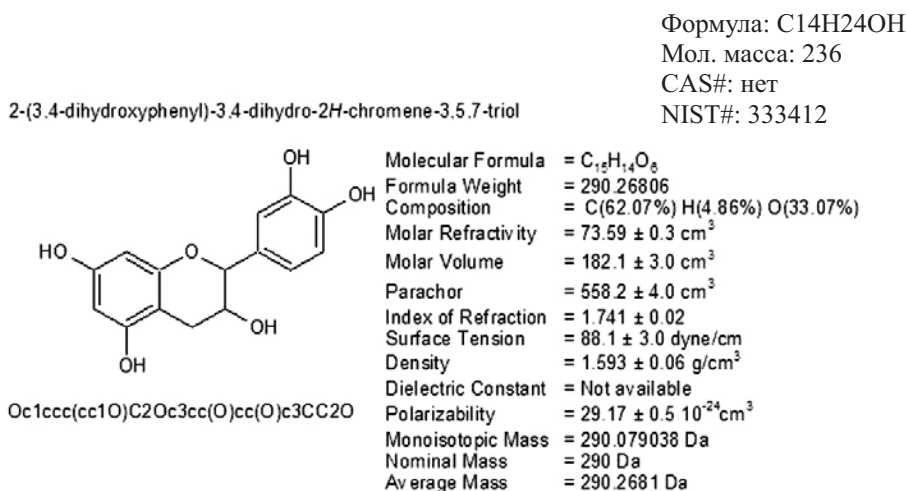


Рис. 3. Структурная формула и физико-химические свойства 2-(3,4-дигидроксифенил)-3,4-дигидро-2Н-хромен-3,5,7-триола.

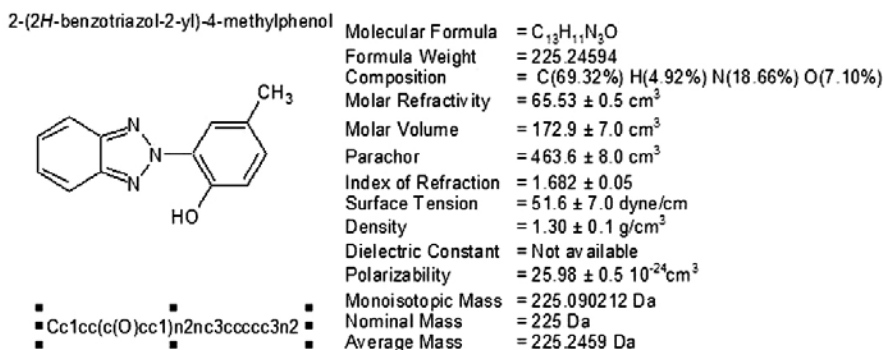


Рис. 4. Структурная формула и физико-химические свойства 2-(2Н-бензотриазол-2-ил)-4-метилфенола.

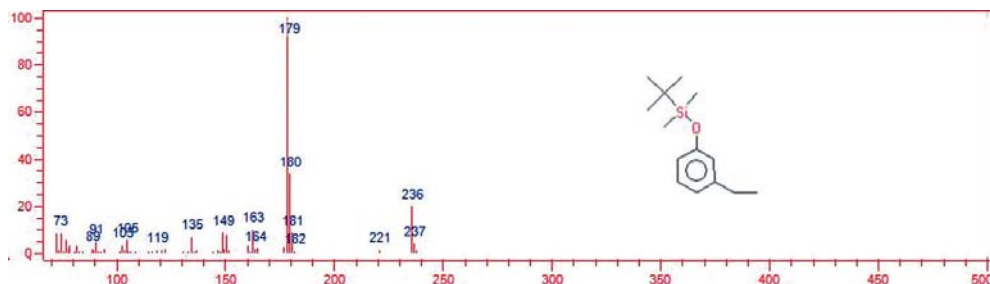


Рис. 5. Структурная формула и хроматограмма 3-этилфенола.

Данные соединения представляют наибольший интерес, т.к. в результате НИР, проведенной в НЦБМТ ФМБА России в 2017 г., установлена их способность ингибировать 5β -редуктазу. Данный фермент катализирует переход тестостерона в андростерон (в сравнении с тестостероном обладает 68% от его первоначальной андрогенной активности) и этиохоланолон (вообще не обладает андрогенной активностью).

Таким образом, после применения экстракта красного корня происходит увеличение концентрации эндогенного тестостерона. Наряду с повышением содержания андрогенов, под действием экстракта красного корня происходит расширение сосудов малого таза, сопровождающееся улучшением эректильной функции.

Экстракт красного корня оказывает актопротекторный эффект, проявляющийся повышением работоспособности и ускорением процессов восстановления после интенсивных физических нагрузок.

Также экстракт красного корня оказывает противовоспалительное и антиэкссудативное действия, обладает иммуномодулирующим, спазмолитическим, антиоксидантным, мочегонным и вазопротекторным эффектами.

В РФ красный корень зарегистрирован как БАД, показаниями к применению которой являются острый и хронический простатит, уретрит у мужчин и женщин, аденома предстательной железы, импотенция, туберкулез, бронхит, бронхиальная астма, плеврит, пневмония, мастопатия и новообразования молочной железы, цистит, пиелонефрит, нефрит, анемия, эпилепсия, головные боли, герпес, меноррагии.

В настоящее время в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России разработана уникальная по своей концентрации и эффективности активная субстанция экстракта красного корня. Ее эффективная терапевтическая доза для человека составляет 50 мг/сут, что подтверждено доклиническими исследованиями, данными фармакокинетики и безопасности.

Биоматериалы пятнистого оленя

В народной медицине стран Восточной Азии неокостеневшие рога (панты) пятнистого оленя используются более двух тысяч лет. Как в чистом виде, так и в сочетании с др. лечебными средствами их широко применяли при анемии, истощении, общем ослаблении организма после инфекционных заболеваний, недостаточности сердечно-сосудистой системы, медленном заживлении ран, для восстановления функции половых органов и т.д.

Среди активных компонентов основы пантов и др. биоматериалов пятнистого оленя можно выделить следующие группы:

1) биологически активные пептиды и белки;

2) полисахариды;

3) жирные кислоты с незначительным содержанием фосфолипидов и свободных жирных кислот – главным образом, олеиновой, вакценовой и пальмитиновой;

4) глюкозаминогликаны: сульфат хондроитина, коллаген и гиалуроновая кислота;

5) группа производных холестерина;

6) андростероидная группа: тестостерон, дегидроэпиандростерон, прогестерон и эстрадиол;

7) макро- и микроэлементы: кальций, фосфор, натрий, калий, магний, железо, цинк, марганец, медь, кальций.

В странах Востока используют не только растущие рога, но и окостеневшие. В китайской медицине вообще все части тела пятнистого оленя считаются лекарственными: зубы, кости, мозг, кровь, мясо, кожа, сухожилия, желчь и т.д. Растертые высушенные сухожилия (по 5-8 г на прием) в виде отвара в сочетании с др. средствами китайские врачи назначали при истощении и слабости. Восточные лекарства из растущих рогов оленей с успехом используются в наши дни. Однако признание этих эффективных лекарственных средств научной медициной произошло не сразу.

С древних времен считается, что биоматериалы пятнистых оленей являются действенным средством против различных функциональных расстройств половой системы у мужчин и женщин.

В ходе исследования препаратов, приготовленных с использованием биологического сырья оленей, российскими учеными были установлены следующие свойства данных средств:

- повышение репродуктивной и эректильной функций;
- устранение расстройств, связанных с климактерическим синдромом у женщин;
- повышение тонуса и двигательной функции желудочно-кишечного тракта;
- улучшение обмена веществ, активизация выделительной функции почек;
- кардиопротекторное действие;
- ускорение процессов регенерации поврежденных тканей;
- повышение общего тонуса организма и стресспротекторный эффект;
- нормализация артериального давления.

В настоящее время в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России получено заморожен-

ное сырье пантов и половых органов самцов пятнистого оленя. Разработан проектный регламент технологической экстракции активных компонентов из биоматериалов пятнистого оленя. Получение первых экспериментальных партий экстрактов для изучения ожидается в ближайшее время.

Заключение

В ФГБУН НЦБМТ ФМБА России получены активные субстанции из мускуса кабарги, экстракта виноградных косточек, красного корня, биоматериалов пятнистого оленя. Начаты доклинические исследования их эффективности, безопасности, фармакокинетики и подбора доз. Завершаются работы по выбору наиболее экономически эффективной технологии выделения активных компонентов из природного сырья для разработки опытно-промышленного регламента.

Доказано, что в мускусе кабарги значительную долю в группах мажорных и минорных компонентов занимает класс производных андростероидов, выступающих характерной маркерной составляющей мускуса.

В отношении экстракта виноградных косточек доказано, что он повышает концентрацию эндогенного тестостерона, блокируя фермент ароматазу, преобразующий тестостерон в эстрадиол, а также конкурирует с последним за его рецепторы в клетках органов-мишеней.

Нами показано, что вещества, из которых состоит субстанция красного корня, способны ингибировать 5 β -редуктазу. Данный фермент катализирует переход тестостерона в андростерон (в сравнении с тестостероном

обладает 68% от его первоначальной андрогенной активности) и этиохоланолон (вообще не обладает андрогенной активностью).

В ходе исследования препаратов, приготовленных с использованием биологического сырья оленей, российскими учеными было установлено, что применение данных препаратов способствует повышению репродуктивной и эректильной функций.

На основе полученных активных субстанций будет создана новая биологически активная добавка к пище для коррекции эректильной дисфункции.

Список литературы

1. Каркищенко В.Н., Дуля М.С., Хвостов Д.В., Агельдинов Р.А., Люблинский С.Л., Каркищенко Н.Н. Анализ биологически активных соединений мускуса кабарги (*Moschus moschiferus*) методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором // Биомедицина. – 2018. – № 1. – С. 19-39.
2. <http://www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=68326>
3. <http://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-ucheniya-ob-erektilnoy-disfunktsii>
4. <https://moluch.ru/archive/115/30944/>
5. <http://ecuro.ru/sites/default/files/Apolikhin-Krasnyak.pdf>
6. <http://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/8206.pdf>
7. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37043>
8. <http://health-ua.com/stati/urologiya-i-andrologiya/prakticheskoe-rukovodstvo-po-erektilnoy-disfunktsii-3.html>
9. <https://www.lvrach.ru/2003/07/4530520/>
10. <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4588.pdf>
11. <https://medprosvita.com.ua/ehrektilnaya-disfunkciya-novyjj-simpt/>
12. <http://asu.edu.ru/images/File/dissertacii/dissovet21200901/Loginov/dissertation-Loginova-PV.pdf>
13. <http://medical-diss.com/medicina/abdominalnoe-ozhirenie-kak-faktor-riska-narusheniy-spermatogeneza-i-besplodiya-u-muzhchin>
14. <http://www.dslib.net/fiziologia/vlianie-jemocionalnogo-naprzazhenija-i-fizicheskikh-nagruzok-na-sostojanie-polovoj.html>
15. <http://ecuro.ru/node/3597>
16. <http://xn--w-huba.umedp.ru/upload/iblock/d6b/d6b1e00a72c0b4f782c2d8646fb2396a.pdf>
17. <https://www.rlsnet.ru/>
18. http://umedp.ru/articles/erektilnaya_disfunktsiya_preimushchestva_i_nedostatki_regulyatorov_rastitelnogo_proiskhozhdeniya.html

References

1. Karkischenko V.N., Dulya M.S., Khvostov D.V., Ageldinov R.A., Lyublinskiy S.L., Karkischenko N.N. Analiz biologicheski aktivnykh soedinenij muskusa kabargi (*Moschus moschiferus*) metodom gazovoy hromatografii s mass-selektivnym detektorom [Analysis of biologically active musk compounds of musk deer (*Moschus moschiferus*) by gas chromatography with mass selective detector]. Biomedicine. 2018. No. 1. Pp. 19-39. (In Russian).
2. <http://www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=68326>
3. <http://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-ucheniya-ob-erektilnoy-disfunktsii>
4. <https://moluch.ru/archive/115/30944/>
5. <http://ecuro.ru/sites/default/files/Apolikhin-Krasnyak.pdf>
6. <http://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/8206.pdf>
7. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37043>
8. <http://health-ua.com/stati/urologiya-i-andrologiya/prakticheskoe-rukovodstvo-po-erektilnoy-disfunktsii-3.html>
9. <https://www.lvrach.ru/2003/07/4530520/>
10. <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4588.pdf>
11. <https://medprosvita.com.ua/ehrektilnaya-disfunkciya-novyjj-simpt/>
12. <http://asu.edu.ru/images/File/dissertacii/dissovet21200901/Loginov/dissertation-Loginova-PV.pdf>
13. <http://medical-diss.com/medicina/abdominalnoe-ozhirenie-kak-faktor-riska-narusheniy-spermatogeneza-i-besplodiya-u-muzhchin>
14. <http://www.dslib.net/fiziologia/vlianie-jemocionalnogo-naprzazhenija-i-fizicheskikh-nagruzok-na-sostojanie-polovoj.html>
15. <http://ecuro.ru/node/3597>

16. <http://xn--w-huba.umedp.ru/upload/iblock/d6b/d6b1e00a72c0b4f782c2d8646fb2396a.pdf>
17. <https://www.rlsnet.ru/>
18. http://umedp.ru/articles/erektalnaya_disfunktsiya_preimushchestva_i_nedostatki_regulyatorov_rastitelnogo_proiskhozhdeniya.html

Sources of a new bioactive food additive for correcting erectile dysfunction

V.N. Karkischenko, M.S. Dulya, S.L. Lyublinskiy, M.T. Gasanov,
G.D. Kapanadze, A.O. Revyakin

The paper describes the driving materials, on the basis of which it is possible to create a new effective bioactive food additive to correct erectile dysfunction. Active substances from musk of musk gland, extract of grape seeds, red root (*Hedýsarum*), biomaterials of spotted deer were obtained in Scientific Center of Biomedical Technologies of FMBA of Russia. Preclinical studies of their efficacy, safety, pharmacokinetics and dosing have been started. The work on the selection of the most cost-effective technology for the isolation of active components from natural raw materials for the development of experimental industrial regulations is being completed. Based on the active substances obtained, it is planned to create a new bioactive food additive to correct erectile dysfunction.

Key words: erectile dysfunction, bioactive food additive, natural material, gland of musk deer, grape seed extract, red root (*Hedýsarum*), biomaterials of sika deer.