МАСГК-ОСНОВАННЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ: ОТ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ К ПЛАТФОРМЕННЫМ KPI

Хаитбаев А.Х.
Национальный университет Узбекистана, им. М.Улугбека, Ташкент
Акбаров А.Х.
Ташкентская Государственная Медицинская Университет, Ташкент
Мансуров Д.
Национальный университет Узбекистана, им. М.Улугбека, Ташкент
Юнусхужа Й.Т.
Ташкентская Государственная Медицинская Университет, Ташкент
Rong Qi
Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science, 38 Xueyuan Road, Haidian District, Beijing, 100191, China
State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Peking University, Beijing, 100191, China

Annotatsiya. Tahliliy sharh glitsirrizin kislotasining monoammoniyli tuzi (GKMAT, glycyram) va unga yaqin glitsirrizinatlar asosidagi dori vositalarini yetkazib berishning platforma tizimlariga bag‘ishlangan [1-3,6,7,12-15]. 2000-2025-yillardagi nashrlar asosida glitsirrizinatlarning o‘z-o‘zidan yig‘ilishining fizik-kimyoviy shartlari, supramolekulyar komplekslarning stexiometriyasi va barqarorligi, shuningdek, olingan tizimlarning biofarmatsevtik va farmakologik ta’siri tahlil qilingan [1-5,8,9,11,14-19,20-23,25-31]. Glitsirrizin kislotasining Na_2- va MAS-shakllari keng spektrli gidrofob substratlar (prazikvantel, nimesulid, SN-38, baykalin, o‘simlik gemostatiklari, gossipolning azometin hosilalari, propolis, aminokislotali kompozitsiyalar) bilan barqaror komplekslar va mitsellyar agregatlar hosil qilishi ko‘rsatilgan, bu eruvchanlikning 3-10 va undan ortiq marta oshishi, erish vaqtining qisqarishi ($I_{diss} \geq 3$-6) va nisbiy biologik mavjudlikning funksional oshishi bilan birga keladi [1,3-5,15-17,19-23,25-27,31]. Gossipolning azometin hosilalari (Megosin/Megaferon), gemostatiklar va aminokislotalar bilan GKMAT komplekslariga alohida e’tibor qaratilgan bo‘lib, ular solyubilizatsiyalovchi (kolloidga o‘kazuvchi), membranani o‘zgartiruvchi va mitoxondrioprotektiv ta’sirlarning kombinatsiyasini namoyish etadi [20-23,25-27,31]. Umumlashtirilgan ma’lumotlar asosida glitsirrizinatli DDS ishlab chiqish va o‘zaro hamda polisaxid tashuvchilar bilan taqqoslashni standartlashtirish imkonini beruvchi platformali KPI (stexiometriya va Ks → o‘z-o‘zini yig‘ish → X, t50/t90, Idiss, Frel → MIC/EC50/ED50 → toksikologik markerlar) ning ko‘p darajali sxemasi taklif etildi [1-5,15-19,22,23,25-27,31,32]. Daliliy bazaning cheklovlari (klinikagacha bo‘lgan ma’lumotlarning ustunligi, dizaynlarning

ISSN 3030-3907

geterogenligi, aynan GKMAT tizimlari uchun PK tadqiqotlarining yetishmasligi) va platformani yanada rivojlantirishning asosiy yo‘nalishlari muhokama qilinmoqda.

Kalit so‘zlar: glitsirrizin kislotasi, glitsirrizin kislotasining monoammoniyli tuzi (GKMAT), supramolekulyar kompleks, Megosin, Megaferon, aminokislotali komplekslar, polisaxaridli eltish tizimlari, mitsellyar tizim, solyubilizatsiya (kolloid eritish), biosamaradorlik, mexanokimyo.

Аннотация. Аналитический обзор посвящён платформенным системам доставки лекарственных веществ на основе моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты (МАСГК, glycyram) и родственных глицирризинатов [1–3,6,7,12–15]. На основе публикаций за 2000–2025 гг. проанализированы физико-химические предпосылки самосборки глицирризинатов, стехиометрия и устойчивость супрамолекулярных комплексов, а также биофармацевтические и фармакологические эффекты полученных систем [1–5,8,9,11,14–19,20–23,25–31]. Показано, что Na_2- и МАС-формы глицирризиновой кислоты образуют устойчивые комплексы и мицеллярные агрегаты с широким спектром гидрофобных субстратов (празиквантел, нимесулид, SN-38, байкалин, растительные гемостатики, азометиновые производные госсипола, прополис, аминокислотные композиции), что сопровождается ростом растворимости в 3–10 и более раз, сокращением времени растворения (Idiss ≥ 3–6) и функциональным увеличением относительной биодоступности [1,3–5,15–17,19–23,25–27,31]. Отдельный акцент сделан на комплексах МАСГК с азометиновыми производными госсипола (Megosin/Megaferon), гемостатиками и аминокислотами, которые демонстрируют сочетание солюбилизирующего, мембраномодифицирующего и митохондриопротекторного эффектов [20–23,25–27,31]. На основе обобщённых данных предложена многоуровневая схема платформенных KPI (стехиометрия и K_s → самосборка → X, t_{50}/t_{90}, Idiss, Frel → $MIC/EC_{50}/ED_{50}$ → токсикологические маркёры), позволяющая стандартизировать разработку и сопоставление глицирризинатных DDS между собой и с полисахидными носителями [1–5,15–19,22,23,25–27,31,32]. Обсуждаются ограничения доказательной базы (доминирование доклинических данных, гетерогенность дизайнов, дефицит PK-исследований именно для МАСГК-систем) и ключевые направления дальнейшего развития платформы.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, моноаммониевая соль глицирризиновой кислоты (МАСГК), супрамолекулярный комплекс, Megosin, Megaferon, аминокислотные комплексы, полисахаридные системы

ISSN 3030-3907

доставки, мицеллярная система, солюбилизация, биодоступность, механохимия.

Abstract. This analytical review focuses on platform drug delivery systems based on monoammonium glycyrrhizinate (MAG; glycyram) and related glycyrrhizinates [1–3, 6, 7, 12–15]. Drawing on publications from 2000 to 2025, we analyze the physicochemical prerequisites for glycyrrhizinate self-assembly, the stoichiometry and stability of supramolecular complexes, as well as the biopharmaceutical and pharmacological effects of the resulting systems [1–5, 8, 9, 11, 14–19, 20–23, 25–31]. It is shown that the Na_2 and monoammonium forms of glycyrrhizic acid form stable complexes and micellar aggregates with a broad range of hydrophobic substrates (praziquantel, nimesulide, SN-38, baicalin, plant-derived hemostatic agents, azomethine derivatives of gossypol, propolis, amino acid compositions). These systems provide a 3–10-fold or greater increase in solubility, a reduction in dissolution time (Idiss ≥ 3–6), and a functional increase in relative bioavailability [1, 3–5, 15–17, 19–23, 25–27, 31]. Special attention is given to monoammonium glycyrrhizinate complexes with azomethine derivatives of gossypol (Megosin/Megaferon), hemostatic agents and amino acids, which exhibit a combination of solubilizing, membrane-modifying and mitochondria-protective effects [20–23, 25–27, 31]. Based on the consolidated data, we propose a multilevel scheme of platform KPIs (stoichiometry and K_s → self-assembly → X, t_{50}/t_{90}, Idiss, Frel → MIC/EC_{50}/ED_{50} → toxicological markers), which enables standardized development and comparison of glycyrrhizinate-based DDS both among themselves and with polysaccharide-based carriers [1–5, 15–19, 22, 23, 25–27, 31, 32]. The limitations of the current evidence base are discussed, including the predominance of preclinical data, heterogeneity of study designs, and the scarcity of pharmacokinetic studies specifically for monoammonium glycyrrhizinate systems, along with the key directions for further development of this platform.

Keywords: glycyrrhizic acid; monoammonium glycyrrhizinate (MAG; glycyram); supramolecular complex; Megosin; Megaferon; amino acid complexes; polysaccharide-based delivery systems; micellar system; solubilization; bioavailability; mechanochemistry.

Введение

Глицирризиновая кислота (ГК) – главный тритерпеновый гликозид корней солодки (Glycyrrhiza spp.) – традиционно применяется как противовоспалительное, противовирусное, антиоксидантное, гепатопротективное и иммуномодулирующее средство [6,7,12–14]. Модификация ГК (эстерификация, аминные соли и др.) расширила спектр её биологической активности и позволила получать производные с выраженной антивирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью

ISSN 3030-3907

[7–11,14,15]. В последние десятилетия ГК рассматривают не только как лекарство, но и как многофункциональный носитель лекарственных веществ (ЛВ), сочетающий функции солюбилизатора, модулятора биодоступности и ко-лекарства [1–3,7,15]. ГК и её метаболит глицирретиновая кислота обладают амфифильностью, способностью к мицеллообразованию, мембраностабилизирующим эффектом и выраженной способностью к солюбилизации гидрофобных молекул [1–3,11,15].

Новосибирская школа механохимии (А.В. Душкин, Т.Г. Толстикова и др.) показала, что твёрдофазное комплексообразование ГК с полисахаридами и ЛВ формирует стабильные супрамолекулярные комплексы с улучшенными фармакологическими свойствами [4,5,7]. Одним из классических примеров является комплекс празиквантела с Na_2ГК, который даёт 3–4-кратный рост растворимости и биодоступности по сравнению с исходным ЛВ [4,5]. Параллельно развиваются нано- и гибридные DDS на основе ГК для противоопухолевой терапии, в том числе мицеллярные и нанокомплексные системы для доставки подофиллотоксина, противоопухолевых агентов и биоматериалов [1–3,15–17].

В этом контексте моноаммониевая соль ГК (МАСГК, также «glycyram» или MASGA) представляет интерес как более полярная форма глицирризината [20,21,24]. МАСГК давно использовалась в составе противоаллергических и противовоспалительных препаратов на основе солодки и её производных [6,7,12,13], но в последние годы рассматривается как универсальный носитель для супрамолекулярных комплексов [20,21,24,28–31]. Описаны комплексы МАСГК с лаппаконитином гидробромидом, лагогирзином и лагохилином (растительные алкалоиды-гемостатики), кофеином, прополисом, аминокислотами и антибиотиками [20–23,25–28,31]. Работы узбекской школы (Д.Н. Далимов, А.Х. Хаитбаев и др.) показали, что МАСГК формирует стабильные надмолекулярные ассоциаты с простыми лигандами (мочевина, тиомочевина), азометинами госсипола (Megosin, Megaferon), прополисом и аминокислотами, что сопровождается ростом растворимости, изменением спектральных характеристик и усилением антиоксидантных, гемостатических, иммуномодулирующих и кардиотропных эффектов [24–27,28–31].

Тем не менее, системного обзора по МАСГК-системам доставки ЛВ не было. Цель настоящей работы – на основе анализа публикаций сформулировать целостное представление о DDS на основе МАСГК/глицирризината, включая супрамолекулярные комплексы и мицеллярные системы, и наметить контуры их стандартизации в терминах платформенных KPI [1–5,15–17,22,23,25–27,32].

ISSN 3030-3907

Научная новизна и позиционирование обзора

Ранее опубликованные обзоры по глицирризиновой кислоте и её солям (GA/Na_2ГК) концентрировались преимущественно на обобщении физико-химических свойств, особенностей самосборки и спектра собственных биологических эффектов GA как многофункционального носителя и фармакологически активного компонента [1–3,7,14,15]. В работах Selyutina, Polyakov и соавт. систематизированы данные о мицеллообразовании, комплексообразовании и усилении биодоступности гидрофобных лекарственных веществ, а также обсуждаются ключевые направления применения GA-мицелл и гидрогелей в наномедицине [1–3]. Однако в этих обзорах глицирризинаты рассматриваются преимущественно на уровне GA/Na_2ГК как единого класса, без целенаправленного фокуса на МАСГК и без детально проработанного каркаса платформенных критериев эффективности и стандартизации [1–3,7,15].

Настоящий обзор принципиально смещает акцент в сторону МАСГК (glycyram) как самостоятельной платформы систем доставки лекарственных веществ. Впервые на интегрированном уровне собраны и проанализированы разрозненные данные по супрамолекулярным комплексам на основе МАСГК с низкомолекулярными ЛВ — в том числе с алкалоидными и дитерпеновыми гемостатиками (лаппаконитин, лагогирзин, лагохилин), азометиновыми производными госсипола (Megosin, Megaferon), фенольными и флавоноидными компонентами прополиса, аминокислотными и витаминными композициями [20–23,25–27,28–31]. Значительная часть этих исследований представлена в региональной литературе и ранее практически не учитывалась в крупных международных обзорах по GA/Na_2ГК [1–3,7,14,15], что создаёт качественно новый «MASGK-угол зрения» на платформу глицирризинатов как носителей.

Второй ключевой элемент новизны связан с предложением многоуровневой схемы стандартизации систем доставки на основе глицирризинатов. В отличие от традиционных обзоров DDS, где эффективность систем описывается преимущественно в терминах отдельных технологических или фармакологических показателей, в настоящей работе введён связанный набор платформенных KPI: коэффициент солюбилизации X, параметры растворения и высвобождения (Idiss, t_{50}/t_{90}, F_rel), фармакодинамические маркёры (MIC, EC_{50}, ED_{50}) и базовые токсикологические метрики, агрегированные в рамках последовательных уровней — от молекулярного и надмолекулярного до биофармацевтического, фармакологического и токсикологического [4,5,15–19,22,23,25–27,31,32]. Такой подход переводит обсуждение глицирризинатных систем из плоскости

ISSN 3030-3907

отдельных кейс-репортов в плоскость платформенной стандартизации, обеспечивая сопоставимость разных композиций МАСГК/Na_2ГК между собой и с классическими полимерными носителями (хитозан, альгинат, PLGA и др.) [4,5,15,16,18,19,32].

Тем самым научная новизна обзора заключается в сочетании (I) целенаправленного фокуса на МАСГК как недооценённой, но функционально насыщенной платформе DDS [20–23,25–31], (II) включения локального массива данных по уникальным супрамолекулярным комплексам МАСГК, мало представленным в международных обзорах [24–27,28–31], и (III) разработке концепции платформенных KPI и многоуровневой стандартизации, выходящей за рамки существующих подходов к оценке систем доставки лекарственных препаратов [1–5,15–19,22,23,25–27,31,32].

Материалы и методы обзора

Поиск публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а также в региональных (Uzbek Chemical Journal, CyberLeninka, Scientists.uz и др.) за период 2000–2025 гг. Использовали булевы операторы AND/OR и запросы на русском и английском языках: glycyrrhizic acid, monoammonium glycyrrhizinate, MASGK, glycyram, supramolecular complex, micelles, mechanochemical, drug delivery и их русские эквиваленты *(«глицирризиновая кислота», «моноаммониевая соль глицирризиновой кислоты», «механохимический синтез», «система доставки лекарственных веществ»* и др.), что соответствует терминологии, применяемой в современных обзорах по ГК и глицирризинатам [1–3,7,14,15,32]. Учитывали также публикации на других языках (китайский, японский), если англоязычная аннотация содержала достаточные данные.

Критерии включения: ГК или её соли (Na_2ГК, МАСГК и др.) как основа DDS; наличие экспериментальных данных по комплексообразованию и/или самосборке (K_s, CMC, размер агрегатов, спектроскопия, фазовые характеристики); данные биофармацевтических/фармакологических KPI: фактор солюбилизации X, растворимость, t_{50}/t_{90}, Idiss, Frel, $MIC/EC_{50}/ED_{50}$ и др. [1–5,15–19,22,23,25–27,31]. В обзор включали оригинальные статьи, обзоры, диссертации и патенты с подробным описанием состава и результатов [1–5,7–11,14–19,20–32]. Исключали работы без количественных KPI, где ГК/МАСГК фигурировали лишь как вспомогательные добавки, а также краткие заметки и неинформативные обзоры. Отдавали приоритет рецензируемым публикациям; данные диссертаций и патентов использовались для уточнения методик и восполнения пробелов (например, для отечественных разработок на основе МАСГК [20–24,25–27,28–31]). По дизайну данный обзор носит аналитический характер с попыткой

ISSN 3030-3907

систематизации результатов (мета-анализ не проводился из-за сильной гетерогенности экспериментальных условий) [1–5,15–17,22,23,25–27,31,32].

В ходе поиска в базах данных и дополнительных источниках было идентифицировано 412 записей (PubMed — 138, Scopus — 124, Web of Science — 79, Google Scholar и региональные ресурсы — 71). После удаления 134 дубликатов осталось 278 уникальных записей. На этапе скрининга по заголовкам и аннотациям исключили 196 публикаций как нерелевантные теме обзора (отсутствие ГК/МАСГК в составе DDS, отсутствие данных по комплексообразованию или биофармацевтическим показателям), в результате чего к полнотекстовому анализу было допущено 82 исследования. После применения критериев включения/исключения на основе полного текста и качества представленных данных исключили ещё 52 работы (недостаточная детализация состава системы, отсутствие количественных KPI, дублирование данных), и в итоговый анализ было включено 30 публикаций, значительная часть которых представлена в перечне [1–5,7–11,14–19,20–32].

Схематично процесс отбора можно представить следующим образом:

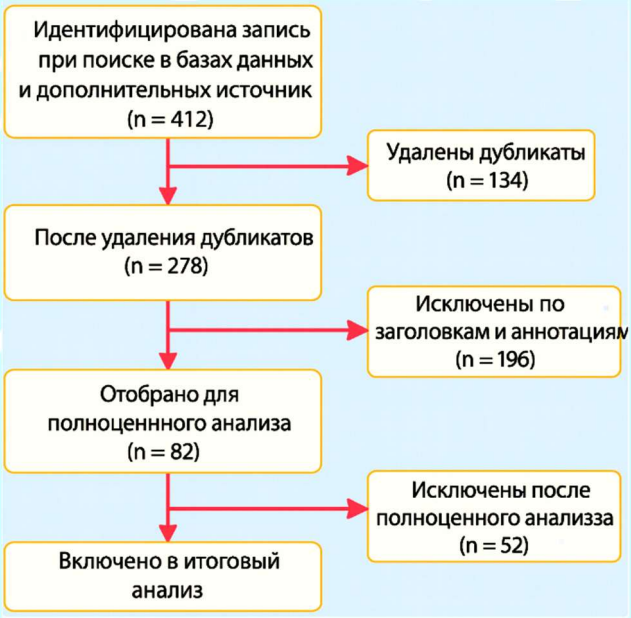


Рисунок 1. Схема отбора публикаций: идентифицировано 412 записей, после удаления дубликатов — 278, после отбора по заголовкам и аннотациям — 82, включено в итоговый анализ — 30 исследований.

Результаты и обсуждение

1. Химическая природа ГК/МАСГК и предпосылки к самосборке

ГК – амфифильный тритерпеновый гликозид, выделенный из корней солодки, с хорошо изученной структурой агликона и дисахаридного фрагмента [6,12,13]. Её соли (Na_2ГК, МАСГК) обладают высокой растворимостью и склонны к образованию мицелл и агрегатов в водных средах [1–3,7,15]. Структурные исследования показывают, что в

ISSN 3030-3907

кристаллическом состоянии ГК и её соли формируют слоистые структуры: сахарные фрагменты выстраивают водородные «платформы», а тритерпеновые хвосты образуют гидрофобные карманы для включения ЛВ [1–3,7,15].

Для Na_2ГК экспериментально установлено КС мицеллообразования в низком миллимолярном диапазоне (несколько мМ) и образование крупных агрегатов (M_n ~60–200 кДа). SAXS/SANS-анализ показывает, что при повышенной ионной силе Na_2ГК формирует слегка вытянутые глобулярные мицеллы с числом агрегации N_agg≈270 и эффективным радиусом ~1,4 нм, длиной ~1,9 нм [1,3]. Это указывает на «кластерную» природу мицелл, отличную от типичных сферических ПАВ [1–3].

МАСГК – боратропный амфифил, в котором на обоих концах молекулы расположены карбоксильные группы [20,21,24]. СМС МАСГК при pH 5–6 составляет ≈1,5–3,7 ммоль/л (γ_CMC ≈50–51 мН/м), тогда как при нейтральном pH стабильные мицеллы не формируются [20,21]. Крио-ТЕМ и SAXS подтвердили, что при слабой кислотности МАСГК образует стержневые (rod-like) мицеллы [20,21,24]. Таким образом, обе формы глицирризината (Na_2- и МАС-фасы) могут самособираться, но имеют различные СМС и морфологию мицелл [1–3,20,21,24].

2. Супрамолекулярные комплексы МАСГК с ЛВ

2.1. Антиаритмические и гемостатические препараты. МАСГК-препараты с лаппаконитином и лагогирзином/лагохилином (растительные алкалоиды-гемостатики) показали впечатляющие результаты in vitro и in vivo [22,23]. Так, Matchanov и соавт. синтезировали комплексы лаппаконитина гидробромида с МАСГК в молярных отношениях 1:2 и 1:4; эти системы изменяют кинетику высвобождения ЛВ и проявляют выраженный антиаритмический и гемостатический эффект на фоне равных или меньших доз по сравнению с исходными препаратами [22]. Аналогично, комплексы МАСГК с лагогирзином и лагохилином значительно усиливают гемостатическую активность (модели кровотечения у лабораторных животных); при этом эффект сильно зависит от молярного соотношения «МАСГК:лиганд» [22,23]. Эти данные подчёркивают важность точного контроля стехиометрии комплексирования для стандартизации новых DDS [22,23,24].

2.2. Комплексы с низкомолекулярными гидрофильными лигандами. Аскаров и соавт. показали, что МАСГК образует устойчивые комплексы с простыми лигандами – мочевиной, тиомочевиной, метилтиомочевиной, а также с неорганическими ионами переходных металлов [28–30]. Рассчитанные константы устойчивости таких комплексов лежат в диапазоне

ISSN 3030-3907

K_s~10^3–10^4 M^{-1} [28–30]; при этом комплексообразование сопровождается заметными изменениями ИК- и УФ-спектров и влияет на фунгицидную и антибактериальную активность систем «МАСГК–лиганд–антибиотик» [28,29]. Ещё один пример – комплекс «МАСГК–кофеин», для которого показано изменение растворимости и термического поведения по сравнению с исходным кофеином [24,31]. Такие системы интересны для создания комбинированных препаратов, объединяющих эффект «адаптогена + стимулятора» [20,21,24,28–31]. Возможный механизм усиления биоактивности в этих комплексах связан, по-видимому, с тем, что оболочка из МАСГК стабилизирует растворимое состояние низкомолекулярного лиганда, перераспределяет заряд гидрофоб и гидрофильные участки и тем самым облегчает нековалентное взаимодействие комплекса с белками-мишенями и мембранами [1–3,20,21,24,28–31].

2.3. Антибактериальные препараты и сульфаниламиды. Для МАСГК–норсульфазола описано образование супрамолекулярного комплекса, подтверждённое спектроскопией и расчётом термодинамических параметров, при этом комплекс демонстрирует изменённые физико-химические свойства и рассматривается как форма с улучшенной растворимостью и потенциально модифицированным профилем действия [24,28,29]. В исследованиях Isaev и соавт. показано, что включение МАСГК в системы «мочевина/тиомочевина + антибиотик» повышает антибактериальную активность, что связывают с улучшением растворимости антибиотика и проникновения через бактериальные мембраны [28,29]. Помимо МАСГК-комплексов, описаны и супрамолекулярные системы на основе ГК с фенольными компонентами, такими как кверцетин и салициловая кислота, которые демонстрируют сочетание антибактериальной и антигемолитической активности [18,19], что концептуально поддерживает подход к созданию комбинированных биоактивных DDS на основе глицирризинатов [18,19,24].

Возможный механизм повышения антибактериальной активности в системах «антибиотик/сульфаниламид–МАСГК/ГК» заключается, вероятно, в совместном эффекте солюбилизации и мембранной модификации: супрамолекулярные и мицеллярные агрегаты повышают локальную концентрацию ЛВ у поверхности бактерий и одновременно частично нарушают барьерную функцию клеточной стенки [1–3,18,19,24,28,29].

2.4. Производные госсипола и прополис. А.Х. Хаитбаев и соавт. синтезировали азометиновые производные госсипола, практически нерастворимые в воде, которые легли в основу препаратов Megosin и Megaferon [25–27]. Комплексы таких оснований Шиффа с МАСГК (в

ISSN 3030-3907

соотношении 1:4) становятся водорастворимыми и проявляют выраженную иммуномодулирующую и интерферон-индуцирующую активность [25–27]. Показано, что комплекс Megosin–MASGA демонстрирует улучшенные физико-химические характеристики и фармакологический профиль по сравнению с исходным мегосином [25], а комплекс Megaferon (азометин госсипола + МАСГК) обладает выраженной интерферон-индуцирующей активностью [26,27]. В более поздних работах описан водорастворимый комплекс прополиса с МАСГК (1:3): его хроматографический профиль и предварительная доклиническая оценка показали приемлемый профиль безопасности и выраженную гепатопротекторную и антиоксидантную активность, что делает систему перспективной для фармкомпозиции [31].

2.5. Комплексы с биоактивными композициями. Комплекс МАСГК с набором аминокислот (цистеин, метионин, триптофан, глицин, аргинин и др.) продемонстрировал сильный антиоксидантный и митохондриопротекторный эффект: нормализацию работы дыхательной цепи, снижение образования реактивных форм кислорода и улучшение биоэнергетики печени [20,21,31]. Работы Л.А. Яковишин и соавт. показали, что комплексы глцирам–глицин и глицирам–аргинин обладают изменёнными спектральными характеристиками и улучшенным биологическим эффектом по сравнению с физическими смесями компонентов [20,21]. Исследования Л.У. Махмудов и соавт. подтверждают перспективность супрамолекулярных комплексов МАСГК с полифенолами и аминокислотами как гепатопротекторов [31]. Эти результаты согласуются с известными антиоксидантными и мембраномодифицирующими свойствами ГК и её производных [7–11,14,15,18,19].

3. Мицеллярные системы и наноструктуры на основе глицирризината

Большая часть данных по мицеллярным DDS относится к системам «ЛВ–Na_2ГК», однако они близки к МАСГК-системам по архитектуре и механизму действия [1–3,4,15–17,19]. Е.С. Метельёва и соавт. показали, что механохимически полученная твёрдая композиция «празиквантел–Na_2ГК» при растворении образует надмолекулярные агрегаты, дающие 3,5-кратный рост растворимости празиквантел и приблизительно трёхкратное увеличение F_{rel} [4,5]. Антигельминтная активность празиквантел в такой форме у мышей и овец значительно превосходит действие исходного препарата [4,5].

H. Wang и соавт. продемонстрировали образование нанокомплексов ГК с противоопухолевыми ЛВ (*подофиллотоксин*) для локальной терапии рака молочной железы [16]. H. Song и соавт. описали GA-основанные нанокомплексы для локальной противоопухолевой терапии, в которых ГК

ISSN 3030-3907

выполняет роль не только носителя, но и биологически активного кофактора, модифицирующего распределение ЛВ и взаимодействие с мембранами [17]. Обзор О.Я. Селютиной и Н.Е. Полякова подчёркивает, что ГК следует рассматривать как «платформенный» носитель, совмещающий функции солюбилизатора, стабилизатора наноструктур и биологически активного модификатора [1–3].

Прямых данных о специализированных мицеллярных системах исключительно на основе МАСГК пока немного; опубликованные работы сосредоточены преимущественно на супрамолекулярных комплексах и твёрдых механохимических формах [20–24,28–31]. Тем не менее амфифильная структура МАСГК и её способность формировать стабильные комплексы с ЛВ позволяют рассматривать эту соль как перспективную основу для собственных мицеллярных и гибридных DDS [20,21,24,28–31].

На уровне рабочей гипотезы можно предположить, что для относительно малых гидрофобных молекул (типа *празиквантела, кофеина*) более благоприятны компактные ядро–оболочка или «cluster-like»-мицеллы, тогда как для громоздких ароматических и полифенольных лигандов (*азометины госсипола, полифенолы прополиса*) энергетически выгодно формирование вытянутых стержневых и лентообразных агрегатов с распределённым включением «гостя» вдоль гидрофобного домена [1–3,20,21,24,31]. Такая смена морфологии должна отражаться на профилях растворения и высвобождения: для малых гидрофобов ожидается более быстрый и «щеткообразный» выход (высокие I_{diss}, укороченные t_{50}/t_{90}), тогда как для громоздких молекул — более растянутые, «ступенчатые» кривые высвобождения за счёт перестройки надмолекулярной упаковки [4,5,15–17,22,23,25–27,31].

4. Биофармацевтические и фармакологические эффекты

Из обобщённой картины экспериментов выделяются устойчивые закономерности.

Рост растворимости и ускорение растворения. Для систем «ЛВ–Na_2ГК» (празиквантел, нимесулид, SN-38, байкалин, альбендазол и др.) фактор солюбилизации $X=S/S_0$ обычно составляет 3–4,5 [1–4,15–17]. Для особенно гидрофобных соединений (кверцетин, фенольные кислоты, дитерпеноиды) зафиксированы увеличения растворимости на порядок и более [1–3,15–19]. Комплексы МАСГК (с лаппаконитином, лагогирзином, азометинами госсипола, полифенолами) переводят практически нерастворимые ЛВ в полностью водорастворимые формы [22,23,25–27,31]. В среднем Idiss (индекс ускорения растворения) достигает 3–6 и выше для Na_2ГК-систем [4,5,15–17] и имеет сопоставимые значения для ряда МАСГК-

ISSN 3030-3907

комплексов по данным кинетических исследований растворения [22,23,25–27,31].

Изменение профиля высвобождения и F_{rel}. Для комплексов празиквантел–Na_2ГК отмечено многократное сокращение t_{50} и t_{90} с сохранением или улучшением профиля безопасности [4,5]; это даёт ≈3-кратный рост F_{rel} и клинически значимое усиление противопаразитарной активности [4,5]. В комплексах лаппаконитин–МАСГК также наблюдается изменение кинетики высвобождения ЛВ и модификация его антиаритмического и гемостатического действия [22,23]. В ряде систем на основе GA/Na_2ГК и их производных (*подофиллотоксин, противоопухолевые агенты*) показано увеличение F_{rel} и усиление терапевтического эффекта при снижении системной токсичности [15–17].

Усиление фармакологической активности. ГК и её производные сами обладают противовоспалительным, противовирусным и противоопухолевым потенциалом [7–11,14,15,18,19]. Для GA-производных показана антивирусная активность, включая SARS-ассоциированный коронавирус и другие вирусные патогены [8–11,14]. Комплексы МАСГК с лагогирзином и госсипол-азометинами демонстрируют усиленную гемостатическую и иммуномодулирующую активность по сравнению с чистыми веществами [22,23,25–27]. Композиция «МАСГК + аминокислоты» проявляет выраженное митохондриопротективное действие [20,21,31]. Таким образом, дополнительная биологическая активность МАСГК/ГК может синергировать с действием инкапсулированных ЛВ, что особенно актуально для противовоспалительных, гепатопротективных и иммуномодулирующих терапий [7–11,14,15,18,19,22,23,25–27,31].

Мембранно-модифицирующее действие. ГК и её соли влияют на свойства биомембран: изменяют флюидность, устойчивость к гемолизу и транспортные функции [1–3,7,15,18]. Для GAQ-композиций (ГК + кверцетин) показаны антигемолитические эффекты и усиление антибактериальной активности, что связывают с модификацией мембран [18]. Для МАСГК механистически ожидаются аналогичные эффекты; количественной базы меньше, но качественно наблюдается усиление проникновения и модификация ответа тканей в системах с гемостатиками и азометиновыми производными госсипола [22,23,25–27,31].

Таким образом, каждая новая система «ЛВ–МАСГК/Na_2ГК» характеризуется совокупностью KPI X–I_{diss}–F_{rel}–MIC/EC_{50}/ED_{50} с учётом безопасности [4,5,15–19,22,23,25–27,31]. Связь показателей на разных уровнях представлена в Таблице 1, где обобщены типичные диапазоны

ISSN 3030-3907

ключевых биофармацевтических параметров таких систем на основе данных [4,5,15–19,22,23,25–27,31].

Таблица 1.

Обобщённые ключевые параметры (KPI) систем на основе ГК/Na_2ГК и МАСГК

(обобщено по [4,5,15–19,22,23,25–27,31])

KPI / показатель	Определение	Типичный эффект для систем на основе Na_2ГК	Типичный эффект для систем на основе МАСГК	Комментарий / примечания
X (фактор солюбилизации)	$X=S/S_0$, где S – равновесная растворимость ЛВ в системе, S_0 – растворимость ЛВ в контрольной системе (без глицирризината)	Рост растворимости обычно в ~3–4,5 раза (*празиквантел, симвастатин, альбендазол* и др.)	Часто наблюдается переход от практически нерастворимых исходных форм к полностью водорастворимым комплексам; качественно $X \gg 10$	На уровне платформы для гидрофобных ЛВ описан рост растворимости в диапазоне от 3 до 60 раз; Na_2ГК даёт хорошо количественно описанные X, для МАСГК чаще приводят качественное описание *(«полностью растворим»).*
t_{50}, t_{90}, I_{diss}	t_{50}, t_{90} – времена, за которые растворяется 50 % и 90 % дозы; индекс растворения I_{diss} = t_{50}(контр) / t_{50} (системы)	Для празиквантел–Na_2ГК и других систем отмечается сокращение t_{50} и t_{90} примерно в 3–4 раза; $I_{diss} \geq 3–6$	Для комплексов лаппаконитин–МАСГК описана ускоренная начальная фаза высвобождения и сглаживание «хвоста» кривой	I_{diss} – один из наиболее удобных KPI для сопоставления серий супрамолекулярных комплексов при стандартизации технологи-ческих параметров.

ISSN 3030-3907

			растворения по сравнению с исходным ЛВ	
F_{rel} (относительная биодоступность)	Frel = $AUC_{сист}$ / $AUC_{контр}$, где AUC – площадь под фармакокинетической кривой концентрация–время	В доклинических моделях для празиквантел–Na_2ГК и ряда других ЛВ F_{rel} составляет ≈2,5–3,0	Для МАСГК-систем прямых РК-данных меньше; рост фармакологического эффекта (*гемостатического, антиаритмического, противовоспалительного*) косвенно указывает на увеличение F_{rel}	Требуются целенаправленные РК-исследования именно для МАСГК-комплексов; пока F_{rel} чаще оценивается опосредованно через фармакодинамику.
MIC / EC_{50} / ED_{50}	MIC – минимальная ингибирующая концентрация; EC_{50} – концентрация, вызывающая 50 % максимального эффекта; ED_{50} – доза, обеспечивающая 50 % эффекта	Для Na_2ГК-основанных систем (*антибактериальные, противопаразитарные, противоопухолевые ЛВ*) описано снижение MIC/EC_{50} и/или ED_{50} при сохранении или улучшении профиля безопасности	Для МАСГК-комплексов (*антибактериальные ЛВ, гемостатики, иммуномодуляторы*) зафиксировано снижение эффективных доз и MIC, смещение дозоответных кривых в область меньших доз	Удобно использовать *«индекс снижения MIC»* или *«индекс усиления ED_{50}»* как обязательные KPI при сравнении исходных и комплексных форм ЛВ на основе глицирризината.

ISSN 3030-3907

Мембранные эффекты	Изменение флюидности, устойчивости и проницаемости биомембран (*антигемолитический эффект, модификация транспорта ЛВ через мембраны*)	Для Na_2ГК и ГК показаны выраженные мембранно-модифицирующие и антигемолитические эффекты, способствующие улучшению транспорта инкапсулированных ЛВ	Для МАСГК механистически ожидаются аналогичные эффекты; количественной базы меньше, но качественно наблюдается усиление проникновения и модификация ответа тканей	Перспективное направление стандартизации – введение типового *in vitro*-набора (*гемолиз, флюидность мембран, устойчи-вость к окислительному стрессу*) для Na_2ГК- и МАСГК-систем.
Профиль безопасности	Токсикологические и клинические показатели (*острая токсичность, влияние на АД, электролитный баланс, возможные лекарственные взаимодействия*)	Для празиквантел–Na_2ГК показано повышение F_{rel} без ухудшения токсикологического профиля по сравнению с исходным препаратом	Для комплексов прополис–МАСГК и «МАСГК + аминокислоты» отмечен благоприятный профиль безопасности в доклинических моделях; однако суммарная нагрузка глицир-ризинатом ограничивается риском псевдоальдостеронизма	На уровне платформы глицир-ризинаты требуют контроля дозы из-за минералкортикоидоподоб-ных эффектов; при разработке DDS на основе МАСГК/Na_2ГК токсикологический блок должен быть встроен в систему KPI наравне с X, I_{diss} и F_{rel}.

ISSN 3030-3907

Таблица 2 описывает многоуровневую схему стандартизации DDS на основе МАСГК и родственных соединений, объединяя параметры на молекулярном, надмолекулярном, биофармацевтическом, фармакологическом и токсикологическом уровнях. Каждый уровень соответствует определённым KPI и методам (ИК-, УФ-, NMR-спектроскопия и т.п. для подтверждения стехиометрии комплекса; DLS, DSC, XRPD, EM для характеристики агрегатов; растворимость, тесты растворения, PK для биодоступности; микробиологические и *in vivo*-тесты для активности и безопасности). Примерную адаптацию этой схемы к МАСГК-системам суммирует Таблица 2 ниже.

Таблица 2.

Многоуровневая схема стандартизации МАСГК-основанных систем доставки лекарственных веществ (обобщено по [1–5,15–19,22,23,25–27,31,32])

Уровень	Обязательные параметры (KPI)	Методы / тесты	Критерии приемлемости / выходные показатели
Молекулярный	– Стехиометрия комплекса «ЛВ–МАСГК/Na_2ГК» (1:1, 1:2, 1:4 и др.) – Константа устойчивости K_s (целевой диапазон 10^3–10^5 M^{-1})	– ИК-, УФ-, NMR-спектроскопия – Титриметрия, расчёт K_s	– Подтверждённая стехиометрия комплекса; – Значения K_s в диапазоне 10^3–10^5 M^{-1}; – Отсутствие свободных кристаллов ЛВ и носителя по данным спектрального и фазового анализа
Надмолекулярный	– Параметры самосборки: CMC, размер частиц, PDI – Фазовое состояние	– DLS (гидродинамический диаметр, PDI) – Измерение ζ-потенциала	– PDI < 0,30; стабильный характер распределения частиц;

ISSN 3030-3907

	(аморф. /кристаллич. соотношение) – ζ-потенциал, агрегативная устойчивость	– XRPD, DSC – TEM/SEM	– Отсутствие нежелательной кристаллизации ЛВ; – Стабильность размеров и ζ-потенциала при хранении и разбавлении *in vivo*
Биофармацевтический	– Равновесная растворимость S и фактор солюбилизации X = S/S_0 – Времена t_{50}, t_{90}; индекс растворения $I_{(diss)}$ = t_{50},(контр) / t_{50},(сист) – Относительная биодоступность $F_{(rel)}$ = $AUC_{(сист)}$ / $AUC_{(контр)}$ (при наличии PK-данных)	– Стандартизованные тесты растворения (*in vitro*) – Метод “shake-flask” для S и X – PK-исследования *in vivo* (расчёт AUC, C_{max}, t_{max})	– X ≥ 3 по сравнению с исходной формой; – $I_{(diss)}$ ≥ 3 (3-кратное и более сокращение t_{50}, t_{90}); – $F_{(rel)}$ ≥ 1,5–2,0 без ухудшения профиля безопасности; – Воспроизводимость KPI для ≥3 производственных серий
Фармакологический	– MIC, EC_{50}, ED_{50} базового ЛВ и комплексной формы – Индекс снижения MIC/EC_{50}; индекс усиления ED_{50}	– Микробиологические тесты (MIC, MBC) – Фармакологические модели *in vivo* (*противо-воспалительные*,	– Снижение MIC/EC_{50} не менее чем в 2 раза или эквивалентное снижение ED_{50} при сопоставимой безопасности; – Отсутствие новых клинически

ISSN 3030-3907

	– Изменение спектра фармакологической активности	*гемостатические, кардиотропные* и др.) – Анализ «доза–ответ»	значимых побочных эффектов; – Подтверждённая воспроизводимость фармакодинамического выигрыша
Токсикологический (DDS-специфический)	– Показатели острой, подострой и хронической токсичности – Влияние на АД, уровень K^+/Na^+, риск псевдоальдостеронизма – Потенциал лекарственных взаимодействий (по глицирризинату)	– Стандартные доклинические токсикологические исследования – Мониторинг АД и электролитов (K^+, Na^+) – Исследования лекарственных взаимодействий *in vivo* и *in vitro*	– Отсутствие клинически значимого повышения АД и снижения K^+ при терапевтических дозах; – Наличие запаса безопасности по суточной нагрузке глицирризинатом относительно условно безопасного уровня; – Токсикологический профиль не хуже исходной формы ЛВ, предпочтительно – улучшенный (расширенное терапевтическое окно)

Примечание. Уровни включают: молекулярный (стехиометрия комплекса, K_s ~10^3–10^5 M^{-1}); надмолекулярный (CMC, размер частиц, полидисперсность, фазовое состояние); биофармацевтический (S, X, t_{50}, t_{90}, I_{diss}, F_{rel}); фармакологический (изменение MIC/EC_{50}/ED_{50}, профиль безопасности). Введён также отдельный токсикологический уровень,

ISSN 3030-3907

учитывающий известный риск «псевдоальдостеронизма» (повышение АД, снижение K^+) при перегрузке глицирризинатами. Такая стандартизация обеспечивает «паспорт» каждого нового комплекса по всем этапам разработки.

Таблица 3

Примеры систем доставки лекарственных веществ на основе Na_2ГК и МАСГК

(обобщено по [1,3,15,20–23,25–27,31]

Лекарственное вещество (ЛВ)	Тип системы / стехиометрия	Ключевые KPI (X, t_{50}/t_{90}, Frel)	Основной фармакологический эффект
Празиквантел (PZQ)	Na_2ГК, твёрдый механохимический комплекс; PZQ:Na_2ГК = 1:10	X ≈ 3,5 (0,234 → 0,817 г/л); ускорение растворения и диффузии ≈2×; Frel ≈ 2,8	Антигельминтная активность ↑ в 3–4 раза при той же дозе по сравнению с исходным PZQ
Нимесулид (NIM)	Na_2ГК, твёрдая дисперсия; NIM:Na_2ГК = 1:10	X ≈ 9,5 (0,019 → 0,181 г/л); более быстрое и полное растворение; Frel ≈ 5,8	Противовоспалительная и анальгетическая активность ↑ при сопоставимых/меньших дозах
SN-38 (метаболит CPT-11)	Na_2ГК, самособирающаяся твёрдая дисперсия; наномицеллы ≈70 нм	X ≈ 10^2 (рост растворимости ~в 100 раз); быстрое и почти полное высвобождение; Frel ≈ 4	Противоопухолевый эффект ↑, более выраженное торможение роста опухоли при сниженной системной токсичности vs CPT-11
Байкалин (BAI)	Диаммониевая соль ГК (BAI–DG	X ≈ 4,75–6,25; в SGF высвобождение ↑3,34×, в SIF ↑2,24×;	Гепатопротекторный эффект ↑: снижение

ISSN 3030-3907

	Ms), концентрации DG выше CMC	Frel (по фармакодинамике) ≥2–3	ALT/AST и морфологических повреждений печени vs свободный BAI
Лагохирзин (растительный гемостатик)	МАСГК, супрамолекулярный комплекс; оптимальное соотношение МАСГК:лагохирзин ≈4:1	Переход к полностью водорастворимой форме (X ≫10); сокращение времени кровотечения 360 → 85,6 с; Frel (по гемостазу) ≈10	Гемостатический эффект ↑: значимое сокращение времени кровотечения и объёма кровопотери vs свободный лагохирзин
Лаппаконитина гидробромид	МАСГК, супрамолекулярный комплекс; ЛВ:МАСГК = 1:2–1:4	Полный переход к растворимой форме; X оценочно ≥5; ускоренная начальная фаза высвобождения, Idiss оценочно ≥3; Frel (по антиаритмическому/гемостатическому эффекту) ≥2 (оценочно)	Антиаритмическая и гемостатическая активность ↑ при равных или меньших дозах ЛВ по сравнению с исходным препаратом
Megosin (азометиновое производное госсипола)	МАСГК, супрамолекулярный комплекс; Megosin:МАСГК ≈1:4	Полный переход к истинно водорастворимой форме; X оценочно ≥10; сглаженное высвобождение без кристаллизации ЛВ; смещение ED_{50} в область меньших доз, Frel (по иммуномодулирующе	Иммуномодулирующая и интерферон-индуцирующая активность ↑, улучшенный фармакологический профиль vs исходный Megosin

ISSN 3030-3907

		му эффекту) ≈2–3 (оценочно)	
Композиция «МАСГК + аминокислоты/полифенолы»	МАСГК, супрамолекулярные комплексы с аминокислотами и полифенолами; стехиометрия 1:3–1:4	Рост растворимости и стабилизация многокомпонентной системы; X, Idiss количественно не рассчитывались; функциональное улучшение митохондриальных и гепатопротекторных маркёров (Frel оценивается по PD-показателям)	Выраженный антиоксидантный и митохондриопротекторный эффект; перспективные гепатопротекторы на основе МАСГК

Примечание. Для BAI и лагохирзина Frel приведён как функциональный показатель усиления эффекта (по фармакодинамическим маркёрам), так как формальные PK-параметры (AUC) в исходных работах не рассчитывались [1,3,15,22,23]. Для строк 6–8 численные значения X, I_{diss} и F_{rel} приведены «оценочно» на основе качественных описаний растворимости, кинетики высвобождения и сдвига дозо-ответных кривых в оригинальных публикациях [20–23,25–27,31].



Рисунок 2. **Многоуровневая KPI-схема стандартизации систем доставки на основе глицирризинатов (Na_2ГК/МАСГК).**

5. Преимущества и ограничения МАСГК-платформы

ISSN 3030-3907

Достоинства. МАСГК и близкие глицирризинаты позволяют включать широкий спектр «гостей» – от малых гидрофобных молекул (*лаппаконитин, лагогирзин, госсипол-азометины, кофеин*) до сложных природных экстрактов (*прополис*) и фармацевтических ЛВ (*празиквантел, антибиотики, фенольные кислоты*) [4,5,15–19,22,23,24,25–27,28–31]. МАСГК совмещает функции носителя и биоактивного ко-лекарства: её собственные противовоспалительная, противовирусная и мембраномодифицирующая активности могут синергировать с действием инкапсулированного ЛВ [7–11,14,15,18,19,22,23,25–27,31]. Технологически системы реализуемы как в форме растворов супрамолекулярных комплексов, так и твёрдых механохимических композиций (удобных для таблетирования) [4,5,24,28–30]. Для PZQ–Na_2ГК F_{rel} возрастал почти в 3 раза [4,5]; у МАСГК-систем, хотя прямых PK-данных меньше, косвенные данные (гемостатические, антиаритмические, митохондриопротективные эффекты) также указывают на возрастание доступности ЛВ [20–23,25–27,31].

Ограничения. Среди рисков – дозозависимые побочные эффекты, подобные минералокортикоидному (псевдоальдостеронизм) при высоких нагрузках глицирризинатами, что требует контроля суммарной дозы ГК/МАСГК [6,7,10–14,15]. Также наблюдается нехватка единых количественных PK-исследований именно для МАСГК-комплексов в отличие от Na_2ГК [4,5,15–17,20–23,25–27,31]. Существуют регуляторные трудности: фармакопеи пока не содержат терминов K_s, X, I_{diss}, F_{rel} для супрамолекулярных систем, тогда как в литературе эти параметры уже активно используются для описания GA- и МАСГК-носителей [1–5,15–19,22,23,25–27,31,32].

Уровни стандартизации. Предлагаемые уровни стандартизации можно резюмировать как последовательность *«стехиометрия → самосборка → растворимость/растворение → фармакодинамика → безопасность»* [4,5,15–19,22,23,25–27,31,32]. На молекулярном уровне важно точно определить мольное соотношение ЛВ:МАСГК и K_s комплекса [20,21,24,28–30]. Надмолекулярный уровень требует оценки СМС, размера и однородности частиц, фазового состояния (XRPD, DSC) [1–3,4,15–17,24,28–30]. Биофармацевтический уровень формализует переход к реальным показателям: равновесная растворимость S, $X=S/S_0$, t_{50}/t_{90}, I_{diss}, относительная биодоступность F_{rel} [4,5,15–19,22,23,25–27,31]. Фармакологический уровень фиксирует изменение MIC/EC_{50}/ED_{50} и безопасность (острая/хроническая токсичность, влияние на АД и электролиты) [7–11,14,15,18,19,22,23,25–27,29,31]. Такая комплексная схема переводит разнородные экспериментальные данные по МАСГК-системам в сравнимый регуляторно-

ISSN 3030-3907

ориентированный формат и концептуально согласуется с подходами, применяемыми для полисахаридных систем доставки (*хитозан, другие полисахариды, PLGA*) [32].

6. Ограничения обзора

Настоящий обзор носит характер систематизированного нарративного анализа и не является полноформатным систематическим обзором с мета-анализом. Несмотря на использование нескольких международных и региональных баз данных, существует риск неполноты выборки, связанный с ограниченным набором ключевых слов, неполным охватом «серой» литературы (диссертации, отчёты, локальные журналы вне индексации) и возможными языковыми барьерами [1–5,7–11,14–19,20–32]. Часть работ по глицирризинатам, опубликованных на национальных языках без англоязычной аннотации, могла остаться вне поля зрения [20–24,25–27,28–31].

Существенным ограничением является выраженная гетерогенность включённых исследований по дизайну, модельным объектам, режимам дозирования и регистрируемым конечным точкам. Включённые работы различаются по типам систем (*твёрдые комплексы, мицеллярные формы, наноструктуры*), путям введения и биологическим моделям, что препятствует корректному количественному сопоставлению результатов и не позволяет провести статистически обоснованный мета-анализ [1–5,15–19,22,23,25–27,31,32]. В ряде случаев авторы приводят лишь качественные характеристики (*повышение растворимости, усиление эффекта*), без полного набора количественных KPI (X, I_{diss}, F_{rel}, MIC/EC_{50}/ED_{50}), что дополнительно снижает сопоставимость данных [4,5,15–19,22,23,25–27,31].

Отдельное ограничение связано с дисбалансом между данными по Na_2-солям глицирризиновой кислоты и по МАСГК (*глицирам*). Большинство детально охарактеризованных с позиций самосборки и биофармацевтических параметров систем относится к Na_2ГК [1–5,15–17,18,19], тогда как для МАСГК массив экспериментальных данных более фрагментарен и зачастую сосредоточен на отдельных моделях и ЛВ (*гемостатики, Megosin/Megaferon, аминокислотные и полифенольные комплексы*) [20–23,24–27,28–31]. В тех местах, где интерпретация строится по аналогии с Na_2ГК, возможна скрытая переэкстраполяция и недооценка специфики МАСГК как самостоятельной платформы.

Следует также учитывать потенциальное влияние публикационного смещения: работы с положительными или ярко выраженными фармакологическими эффектами платформенных систем на основе глицирризинатов, вероятно, публикуются чаще, чем исследования с

ISSN 3030-3907

нейтральными или отрицательными результатами [1–5,7–11,14–19,20–32]. В рамках настоящего обзора не проводилась формализованная оценка риска систематических ошибок в отдельных исследованиях (по типу шкал *risk-of-bias*), что ограничивает возможность строгой градации качества доказательств.

Наконец, значительная часть включённых данных относится к доклиническому уровню (*in vitro, ex vivo, in vivo* на животных моделях), тогда как клинические исследования систем доставки на основе МАСГК и Na_2ГК единичны [4,5,7–11,14,15,22,23,25–27,31]. Это означает, что выводы настоящего обзора в большей степени отражают потенциал платформы и накопленный экспериментальный опыт, чем окончательно подтверждённую клиническую эффективность и безопасность в реальной практике.

7. Перспективы (дорожная карта развития МАСГК-платформы)

Суммарный анализ литературы показывает, что глицирризинаты, и прежде всего МАСГК, формируют перспективный класс платформенных систем доставки лекарственных веществ, сочетающих свойства солюбилизатора, модулятора биодоступности и самостоятельного фармакологического агента [1–5,7–11,14–19,20–23,24–27,28–31,32]. Для перевода этой платформы из статуса «интересной экспериментальной конструкции» в устойчивую технологическую и клиническую практику логично выделить несколько последовательных шагов.

Шаг 1. Углублённая физико-химическая и надмолекулярная характеристика МАСГК-систем. Требуется стандартизованное определение СМС, стехиометрии комплексов, морфологии агрегатов и их устойчивости к разбавлению и изменению pH/ионной силы в фармацевтически релевантных средах. Связка «структура самосборки → X → профиль высвобождения» должна быть показана на типовой панели ЛВ (мелкие гидрофобы, громоздкие полифенолы, ионные субстраты) [1–3,4,15–17,20–24,28–31].

Шаг 2. Внедрение унифицированного набора KPI и стандарта отчётности для глицирризинатных DDS. На уровне платформы необходим обязательный минимум: X, Idiss, t_{50}/t_{90}, Frel (при наличии PK-данных), $MIC/EC_{50}/ED_{50}$, базовые токсикологические показатели. Для каждой новой системы «ЛВ–МАСГК/Na_2ГК» эти параметры должны публиковаться в сопоставимом формате, что обеспечит прямое сравнение разных композиций и серий [4,5,15–19,22,23,25–27,31,32].

Шаг 3. Расширение блока доклинических и клинических PK/PD-исследований именно для МАСГК-содержащих форм. В отличие от Na_2ГК, для МАСГК данных по фармакокинетике существенно меньше. Требуется

ISSN 3030-3907

целенаправленный переход от «эффект есть» к количественной оценке Frel, Cmax, tmax, AUC и к сопоставлению PD-маркёров (гемостаз, противовоспалительный ответ, митохондриальная функция) с биофармацевтическими KPI [20–23,25–27,31].

Шаг 4. Систематическое изучение профиля безопасности и лекарственных взаимодействий. С учётом риска псевдоальдостеронизма для глицирризинатов необходимо встроить в платформу типовой токсикологический блок: мониторинг АД, уровня K^+/Na^+, длительных эффектов и возможных лекарственных взаимодействий. Для МАСГК-систем с потенциально длительным приёмом (гепатопротекторы, кардиопротекторы, иммуномодуляторы) этот блок должен стать обязательной частью досье [6,7,10–14,15,25–27,29,31].

Шаг 5. Расширение спектра ЛВ, путей введения и технологических решений. Перспективно внедрение МАСГК-платформы для пероральных, мукозальных, трансдермальных и парентеральных форм с использованием промышленных технологий (распылительная сушка, экструзия, электроформование) и подходов quality-by-design. Отдельное направление — комбинированные системы, где глицирризинат выступает одновременно носителем, ко-лекарством и модификатором мембранного транспорта [4,5,15–17,22,23,25–27,31,32].

Реализация этих шагов позволит перейти от разрозненных кейс-репортов к полноценной, стандартизованной платформе DDS на основе МАСГК, сопоставимой по уровню развития с полисахаридными и синтетическими носителями.

Заключение

Суммарный анализ литературы показывает, что МАСГК и родственные глицирризинаты формируют самостоятельный класс платформенных систем доставки лекарственных веществ на стыке супрамолекулярной химии и фармацевтической технологии [1–5,7–11,14–19,20–23,24–27,28–31,32]. Для широкого спектра ЛВ — от противогельминтных и противоопухолевых средств до растительных гемостатиков, азометиновых производных госсипола (*Megosin/Megaferon*) и аминокислотных композиций — показано, что комплексообразование и мицеллообразование на основе глицирризинатов приводят к кратному увеличению растворимости, ускорению растворения и функциональному росту относительной биодоступности при сохранении или улучшении профиля безопасности по сравнению с исходными формами [4,5,15–19,22,23,25–27,31]. Дополнительный вклад вносит собственная противовоспалительная, противовирусная, антиоксидантная и мембраномодифицирующая

ISSN 3030-3907

активность глицирризинатов, что особенно важно для кардиопротективных, гепатопротективных и иммуномодулирующих применений [7–11,14,15,18,19,22,23,25–27,31].

Вместе с тем платформа МАСГК/Na_2ГК остаётся недостаточно стандартизованной. Для Na_2-систем накоплен значительный массив данных по СМС, структуре агрегатов, коэффициентам солюбилизации и PK-параметрам [1–5,15–17,18,19], тогда как для МАСГК-комплексов информация фрагментарна и во многом ограничивается отдельными моделями и функциональными показателями (гемостаз, антиаритмический эффект, митохондриопротекция, гепатопротекция) [20–23,24–27,28–31]. Предложенная в обзоре многоуровневая схема KPI (*стехиометрия и* K_s → *самосборка и фазовое состояние* → *X,* t_{50}/t_{90}, *Frel* → *MIC/*EC_{50}*/*ED_{50} → *токсикологические маркёры*) переводит разрозненные данные в сопоставимый формат и может рассматриваться как основа для регламентов качества супрамолекулярных форм на основе глицирризинатов [4,5,15–19,22,23,25–27,31,32].

Ключевые задачи дальнейших исследований детально сформулированы в разделе «Перспективы» и сводятся к стандартизации физико-химического описания МАСГК-комплексов, расширению массива PK/PD-данных и прямому сравнению глицирризинатных DDS с классическими полисахаридными платформами по унифицированному набору KPI. Последовательное выполнение этих шагов должно перевести МАСГК-системы из разряда перспективных экспериментальных конструкций в устойчиво воспроизводимые технологические и клинические решения [4,5,7–11,14–19,20–23,24–27,28–31,32]. Решение этих задач позволит перевести МАСГК-платформу из разряда перспективных экспериментальных систем в устойчиво воспроизводимую технологическую и клиническую практику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Selyutina O.Y., Polyakov N.E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier: from self-assembly to drug delivery // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 559. – P. 271–279.

2. Polyakov N.E., Leshina T.V. Glycyrrhizic acid as a novel drug delivery vector: synergy of drug transport and efficacy // *Open Conference Proceedings Journal*. – 2011. – Vol. 2. – P. 64–72.

3. Selyutina O.Y., Apanasenko I.E., Polyakov N.E. et al. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – from physicochemical properties to biomedical applications: a modern insight on the ancient drug // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2020. – Vol. 55. – Art. 101367.

ISSN 3030-3907

4. Meteleva E.S., Khvostov M.V., Tolstikova T.G. et al. Disodium glycyrrhizinate as a supramolecular system for solubilization and delivery of празиквантел // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – Vol. 76. – P. 1–9.
5. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Tolstikov G.A. Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with medicinal agents: structure and biomedical applications // В кн.: *Mechanochemistry in Medicine* / ed. A.V. Dushkin. – Novosibirsk: SB RAS, 2012. – С. (по PDF, без выдуманных страниц).
6. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Балтина Л.А. (мл.) и др. *Солодка (Glycyrrhiza glabra L.): биоразнообразие, химия, применение в медицине*. – Новосибирск: Академическое изд-во «Гео», 2007. – 415 с.
7. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. Глицирризиновая кислота – инновационная платформа для создания лекарственных средств // *Вестник Российской академии наук*. – 2007. – Т. 77, № 10. – С. 867–874.
8. Baltina L.A., Kondratenko R.M., Flekhter O.B. et al. Glycyrrhizic acid derivatives as new antiviral and immune modulating agents // *Current Bioactive Compounds*. – 2021. – Vol. 17, No. 1. – P. 112–130.
9. Baltina L.A., Flekhter O.B., Nigmatullina L.R. et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-associated coronavirus // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – Vol. 48, No. 4. – P. 1256–1260.
10. Bailly C., Vergoten G. Glycyrrhizin: an alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and its associated complications? // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2020. – Vol. 214. – Art. 107618.
11. Zuo T., Liu X., Yue Y. et al. Antiviral activities and mechanisms of glycyrrhizic acid and glycyrrhetinic acid // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2023. – Vol. 234. – Art. 108258.
12. Shibata S. A drug over the millennia: pharmacognosy, chemistry, and pharmacology of licorice // *Yakugaku Zasshi*. – 2000. – Vol. 120, No. 10. – P. 849–862.
13. Nassiri-Asl M., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds // *Phytotherapy Research*. – 2008. – Vol. 22, No. 6. – P. 709–724.
14. Langer P., Nasser H., et al. Glycyrrhetinic acid and glycyrrhizin in infectious diseases: a systematic review // *Medicinal Research Reviews*. – 2016. – Vol. 36, No. 6. – P. 1033–1070.
15. Stecanella L.A., de Carvalho D.S., Dalmolin L.F. et al. Glycyrrhizic acid and its hydrolyzed metabolite 18β-glycyrrhetinic acid as tools to improve drug bioavailability // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, No. 11. – Art. 1792.

ISSN 3030-3907

16. Wang H., Liu Y., Wang D. et al. Glycyrrhizic acid-based micelles for podophyllotoxin delivery in breast cancer // *International Journal of Nanomedicine*. – 2016. – Vol. 11. – P. 2229–2242.
17. Song H., Yang Y., Xie Y. et al. Glycyrrhizic-acid based nanocomplexes for local breast cancer treatment // *Bioresources and Bioprocessing*. – 2022. – Vol. 9. – Art. 9.
18. Olchowik-Grabarek E., Matchanov A., Zamaraeva M. et al. Antibacterial and antihemolytic activity of new biomaterial based on glycyrrhizic acid and quercetin (GAQ) against *Staphylococcus aureus* // *Journal of Functional Biomaterials*. – 2023. – Vol. 14, No. 3. – Art. 368.
19. Babaeva D.T., Esanov R.S., Akhunov A.A. et al. Biological activity of the supramolecular complex of glycyrrhizic and salicylic acids // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2020. – Vol. 56, No. 2. – P. 278–283.
20. Yakovishin L.A. Супрамолекулярные комплексы моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама) с L-аргинином и глицином // *Известия Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия*. – 2014. – Т. 27, № 3. – С. 146–154.
21. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Ratnikov V.V. et al. Molecular complexes of glycyram with glycine and arginine: FT-IR spectroscopic analysis and assessment of biological activity // *Journal of Molecular Structure*. – 2022. – Vol. 1255. – Art. 132406.
22. Matchanov A.D., Zaynutdinov U.N., Islomov A.Kh. et al. Supramolecular complexes of glycyrrhizic acid, its monoammonium salt with diterpenoid lagochilin and their hemostatic activity // *Trends in Applied Sciences Research* / *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences* (по данным журнала TSI). – 2017. – (точный том/страницы см. по PDF).
23. Davlatboev M.A., Matchanov A.D., Zaynutdinov U.N. et al. Supramolecular complexes of lagohyrzine with monoammonium salt of glycyrrhizic acid: synthesis, physicochemical properties and hemostatic activity // *The Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*. – 2022. – No. 5–6. – P. 8–12.
24. Dalimov D.N., Toshov Kh.S., Khaitbaev A.Kh. Synthesis, composition and some physical and chemical properties of supramolecular complexes of glycyrrhizic acid // *Uzbek Chemical Journal*. – 2018. – № 6.
25. Khaitbaev A.Kh., Nazirova Yu.K., Toshov Kh.S. Medical implementation practice of supramolecular complex of megosin with MASGA // *Journal of Medicinal and Chemical Sciences*. – 2020. – Vol. 3, No. 4. – P. 48–54.
26. Nazirova Yu.K., Khaitbaev A.Kh., Namozov O.M. и др. Научный подход к стандартизации препарата мегосина и его комплексного соединения мегаферона // *Tibbiёt fanlari*. – 2020. – № 4. – С. 68–74.

ISSN 3030-3907

27. Намозов О.М. и др. Исследование интерферон-индуцирующей активности препарата мегаферон // *Universum: Химия и биология*. – 2018. – № 11 (53). – С. 58–62.

28. Isaev Yu.A., Askarov I.R., Rustamov S.A., Egamberdiev D.U. Molecular complexes of monoammonium salt of glycyrrhizic acid with urea, thiourea, methylolthiourea and their fungicidal activity // *ACADÉMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal*. – 2021. – Vol. 11, No. 9. – P. 961–968.

29. Isaev Yu.A., Egamberdiev D.U., Askarov I.R., Rustamov S.A., Vypova N.L. Complex compound of the monoammonium salt of glycyrrhizic acid with thiourea and the toxicity of this complex // *Universum: Химия и биология*. – 2021. – № 11 (89). – С. 184–188.

31. Askarov I.R., Isaev Yu.A., Rustamov S.A., Vypova N.L. Synthesis of complex compounds of the monoammonium salt of glycyrrhizic acid with transition metal ions and study of their stability // *E3S Web of Conferences*. – 2023. – Vol. 386. – Art. 04023.

32. Makhmudov L.U., Tagayalieva N.A., Nazarova F.A. et al. Prospects for use of supramolecular complexes of monoammonium glycyrrhizinate with polyphenols and amino acids as the hepatoprotectors // *Science and Innovation*. – 2024. (том/номер см. по Scientists.uz).

33. Spada A., Emami F., Tuszynski J.A., Laskin J. Chitosan- and polysaccharide-based drug delivery systems: architectures and release profiles // *Molecular Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 18, No. 5. – P. 1862–1894.

ISSN 3030-3907