

DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-12-31-37  
© Коллектив авторов, 2019

В. С. Тюкова<sup>1</sup>, С. А. Кедик<sup>1</sup>, А. В. Панов<sup>1</sup>, Е. С. Жаворонок<sup>1</sup>, Д. И. Менделеев<sup>2</sup>,  
И. Н. Сенчихин<sup>3</sup>, А. Ж. Фурсова<sup>4, 5</sup>, Ю. В. Румянцева<sup>4</sup>, Н. Г. Колосова<sup>4, 6</sup>

## СИНТЕЗ КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ ДИСУЛЬФИРАМА С ГИДРОКСИПРОПИЛ-β-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ КАТАРАКТЫ У КРЫС

<sup>1</sup> МИРЭА – Российский технологический университет, институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова (МИТХТ), Россия, 119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 86.

<sup>2</sup> Институт нефтехимического синтеза имени А. В. Топчиева РАН (ИНХС РАН), Россия, 119991, Москва, Ленинский пр., 29.

<sup>3</sup> Институт физической химии и электрохимии имени А. Н. Фрумкина РАН, Россия, 119071, Москва, Ленинский пр., 31, корп. 4.

<sup>4</sup> Институт цитологии и генетики СО РАН, Россия, 630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10.

<sup>5</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Россия, 630087, Новосибирск, Немировича-Данченко, 130; e-mail anzhellafursova@yandex.ru

<sup>6</sup> Новосибирский государственный университет, Россия, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

\* e-mail: zhavoronok\_elena@mail.ru

Методами рентгеновской дифракции, дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрии с последующей ИК-спектроскопией смеси выделяющихся газов подтверждено образование комплексов включения из дисульфирама с гидроксипропил-β-циклодекстрином. Комплексы включения получали 2 различными способами с использованием в качестве растворителя этилового спирта или дистиллированной воды. Показано, что образование комплекса включения повышает термостабильность дисульфирама. Биологические исследования показали эффективность комплекса включения на основе дисульфирама в профилактике катаракты у крыс OXYS.

**Ключевые слова:** дисульфирам; гидроксипропил-β-циклодекстрин; комплекс включения; физическая смесь; растворимость; термостабильность; продукты термодеструкции.

Разработка препаратов для лекарственной терапии глазных заболеваний, в том числе катаракты, представляет собой актуальное направление фармации. Одним из эффективных действующих веществ таких препаратов может быть дисульфирам — гидрофобный тетраэтилдитиокарбамаг, который является ингибитором ряда ферментов, в том числе, судя по предварительным расчетам программой PASS Online [1], таких, как супероксид дисмутаза, каталаза и пероксидаза. Дисульфирам может активировать антиоксидантную защиту и замедлять развитие катаракты [2, 3], что подтверждено исследованиями [4–7]. Однако использование дисульфирама в лекарственных препаратах ограничивается его малой растворимостью в воде — не более 4,09 мг/л при 25 °С [8]. Для улучшения растворимости дисульфирама в воде можно использовать солюбилизаторы — например, циклодекстрины [9]. Предполагается, что молекула лекарственного вещества (дисульфирама) входит во внутреннюю полость тороидальной молекулы легко растворимого в воде циклодекстрина (растворимость гидроксипропил-β-циклодекстрина в воде —  $6 \cdot 10^5$  мг/л при 25 °С [10]), так что растворимость такого комплекса включения долж-

на быть сопоставима с растворимостью исходного солюбилизатора. При этом должны заметно изменяться как фазовая структура, так и свойства дисульфирама. В связи с этим настоящая работа посвящена установлению этих характеристик дисульфирама в составе комплекса включения в присутствии “инертного” циклодекстрина (так называемая физическая смесь) и исходного дисульфирама. Оценка влияния инстилляций комплекса включения дисульфирама с циклодекстрином на развитие клинической картины катаракты и на гистоморфологические параметры хрусталиков крыс линии OXYS показала [11], что данный комплекс перспективен для профилактики сенильной катаракты у людей, поэтому оптимизация состава и процесса получения субстанции офтальмологического применения для терапии катаракты является исключительно актуальной.

### Экспериментальная химическая часть

В качестве объектов исследования использовали фармацевтическую субстанцию дисульфирама (ДСФ) производства Sintexim и гидроксипропил-β-циклодекстрин (ГП-β-ЦД) марки Cavitron w7hp5 со степенью

замещения 0,6 (Ashland), а также их физическую смесь и комплекс включения на их основе. Физическую смесь ДСФ и ГП-β-ЦД получали смешением порошков исходных компонентов в отсутствие растворителя в том же стехиометрическом соотношении, что и для образования комплекса включения. Комплекс включения получали 2 различными способами: “гетерофазным” методом и методом “сорастворения”.

Для получения комплекса включения “гетерофазным” методом к 30 масс. % раствору ГП-β-ЦД в воде добавляли навеску кристаллического ДСФ в мольном соотношении ГП-β-ЦД: ДСФ = 2:1 и перемешивали в течение 8 ч при постоянной температуре 65 °С до полного растворения ДСФ. Полученный продукт фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм и лиофилизировали.

Для получения комплекса включения методом “сорастворения” навески ДСФ и ГП-β-ЦД в том же соотношении загружали в коническую колбу, добавляли этиловый спирт и равномерно перемешивали при нагревании до 65 °С до полного растворения ДСФ, после чего раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм, и удаляли органический растворитель на ротаторном испарителе.

Полученный комплекс включения, вне зависимости от метода синтеза, имеет одинаковую растворимость в воде, которая составляет  $5 \cdot 10^5$  мг/л и, в соответствии с ГФХИV, квалифицируется как “легко растворимый”.

Исследования проводили методами порошковой рентгеновской дифракции, дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа с последующей регистрацией ИК-спектров смеси выделяющихся газов. Рентгендифракционные спектры получали на порошковом дифрактометре X'Pert Pro MPD в интервале углов  $2\theta$  от 5 до 60 град при напряжении 50,0 кВ и силе тока 40,0 мА (скорость сканирования по  $2\theta$  составляла 0,008 град/мин). Термограммы ДСК получали в диапазоне температур 50 – 330 °С на дифференциальных сканирующих калориметрах DSC204 F1 Phoenix фирмы “NETZSCH” и TA Instruments Q-100 в потоке аргона со скоростью нагрева 10 °С/мин. Обработку термограмм проводили соответственно с помощью программного обеспечения NETZSCH Proteus или TA Analysis. Термогравиметрические кривые получали на приборе TA Instruments Q50 с EGA печью в потоке азота (100 мл/мин), со скоростью нагрева 10 °С/мин в температурном диапазоне 25 – 500 °С. Данные ТГА и ДТГ обработаны с помощью программ TA Universal Analysis 4.5A и Originlab OriginPro 8E. Спектры поглощения смеси выделяющихся газов зарегистрированы на ИК-фурье спектрометре Nicolet iS10 в режиме пропускания (“transmission mode”) в диапазоне длин волн 4000 – 400  $\text{см}^{-1}$  с разрешением 2  $\text{см}^{-1}$  и усреднением 6 сканов (время накопления 8 с) при температурах ячейки 220 °С, передаточной линии 200 °С. Обработку серий спектров, разделение компонентов и подсчет про-

филей выделения производили в программах OMNIC 9.2 и Originlab OriginPro 8E.

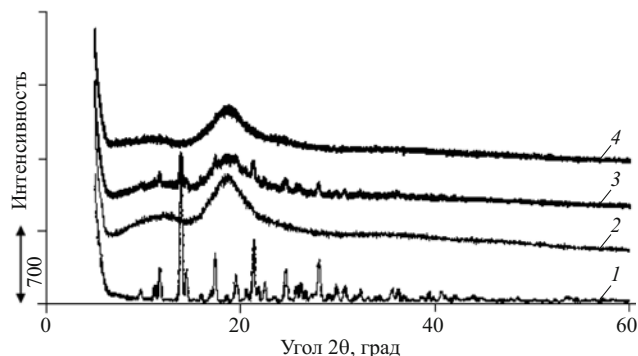
### Экспериментальная биологическая часть

Исследование фармакологической активности выполнено на 48 крысах линии OXYS на базе Центра коллективного пользования “Генофонды лабораторных животных” ИЦиГ СО РАН. Животных содержали при естественном освещении группами по 6 особей в клетках размером 57 × 36 × 20 см при температуре  $(22 \pm 2)$  °С в условиях фиксированного режима освещения (12 ч свет/12 ч темнота) при свободном доступе к воде и пище — стандартному гранулированному корму для лабораторных животных (Чара, ЗАО “Ассортимент-Агро”, Россия). С возраста 1,5 до 3,5 мес животные опытных групп (по 12 особей) получали ежедневные инстилляции каплей водного раствора комплекса ГП-β-ЦД с ДСФ. С контрольными животными проводили те же манипуляции, что и с опытными (хэндлинг), но никаких инстилляций не проводили.

Офтальмоскопический осмотр проводили дважды — до и после лечения после расширения зрачков 1 % раствором тропокамида с помощью прямого электрического офтальмоскопа “Beta” (Германия) и ручной целевой лампы-насадки к нему, а также методами биомикроскопии с помощью целевой лампы SL-45 “ShinNippon” (Япония).

Для оценки наличия и степени выраженности патологических изменений хрусталиков использовали классификацию, принятую в клинической практике. Результаты осмотров представлены в баллах, соответствующих стадиям заболевания: 0 баллов — хрусталик прозрачный; 1 балл — очаговые, нежные кортикальные или ядерные помутнения (соответствующие по десятичной шкале эталону 1 – 4); 2 балла — очаги помутнения (соответствующие по десятичной шкале эталону 5 – 8); 3 балла — интенсивное помутнение коры или ядра хрусталика (соответствующие по десятичной шкале эталону 9 – 10). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica (версия 8.0). Для оценки лечебного потенциала использовали зависимые парные сравнения состояния хрусталиков до и после лечения. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Данные представлены как  $M \pm S.E.M$ .

Для гистологического исследования брали хрусталики крыс OXYS, получавших инстилляцию каплей водного раствора комплекса ГП-β-ЦД с ДСФ. Для этого после ингаляционной анестезии CO<sub>2</sub> извлекали глазное яблоко, очищали его от посторонних тканей, разрезали по линии лимба и извлекали хрусталик, который затем фиксировали в 4 % параформальдегиде на фосфатном буфере (pH 7,4). После обезвоживания в растворах этилового спирта возрастающей концентрации и ацетоне образцы заливали в смесь эпон-аралдит. С готовых блоков готовили полутонкие срезы на ультратоме Ultracut (Reichert, Австрия), которые окрашивали 1 % раствором азур-2 и изучали в микроскопе



**Рис. 1.** Рентгendifракционные спектры исходных дисульфирама (1), гидроксипропил-β-циклодекстрина (2), их физической смеси (3) и комплекса включения (4).

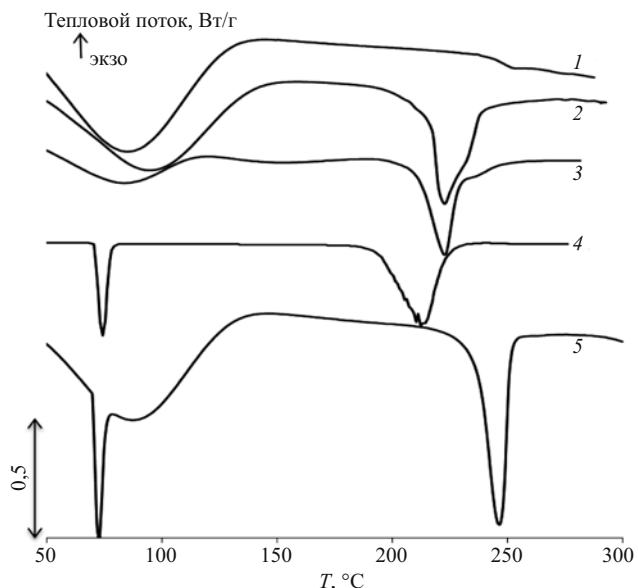
Axioscope Plus (Zeiss, Германия). Цифровые изображения получали с помощью цифровой камеры бокового ввода Veleta (SIS, Германия).

### Результаты и их обсуждение

Типичные рентгendifракционные спектры исходных ДСФ и ГП-β-ЦД, их физической смеси, а также комплекса включения на их основе представлены на рис. 1. На дифрактограмме чистого ДСФ наблюдается выраженная серия интенсивных пиков, что свидетельствует о кристаллической структуре этого вещества, в то время как на дифрактограмме чистого ГП-β-ЦД интенсивные пики отсутствуют, но наблюдается аморфное гало, что указывает на его аморфное состояние.

На дифрактограмме физической смеси ДСФ и ГП-β-ЦД имеет место сочетание интенсивных пиков с аморфным гало, что означает наличие и кристаллической, и аморфной фаз (очевидно, ДСФ и ГП-β-ЦД) в образце. Однако на дифрактограмме комплекса включения интенсивные пики отсутствуют, при сохранении аморфного гало. Это указывает на отсутствие кристаллического ДСФ в образце и косвенно свидетельствует о его включении в ГП-β-ЦД на молекулярном уровне. Дополнительная информация об особенностях включения ДСФ в ГП-β-ЦД была получена методом дифференциальной сканирующей калориметрии. Типичные термограммы ДСК исходных ДСФ и ГП-β-ЦД, их физической смеси и комплекса включения на их основе представлены на рис. 2, а температуры переходов приведены в табл. 1.

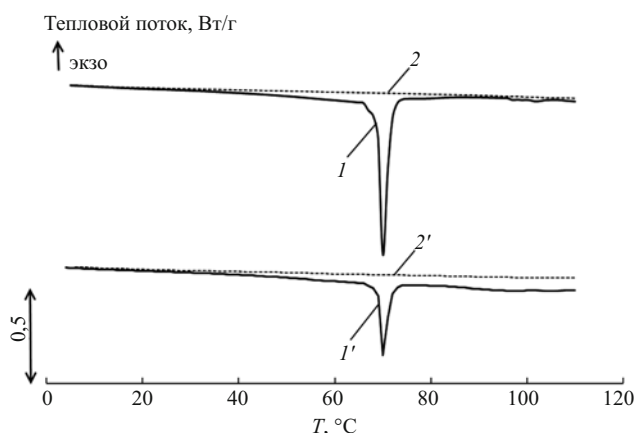
Из термограмм и табл. 1 видно, что для исходного ДСФ характерен узкий эндотермический пик с минимумом при 74 °С, соответствующим температуре плавления  $T_m$  его кристаллов, а также выраженный эндотермический эффект в области 193 – 225 °С, который, вероятно, соответствует термодеструкции ДСФ (с минимумом при температуре  $T_d$ ). Для исходного ГП-β-ЦД, наоборот, в области температур до 300 °С термодеструкция отсутствует, а при температурах 50 – 140 °С наблюдается широкий эндотермический пик ( $\Delta T_{\text{vap}}$ ), очевидно, связанный с испарением сорбированной воды. Кроме того, поскольку ГП-β-ЦД, как было показано выше, представляет собой аморфное



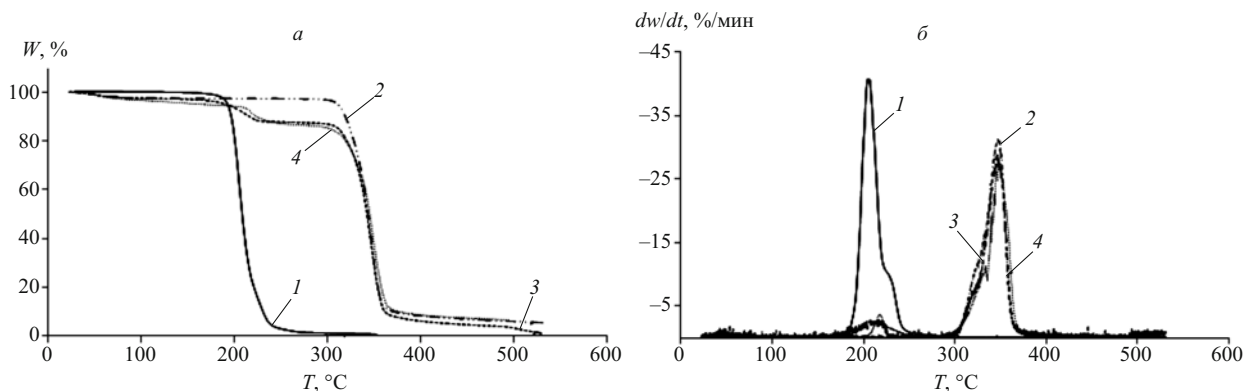
**Рис. 2.** Термограммы ДСК исходного гидроксипропил-β-циклодекстрина (1), его комплекса включения с дисульфирамом, полученного “гетерофазным” методом (2), и комплекса включения, полученного методом “сорастворения” (3), исходного дисульфирама (4) и его физической смеси с гидроксипропил-β-циклодекстрином (5).

вещество, для него при 240 – 255 °С наблюдается переход стеклования, характеризующийся температурой стеклования  $T_g = 248$  °С.

Для физической смеси ДСФ и ГП-β-ЦД (рис. 2) наблюдается широкий эндотермический пик в области 50 – 140 °С, очевидно, связанный с испарением сорбированной ГП-β-ЦД воды; при этом в области 70 – 75 °С отчетливо проявляется эндотермический пик плавления ДСФ с минимумом при 72 °С. Это свидетельствует о наличии кристаллов ДСФ в физической смеси. Кроме того, для этой системы также фиксируется высокотемпературный эндотермический пик в области 236 – 252 °С, предположительно относящийся к термодеструкции ДСФ. Однако температура минимума этого пика (248 °С) заметно выше, чем для исходного ДСФ. Это косвенно свидетельствует об изменении фазовой структуры ДСФ (возможно, по типу



**Рис. 3.** Термограммы ДСК для физической смеси дисульфирама и ГП-β-ЦД в соотношении 1: 1 (1, 2) и 2: 1 (1', 2') при первом (1, 1') и втором (2, 2') сканированиях.



**Рис. 4.** Интегральные (а) и дифференциальные (б) термогравиметрические кривые чистого дисульфирама (1), гидроксипропил-β-циклодекстрина (2), их физической смеси (3) и комплекса включения, полученного методом сорастворения (4).

комплекса включения) после того, как исходный ДСФ в физической смеси расплавился ( $> 72\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Для проверки этого предположения образец физической смеси был прогрет до  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  (температура, при которой дисульфирам уже расплавился, но его деструкция еще не наступила) и подвергнут повторному эксперименту ДСК. Полученная в результате термограмма (рис. 3) свидетельствует об отсутствии пика плавления кристаллического дисульфирама при повторном сканировании, таким образом, из дисперсии твердых частиц ГП-β-ЦД в расплаве дисульфирама также формируется структура, подобная комплексу включения.

Для комплекса включения на основе ДСФ и ГП-β-ЦД, полученного как из водного, так и из спиртового растворов (рис. 2), как и следовало ожидать, эндопик, соответствующий плавлению кристаллического ДСФ в области  $70 - 75\text{ }^{\circ}\text{C}$ , отсутствует. Следует также отметить отсутствие различий в температурных переходах и тепловых эффектах для комплексов, получаемых “гетерофазным” методом и методом “сорастворения” (табл. 1). Однако широкий эндопик, связанный с испарением сорбированной воды из ГП-β-ЦД ( $50 - 140\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), и эндопик термодеструкции ДСФ ( $200 - 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) продолжают иметь место (рис. 2). Следует отметить, что последний пик занимает промежуточное положение между пиком для исходного ДСФ и пиком для ДСФ в физической смеси. Это указывает на различие структур, получаемых из растворов и из расплава.

Дополнительная характеристика этих структур была проведена методом термогравиметрического анализа. На рис. 4 представлены интегральные и дифференциальные термогравиметрические кривые (сигналы ТГА и ДТГ, соответственно), характеризующие изменение массы проб чистого ДСФ, его физической смеси с ГП-β-ЦД и комплекса включения на основе ДСФ и ГП-β-ЦД, полученного методом сорастворения, с использованием этилового спирта в качестве растворителя.

Из рис. 4 видно, что для чистого ДСФ наблюдается одна ступень уменьшения массы, тогда как для ГП-β-ЦД их две, а для физической смеси и комплекса включения — три. Температуры, соответствующие началу ( $T_n$ ), максимуму пика ( $T_{max}$ ) и концу ( $T_k$ ) термодеструкции приведены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что разложение ДСФ происходит в области  $170 - 270\text{ }^{\circ}\text{C}$ , тогда как в физической смеси, комплексе включения и ГП-β-ЦД имеет место дополнительная потеря массы в низкотемпературной области ( $40 - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), очевидно, связанная с испарением воды, содержащейся в исходном ГП-β-ЦД. Это соответствует результатам, полученным методом ДСК, и подтверждается анализом ИК-спектров выделяющихся из образца газообразных продуктов. С другой стороны, третья ступень, очевидно, соответствует термодеструкции самого ГП-β-ЦД. Интересно, что, по-видимому, образование комплекса включения несколько увеличивает термостабильность носителя — цикло-

**Таблица 1**  
Температуры переходов и тепловые эффекты, определенные по термограммам ДСК исходных дисульфирама и гидроксипропил-β-циклодекстрина, их физической смеси и комплекса включения на их основе

Образец	Низкотемпературная область ( $< 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ )		Высокотемпературная область ( $> 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	
	$T_m, ^{\circ}\text{C}$	$\Delta T_{var}, ^{\circ}\text{C}$	$T_g, ^{\circ}\text{C}$	$T_d, ^{\circ}\text{C}$
Дисульфирам	74	Отсутствует	Отсутствует	213
ГП-β-ЦД	Отсутствует	50 – 140	248	300
Физическая смесь	72	50 – 140	–	248
Комплекс включения, полученный “гетерофазным” методом	Отсутствует	50 – 140	–	222
Комплекс включения, полученный методом “сорастворения”	Отсутствует	50 – 140	–	222

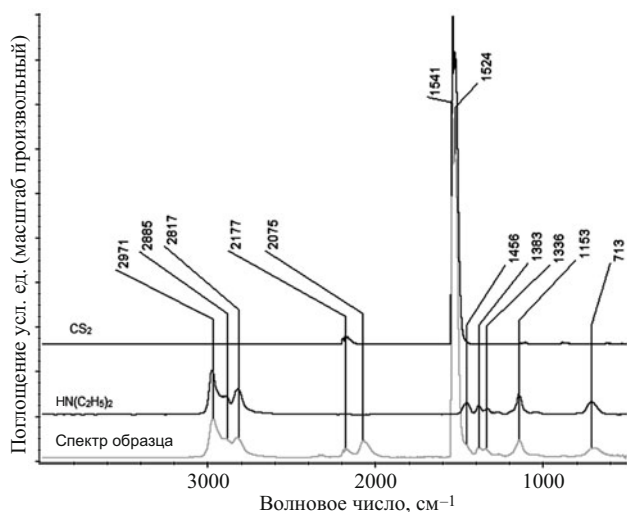


Рис. 5. Типичный спектр продуктов разложения чистого ДСФ при максимальной скорости разложения.

декстрина. Это, вероятно, связано с образованием дополнительных физических связей между “гостем” и “хозяином” в комплексе. Наконец, вторая ступень соответствует деструкции ДСФ, при этом величина ступени соответствует содержанию ДСФ в образцах (9 масс. %). Эксперименты ТГА подтверждают необычный эффект, наблюдаемый на термограммах ДСК: термостабильность ДСФ в физической смеси даже выше, чем термостабильность ДСФ в комплексе включения. ИК-спектры выделяющихся при разложении газов показывают, что состав продуктов разложения во всем диапазоне сканирования практически постоянен; основными продуктами разложения ДСФ являются сероуглерод  $CS_2$  и диэтиламин  $N(C_2H_5)_2$  (рис. 5).

Интересно, что кинетика выделения сероуглерода для исходного ДСФ и комплекса включения на его основе, в целом, сходна (рис. 6); разница заключается в несколько более высокой термостабильности ДСФ в составе комплекса включения. Однако термодеструкция ДСФ в физической смеси, как видно из рис. 6, проходит в 2 этапа, каждый из которых смещен в область более высоких температур, по сравнению с образцами 1 и 3.

На основании полученных данных было сделано предположение, объясняющее повышенную термостабильность ДСФ в составе физической смеси с ГП-β-ЦД. Оно предполагает, что ГП-β-ЦД способен

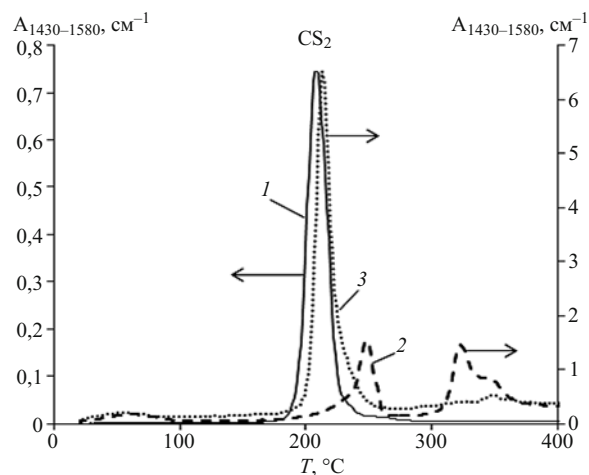


Рис. 6. Температурные профили оптической плотности полосы  $1430 - 1580 \text{ cm}^{-1}$ , соответствующей компоненту  $CS_2$  в образцах ДСФ (1), его смеси с ГП-β-ЦД (2) и комплекса включения, полученного методом соразстворения (3).

формировать “ячеистую” (сеткоподобную) структуру за счет водородных связей между -ОН группами. При достижении физической смесью температуры плавления ( $72 \text{ }^\circ\text{C}$ ) расплав ДСФ проникает в ячейки этой сетки и, таким образом, стабилизируется. Таким образом, ДСФ не входит во внутреннюю полость носителя (ГП-β-ЦД), как в комплексе включения, а контактирует с его внешней поверхностью.

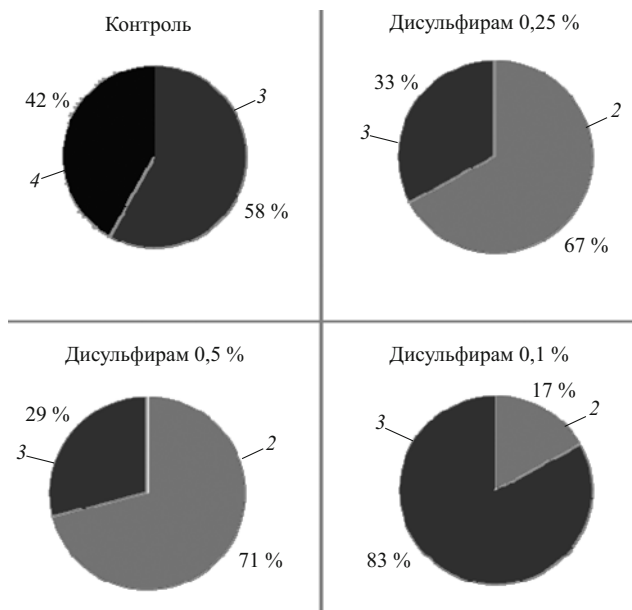
Исследование растворимости в воде и стабильности растворов прогретых указанным образом физических смесей показало, что при добавлении воды такая структура разрушается: избыток ДСФ выпадает в осадок, а стехиометрическое количество переходит во внутреннюю полость ГП-β-ЦД с образованием обычного комплекса включения.

Таким образом, взаимодействие ДСФ и ГП-β-ЦД происходит не только в растворах, но также и при расплавлении ДСФ. Следствием этого является повышение термостабильности ДСФ и защита его от неблагоприятных внешних воздействий. Однако структура, получаемая в расплаве, в присутствии воды нестабильна и не может быть использована для получения водорастворимого комплекса включения.

Для полученного и очищенного комплекса включения была исследована фармакологическая активность на крысах с катарактой. При предварительном осмотре животных в возрасте 1,5 мес 25 % крыс ОХYS име-

Таблица 2  
Результаты исследования ТГА дисульфирама, его физической смеси с ГП-β-ЦД и комплекса включения, полученного методом соразстворения (из спирта)

Образец	I ступень			II ступень			III ступень		
	$T_{н^*}, ^\circ\text{C}$	$T_{макс^*}, ^\circ\text{C}$	$T_{к^*}, ^\circ\text{C}$	$T_{н^*}, ^\circ\text{C}$	$T_{макс^*}, ^\circ\text{C}$	$T_{к^*}, ^\circ\text{C}$	$T_{н^*}, ^\circ\text{C}$	$T_{макс^*}, ^\circ\text{C}$	$T_{к^*}, ^\circ\text{C}$
Дисульфирам	–	–	–	170	205	270	–	–	–
ГП-β-ЦД	40	70	100	300	345	370	–	–	–
Смесь	40	70	100	170	218	260	290	350	370
Комплекс	40	70	100	190	243	260	300	340	380



**Рис. 7.** Влияние инстилляций водного раствора капель комплекса включения ГП-β-ЦД с ДСФ на развитие катаракты у крыс OXYs ( $n = 24$  глаза). Данные представлены как % глаз с соответствующей стадией заболевания: 1 — изменения отсутствуют; 2 — один балл; 3 — два балла; 4 — три балла. Воздействие с возраста 1,5 мес, оценка профилактического эффекта в возрасте 3 мес.

ли признаки начальной катаракты, при этом опытные и контрольная группы между собой по заболеваемости не различались ( $p = 0,8$ ). У контрольных крыс катаракта активно прогрессировала, чему способствовал хэндлинг (его проводили для коррекции эффекта процедуры инстилляций), являющийся стрессом для крыс: у интактных одновозрастных крыс OXYs патологические изменения хрусталиков менее выражены. В результате в 58 % случаев глаза контрольных крыс OXYs при повторном осмотре имели очаги помутнения (изменения соответствовали 2 баллам), а в 42 % случаев наблюдалось интенсивное помутнение преимущественно ядра хрусталика (3 балла). В результате инстилляций водного раствора капель комплекса было отмечено, что ДСФ существенно замедлил развитие катаракты, хотя и не предотвратил его полностью. При этом в концентрации 0,25 и 0,5 % был эффективнее ( $p < 0,00001$ ), чем в концентрации 1 % (табл. 3). На фоне инстилляций водного раствора капель комплекса включения ГП-β-ЦД с ДСФ в концентрации 0,25, 0,5 и 1 % наблюдались очаговые, нежные кортикальные или ядерные помутнения — изменения, соответствующие 1 баллу, были выявлены в 67, 71 и 17 % случаев, соответственно, в остальных случаях в глазах были более ярко выраженные очаги помутнения, характеризующие патологические изменения (выраженность патологических изменений была оценена в 2 балла).

Эффективность ДСФ в профилактике катаракты подтвердило гистологическое исследование хрусталиков животных. У крыс OXYs контрольной группы выявлялись типичные для катаракты изменения капсулы:

**Таблица 3**  
**Влияние инстилляций водного раствора капель комплекса включения ГП-β-ЦД с ДСФ на развитие катаракты у крыс OXYs. Данные представлены в баллах, соответствующих стадиям катаракты**

Концентрация ДСФ, %	$n$ (количество глаз)	$M \pm m$
0	24	$2,42 \pm 0,10$
0,25	24	$1,33 \pm 0,10^*$ $p < 0,00010$
0,5	24	$1,29 \pm 0,09^*$ $p < 0,00014$
1	24	$1,83 \pm 0,08^*$ $p < 0,00014$

\* Данные представлены как зависимые парные сравнения состояния хрусталиков до и после лечения между соответствующими группами контрольных животных и крыс линии OXYs, получавших инстилляцию глазных капель с различным содержанием дисульфiramа.

снижение, по сравнению с контрольными крысами Вистар, ее толщины и характерные изменения структуры. На фоне инстилляций ДСФ эти изменения у крыс OXYs были менее выражены. У контрольных крыс OXYs значительная часть эпителиоцитов имела деформированную форму, встречались клетки с полиморфизмом ядер и признаками аутофагической гибели. В то же время на фоне инстилляций дисульфiramа большинство клеток эпителия хрусталиков крыс OXYs отклонений от нормальной формы не имели или незначительно не отличались от таковых у крыс Вистар. Кортикальные волокна крыс OXYs контрольной группы характеризовались типичными признаками кортикальной катаракты: потерей гексагональной формы, гидратацией, разрушением участков мембран. Ядерная катаракта у крыс OXYs проявляется повреждением и потерей участков мембран ядерных волокон, наличием переработанных остатков мембран — мультиламеллярных телец. На фоне инстилляций дисульфiramа морфология ядерных волокон крыс OXYs не имела ярко выраженных признаков катаракты, встречались лишь незначительные нарушения гексагональной формы волокон, не способные вызывать ощутимые нарушения светорассеяния.

Часть экспериментальной работы была выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования физическими методами исследования Института физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН.

## ЛИТЕРАТУРА

- PASS Online; URL: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/predict.php> (дата обращения 01.12.2015).
- L. Rybak, R. Ravi, S. Somani, *Fundamental Appl. Toxicol.*, **26**, 293 – 300 (1995).
- A. L. Zanocco, R. Pavez, L. A. Videla, *Radical Biol. Med.*, **7**, 151 – 156 (1989).
- N. Nagai, Y. Ito., *Biol. Pharm. Bul.*, **35**(2), 239 – 245 (2012).
- N. Nagai, Y. Ito, N. Takeuchi, *Biol. Pharm. Bul.*, **34**(7), 1005 – 1010 (2011).
- N. Nagai, M. Takeda, Y. Ito, N. Takeuchi, *Biol. Pharm. Bul.*, **30**(8), 1529 – 1534 (2007).

7. N. Nagai, Y. Ito, N. Takeuchi, *Biol. Pharm. Bul.*, **31**(5), 981 – 985 (2008).
8. S. H. Yalkowsky, Y. He, *Handbook of aqueous solubility data*, CRC Press (2003).
9. R. Challa, A. Ahuja, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **6**(2), 329 – 356 (2005); <http://www.aapspharmscitech.org>.
10. CAVITRON® and CAVASOL® hydroxypropyl-β-cyclodextrins product overview // Ashland URL <http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/ASI/PC11734CavitronCavasol.pdf> (дата обращения 01.12.2015).
11. А. Ж. Фурсова, Ю. В. Румянцева, Н. Г. Колосова, *Успехи геронтол.*, **29**(1), 68 – 73 (2016).

Поступила 15.12.15

## SYNTHESIS OF DISULFIRAM INCLUSION COMPLEX WITH HYDROXYPROPYL-β-CYCLODEXTRIN AND ITS ACTION ON DEVELOPMENT OF CATARACT IN RATS

V. S. Tiukova<sup>1</sup>, S. A. Kedik<sup>1</sup>, A. V. Panov<sup>1</sup>, E. S. Zhavoronok<sup>1</sup>, D. I. Mendeleev<sup>2</sup>, I. N. Senchikhin<sup>3</sup>, A. Zh. Fursova<sup>4,5,7</sup>, Yu. V. Rumyantseva<sup>4</sup>, and N. G. Kolosova<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup> MIREA – Russian Technological University, M. V. Lomonosov University of Fine Chemical Technology, Moscow, 119571 Russia

<sup>2</sup> A. V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

<sup>3</sup> A. N. Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119571 Russia

<sup>4</sup> Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

<sup>5</sup> Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, 630087 Russia

<sup>6</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, 630090 Russia

\* e-mail: zhavoronok elena@mail.ru

The formation of inclusion complexes based on disulfiram and hydroxypropyl-β-cyclodextrin was confirmed by X-ray diffraction, differential scanning calorimetry and thermogravimetry with subsequent IR spectroscopy of the mixture of evolved gases. The inclusion complexes were obtained in two different ways, using ethyl alcohol or distilled water as solvent. It is established that formation of the inclusion complex increases the stability of disulfiram. Biological studies confirmed the effectiveness of using disulfiram-based inclusion complex in the prevention of cataracts in OXYS rats.

**Keywords:** disulfiram; hydroxypropyl-β-cyclodextrin; inclusion complex; physical mixture; solubility; thermal stability; thermal degradation products.