



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издается с 2013 года периодичностью 4 номера в год. За время пандемии коронавирусной инфекции и выхода из сложной общемировой проблемы, носящей глобальный характер, нашей команде удалось сохранить высокий уровень публикационной активности и отбора качественных материалов для включения в периодическое издание. Мы входим в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отражены в РИНЦ, а также уделяем большое внимание работе со странами, являющимися членами союзных с Российской Федерацией объединений: ЕАЭС, ШОС, БРИКС. Начиная с 2019 года выпускается англоязычная версия журнала для выхода в международное научное пространство. Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц для продуктивного взаимодействия и наполнения контента издания.

С уважением,

Главный редактор, профессор

А.А. Маркарян

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661

от 10 апреля 2013 года

© **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук в соответствии с письмом Минобрнауки от 01.12.2015 № 13-6518.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного согласия редакции

Адрес редакции: 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9. РООИ «Здоровье человека»

Корректор:

Дидевич Алексей Владимирович

Верстка:

Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22

8 (926) 917 61 71

E-mail: journal@humanhealth.ru

www.humanhealth.ru

Индекс в каталоге Агентства «Роспечать» (Издания органов научно-технической информации) по России: 57958

Издательство

РООИ «Здоровье человека»

E-mail: izdat@humanhealth.ru

Полиграфическое сопровождение:

типография

«Московский печатный двор»

Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,

www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.

Заказ №2602-2013

ISSN 2309-6039 №1 (39) 2023

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

Научно-практический журнал
Центральное рецензируемое издание
Выходит ежеквартально с августа 2013 года
A Quarterly Edition. Published since August 2013

Главный редактор



А.А. Маркарян,
д-р фарм. наук, профессор

Заместители главного редактора



И.В. Маев, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН



Е.И. Саканян,
д-р фарм. наук, профессор

Ответственный секретарь – К.А. Красильникова, канд. фарм. наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Арзамасцев Е.В., д.м.н., профессор (Москва)
Вольская Е.А., к.и.н. (Москва)
Глазкова Т.Ю., к.т.н., доцент (Москва)
Даргаева Т.Д., д.ф.н., профессор (Москва)
Дурнев А.Д., д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН (Москва)
Евдокимова О.В., д.ф.н. (Москва)
Ермолаева А.С., к.м.н. (????) (Москва)
Заборовский А.В., д.м.н. (Москва)

Косова И.В., д.ф.н., профессор (Москва)
Лоскутова Е.Е., д.ф.н., профессор (Москва)
Лякина М.Н., д.ф.н. (Москва)
Максимкина Е.А., д.ф.н., профессор (Москва)
Сайбель О.Л., д.ф.н. (Москва)
Солонина А.В., д.ф.н., профессор (Пермь)
Цындымеев А.Г., к.ф.н. (Москва)
Эйгель М.Я., к.э.н. (Москва)
Ягудина Р.И., д.ф.н., профессор (Москва)



СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ПОДХОДЫ К АТТЕСТАЦИИ СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА 4-((3-ОКСО- 3-ЭТОКСИПРОПАНОИЛ)АМИНО) БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ (ЭТМАБЕНА) 4

А.А. Адамова, П.А. Михайлова,
А.Б. Зеленцова, Ю.Э. Генералова

ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО 14

Е.Н. Курманова, Е.В. Ферубко,
Т.Д. Даргаева

ПОТЕНЦИРОВАННЫЕ ЦИТОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ L-КАРНИТИНА И МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД РЕГИОНА КМВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА 21

В.В. Козлова, Д.И. Поздняков,
В.Ф. Репс

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

ОЦЕНКИ ЭКОНОМИЧЕСКИХ ЗАТРАТ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ХИМИОТЕРАПИИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ТЕРАПИИ 30

Т.А. Бережнова, И.П. Мошуров,
Е.А. Лунева, В.А. Борисов,
Н.Ю. Кузьменко

АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ СЫРЬЕ КАШТАНА КОНСКОГО 37

И.А. Занина, А.Д. Дунилин,
А.С. Чистякова, Ф.Д. Евсиков

ОЦЕНКА ВЕЛИЧИНЫ РИСКОВ ПРИ ОТПУСКЕ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОДРОСТКОВОЙ ГРУППЕ НАСЕЛЕНИЯ 43

А.А. Синицына, М.Н. Денисова,
Т.М. Литвинова, И.Ю. Глазкова,
А.С. Белослудцев

ОБЗОР

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ПРОВОДНИКОВ В ИЗГОТОВЛЕНИИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ 51

А.И. Копылова, М.И. Попова,
Т.А. Кобелева, А.И. Сичко,
А.А. Емельянов

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS			
APPROACHES TO THE CERTIFICATION OF A REFERENCE STANDARD OF 4-((3-OXO-3-ETHOXYPROPANOYL) AMINO)BENZOIC ACID (ETMABEN)	4	ANALYSIS OF THE MARKET OF MEDICINES CONTAINING RAW HORSE CHESTNUT	37
Adamova A.A., Mikhailova P.A., Zelentsova A.B., Generalova Yu.E.		I.A. Zanina, A.D. Dunilin, A.S. Chistyakova, F.D. Evsikov	
PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY		RISK ASSESSMENT IN THE SALE OF OVER-THE-COUNTER DRUGS TO THE ADOLESCENT POPULATION	43
EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF BUPLEURUM AUREUM GRASS DRY EXTRACT	14	A.A. Sinitsyna, M.N. Denisova, T.M. Litvinova, I.Yu. Glazkova, A.S. Belosludtsev	
E.N. Kurmanova, E.V. Ferubko, T.D. Dargaeva		REVIEW	
POTENTIATED CYTOPROTECTIVE EFFECTS OF L-CARNITINE AND MINERAL WATERS OF THE CAUCASIAN MINERAL WATERS REGION UNDER EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME	21	USE OF MODERN TRANSDERMAL CONDUCTORS IN THE MANUFACTURE OF SOFT DOSAGE FORMS	51
V.V. Kozlova, D.I. Pozdnyakov, V.F. Repts		A.I. Kopylova, M.I. Popova, T.A. Kobeleva, A.I. Sichko, A.A. Emelyanov	
PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS			
ASSESSMENT OF THE ECONOMIC COSTS OF DRUGS FOR CHEMOTHERAPY OF SMALL CELL LUNG CANCER IN VARIOUS TREATMENT REGIMENS	30		
T.A. Berezhnova, I.P. Moshurov, E.A. Lunyova, V.A. Borisov, N.Y. Kuzmenko			

УДК 615.07+543.2

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.30.97.001>

ПОДХОДЫ К АТТЕСТАЦИИ СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА 4-((3-ОКСО-3-ЭТОКСИПРОПАНОИЛ)АМИНО)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ (ЭТМАБЕНА)

А.А. Адамова, студент 4-го курса ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), г. Санкт-Петербург, aleksandra.adamova@spcru.ru

П.А. Михайлова, студент 4-го курса ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), г. Санкт-Петербург, polina.mihajlova@spcru.ru

А.Б. Зеленцова, старший преподаватель кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), г. Санкт-Петербург, anna.zelentsova@pharminnotech.com

Ю.Э. Генералова, старший преподаватель кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), г. Санкт-Петербург, generalova.yuliya@pharminnotech.com

В статье представлен сравнительный анализ метода прямого количественного определения (титриметрии) и метода материального баланса. Последний метод является рекомендуемым методом при количественном определении стандартных образцов. Однако ввиду проведения большого количества процедур и операций метод материального баланса теоретически вносит гораздо большую погрешность, чем более простой и доступный метод прямого количественного определения. С целью их сравнения было проведено количественное определение испытуемого образца этмабена двумя способами. В качестве прямого количественного определения была выбрана алкалиметрия. Метод материального баланса включал определение содержания родственных примесей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), остаточных органических растворителей методом газовой хроматографии (ГХ) и влаги исследованием потери массы при высушивании. В результате

исследования была рассчитана неопределенность результатов анализа и выяснен вклад в неопределенность основных источников погрешности измерения. По методу прямого количественного определения содержание стандартного образца этмабена составило 99,0%, расширенная неопределенность результата – 1,8%, по методу материального баланса – 99,2%, расширенная неопределенность результата – 3,2%. В соответствии с этими результатами неопределенность в случае метода материального баланса больше, чем в титриметрическом анализе.

Ключевые слова: этмабен, стандартный образец, количественное определение, метод материального баланса, алкалиметрия

Разработка стандартных образцов является необходимым аспектом обеспечения качества и безопасности лекарственных средств. Количественное определение основного вещества

в стандартных образцах – одно из ключевых направлений в области их аттестации. Область применения, а также основные определения регламентируются Государственной фармакопеей XIV издания [1] и ГОСТ ISO Guide 30-2019 «Стандартные образцы. Некоторые термины и определения» [2].

Государственная фармакопея XIV издания рекомендует количественное определение стандартного образца с помощью метода материального баланса, но допускает использование других подходов. Метод материального баланса является одним из наиболее точных и современных методов аттестации, но имеет и некоторые недостатки. Так, его осуществление требует проведения ряда дополнительных, часто трудоемких и дорогостоящих, процедур анализа (количественное определение всех родственных примесей, остаточных органических растворителей, влажности). В сравнении с методом материального баланса методы прямого количественного определения являются более простыми и быстрыми, с сохранением таких важных характеристик анализа, как правильность и воспроизводимость. На этот случай ГОСТ ISO Guide 35-2015 «Стандартные образцы. Общие и статистические принципы сертификации (аттестации)» [3] предполагает измерение количества основного вещества в стандартном образце следующими методами анализа: масс-спектрометрия с изотопным разбавлением, кулонометрия, гравиметрия, титриметрия и определение понижения температуры замерзания.

Наибольший интерес представляет разработка процедур аттестации, в том числе спо-

собов количественного определения, новых стандартных образцов для фармацевтических субстанций, каким является 4-((3-оксо-3-этоксипропаноил)амино)бензойная кислота (этмабен), обладающая кардиотропным действием [4].

В этой связи **целью** настоящего исследования стало сравнение метода материального баланса с методом алкалометрического титрования в количественном определении стандартного образца субстанции 4-((3-оксо-3-этоксипропаноил)амино)бензойной кислоты (этмабена).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект анализа – образец 4-((3-оксо-3-этоксипропаноил)амино)бензойной кислоты (рис. 1).

Испытуемый раствор этмабена концентрацией 0,2 мг/мл для анализа методом ВЭЖХ готовили растворением точной навески вещества массой около 10 мг в 50 мл водно-спиртовой смеси.

Анализ родственных примесей методом ВЭЖХ осуществлялся на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS с УФ-детектором, снабженном колонкой Luna C18, 250×4,6 мм, 5 мкм. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила для ВЭЖХ (Ultra) Gradient HPLC или аналогичного качества с 0,1% фосфорной кислотой, в градиентном режиме от 20% до 45% ацетонитрила в течение 15 минут, скорость потока 1 мл/мин. Условия анализа: температура колонки 40°C, объем

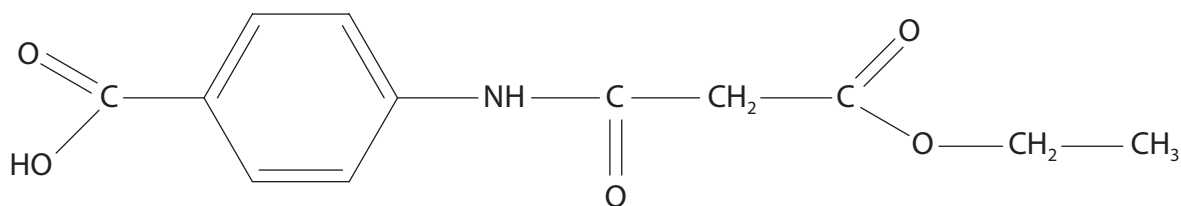
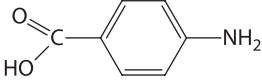
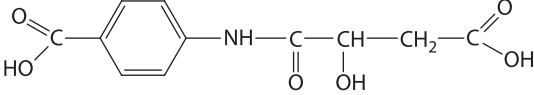
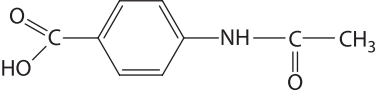
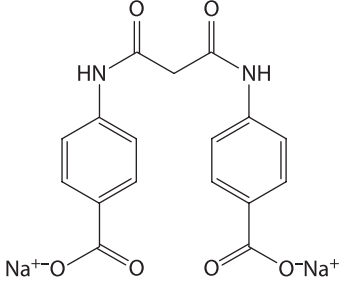


РИС. 1. Структурная формула 4-((3-оксо-3-этоксипропаноил)амино)бензойной кислоты (этмабена)

Таблица 1

РОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕСИ ЭТМАБЕНА И МЕТОДИКА ИХ ПРИГОТОВЛЕНИЯ

Название	Химическая формула	Приготовление
4-аминобензойная кислота (примесь А)		Около 10 мг (точная навеска) растворили в 100 мл воды с последующим разбавлением в 200 раз с применением пипетки Мора на 5 мл, градуированной пипетки 1 мл и мерных колб 100 мл и 10 мл.
4-(3-карбокси-3-оксипропионамидо)-бензойная кислота (примесь В)		Около 10 мг (точная навеска) растворили в 100 мл воды с последующим разбавлением в 500 раз с применением градуированных пипеток 2 мл и 1 мл и мерных колб 100 мл и 10 мл.
N-ацетил-4-аминобензойная кислота (примесь С)		Около 10 мг (точная навеска) растворили в 100 мл воды с последующим разбавлением в 500 раз с применением градуированных пипеток 2 мл и 1 мл и мерных колб 100 мл и 10 мл.
4,4'-(пропандиамидо) дибензойная кислота, малабен (примесь D)		Около 10 мг (точная навеска) растворили в 100 мл воды с последующим разбавлением в 40 раз с применением мерных колб 10 мл и 100 мл и пипетки Мора 5 мл.

пробы 20 мкл, УФ-детектирование проводили при длине волны 270 нм.

Ранее были установлены структуры [5] и синтезированы возможные родственные примеси в образце этмабена (табл. 1).

Определение остаточных органических растворителей проводили методом газовой хроматографии по ранее разработанной и валидированной методике на оборудовании Clarus (Perkin Elmer) с пламенно-ионизационным детектором. Для приготовления испытуемого раствора навеску этмабена 0,1002 г по-

местили во флакон для парофазного анализа и добавили 5,0 мл диметилсульфоксида. Приготовление стандартных растворов проводили следующим образом: навеску 1,3118 г стандартного образца этанола, 1,1818 г стандартного образца этилацетата поместили в мерные колбы 100 мл и довели объемы растворов диметилсульфоксидом до метки. Полученные стандартные растворы разбавили в 100 раз. Определение проводилось с использованием капиллярной колонки Rtx-1301 60 м, 0,32 мм, 1,8 мкм в условиях программирования темпе-

ратуры: 120°C в течение 4 минут с увеличением температуры до 180°C со скоростью 10°C/мин, затем 5 минут при конечной температуре, температура инжектора 120°C, температура детектора (ионизационно-пламенный) 220°C, скорость потока газа-носителя (азот) – 2 мл/мин.

Для о-ксилола была реализована альтернативная методика на газовом хроматографе «Хроматэк Кристалл 2000» с фотоионизационным детектором и кварцевой капиллярной колонкой длиной 30 м с неполярной (полиметилсилоксановой) стационарной жидкой фазой. Условия анализа: температура колонки 100°C, температура испарителя 150°C, температура детектора 200°C, расход воздуха – 200 мл/мин, температура термостата колонок – 40°C, поток газа-носителя (азота) – 35 мл/мин, деление потока – 1/10. Объекты хроматографирования: раствор этмабена в водноспиртовой смеси с концентрацией 0,2 мг/мл, стандартный раствор о-ксилола с концентрацией 100 мг/л.

Определение потери в массе при высушивании проводили согласно ОФС.1.2.1.0010.15 [1].

Расчет количественного содержания по принципу материального баланса (метода баланса масс) проводился с применением формулы [6]:

$$w, \% = 100\% - X_{\text{орг. прим.}} - X_{\text{H}_2\text{O}} - X_{\text{р-ли}} - X_{\text{неорг. прим.}}$$

Алкалиметрия. Ввиду наличия у изучаемого объекта карбоксильной функциональной группы (рис. 1) его количественное определение также проводилось прямым кислотно-основным титрованием с использованием следующей лабораторной посуды и реактивов: бюретка 25 мл класса 2, колбы для титрования 100 мл, раствор титранта натрия гидроксида 0,02 М с $K=0,9829$, индикатор – фенолфталеин. Количественный анализ этмабена проводился методом отдельных навесок, исследуемый раствор готовили растворением навески около 0,1 г в 20 мл спирта. Точка конца титрования фиксировалась при изменении окраски индикатора с бесцветной на малиновую.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение родственных примесей методом ВЭЖХ

Исследование содержания в образце этмабена родственных примесей была проведено в условиях, описанных выше, для которых получена хроматограмма, представленная на рис. 2.

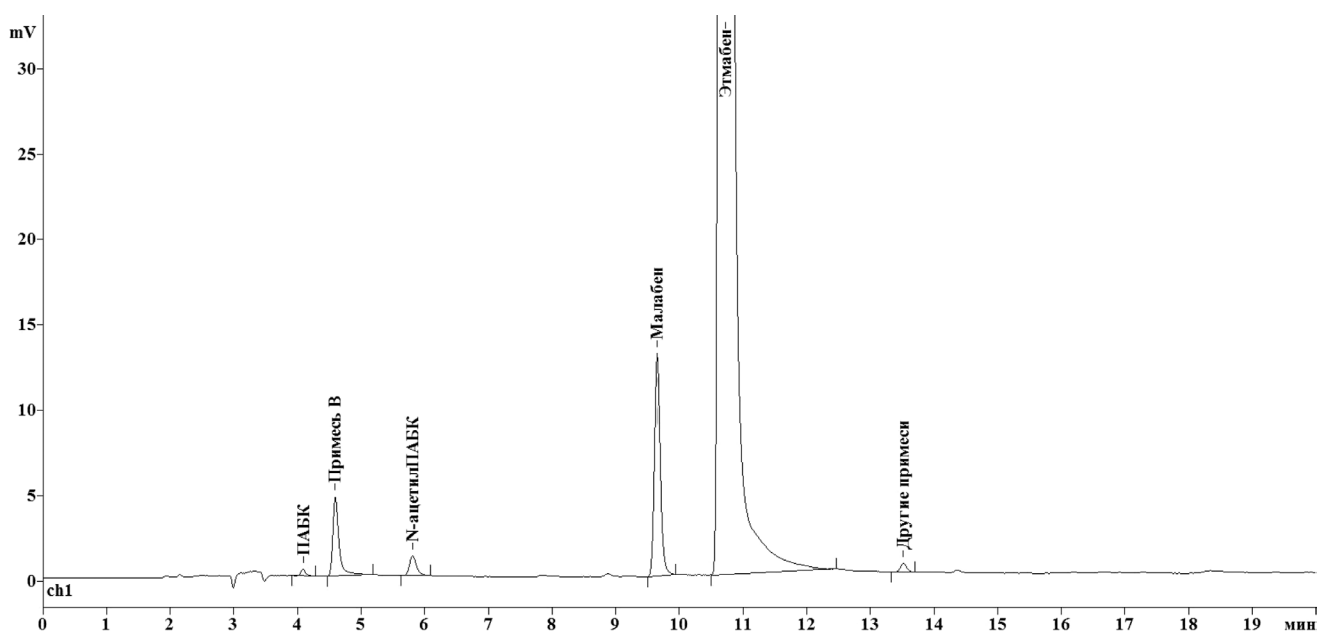


РИС. 2. Хроматограмма испытуемого раствора этмабена концентрацией 0,2 мг/мл

РАСЧЕТ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСЕЙ

Примесь	Площадь пика аналита S, mV · сек	Площадь пика стандарта S, mV · сек	Концентрация стандарта примеси, мг/мл	Количественное содержание, %
Примесь А	1,98	–	–	<0,05%
Примесь В	29,16	43,52	$5,30 \times 10^{-4}$	0,17
Примесь С	9,12	17,46	$2,22 \times 10^{-4}$	0,056
Примесь D	95,49	188,2	$2,68 \times 10^{-3}$	0,34
Суммарное содержание примесей				0,57

В исследуемом образце этмабена обнаружены родственные примеси А, В, С и D. Установлено, что содержание примеси А ниже 0,05%, поэтому оценку ее количественного содержания не проводили. Для определения остальных примесей были записаны хроматограммы единичных примесей в концентрациях, близких к обнаруженным значениям.

Площади пиков и содержание примесей приведены в табл. 2.

Потеря массы при высушивании

Содержание влаги определялось измерением потери массы при высушивании, которое для исследуемого образца составило 0,089%, его расширенная неопределенность – 0,048%.

Определение остаточных органических растворителей методом ГХ

Определение остаточных органических растворителей (ООР) проводили в условиях, описанных выше, для количественной оценки использовали метод внешнего стандарта. Наложение хроматограмм стандартного и испытуемого растворов представлено на рис. 3, результаты определения – в табл. 3.

В ходе определения о-ксилола на полученной хроматограмме соответствующий ему пик отсутствовал, что говорит о его содержании ниже предела обнаружения. Отсутствие о-ксилола было подтверждено альтернативной методикой анализа.

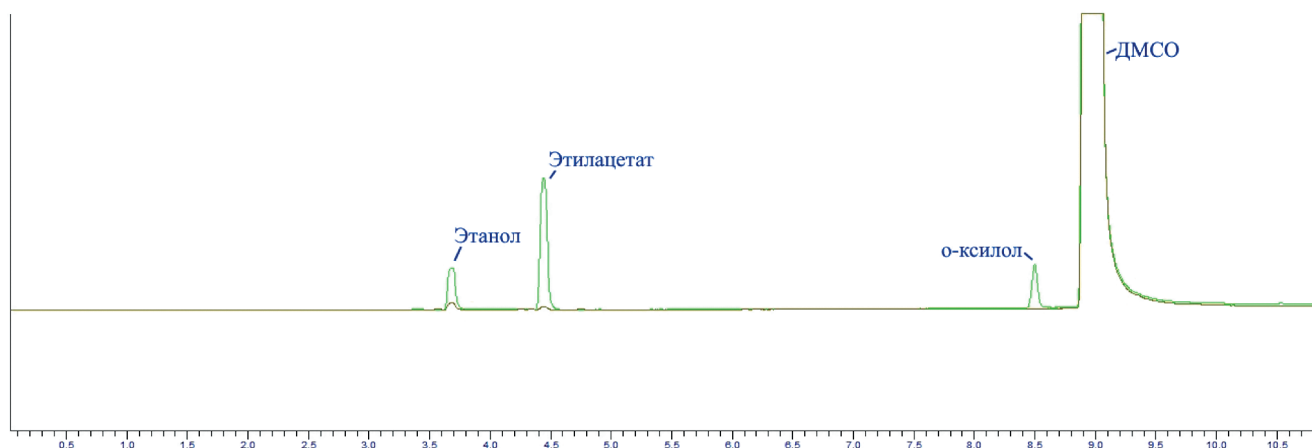


РИС. 3. Наложение хроматограмм стандартного и испытуемого растворов при определении ООР (ДМСО – растворитель проб)

Таблица 3

**РАСЧЕТ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ
ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ**

ООР	Площадь пика аналита $S, mV \cdot сек$	Площадь пика стандарта $S, mV \cdot сек$	Количественное содержание, %
Орто-ксилол	–	44,124	–
Этанол	9,631	56,956	0,109
Этилацетат	3,606	165,096	0,013
Суммарное содержание примесей			0,122

Метод материального баланса

Количественное определение этмабена по принципу материального баланса представлено в табл. 4.

Для оценки полученного результата по методу материального баланса была подсчитана неопределенность определения содержа-

ния – промежуточные и конечный результаты представлены в табл. 5.

Таким образом, неопределенность методики определения содержания этмабена по принципу материального баланса составляет 99,2%, а расширенная неопределенность для этого метода – 3,2%.

Таблица 4

**РАСЧЕТ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ЭТМАБЕНА
ПО ПРИНЦИПУ МАТЕРИАЛЬНОГО БАЛАНСА**

$X_{орг. прим.}$	X_{H_2O}	$X_{ООР}$	$W, \%$
0,57	0,0893	0,122	99,22

Таблица 5

**НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА
ПО МЕТОДУ МАТЕРИАЛЬНОГО БАЛАНСА**

Источник неопределенности		Количественное содержание, %	Расширенная неопределенность, %
Родственные примеси	Примесь В	0,17	0,05
	Примесь С	0,056	0,012
	Примесь D	0,35	0,15
ООР	Этанол	0,109	0,03
	Этилацетат	0,013	0,006
Влага		0,0893	0,06
Этмабен		99,2	3,2

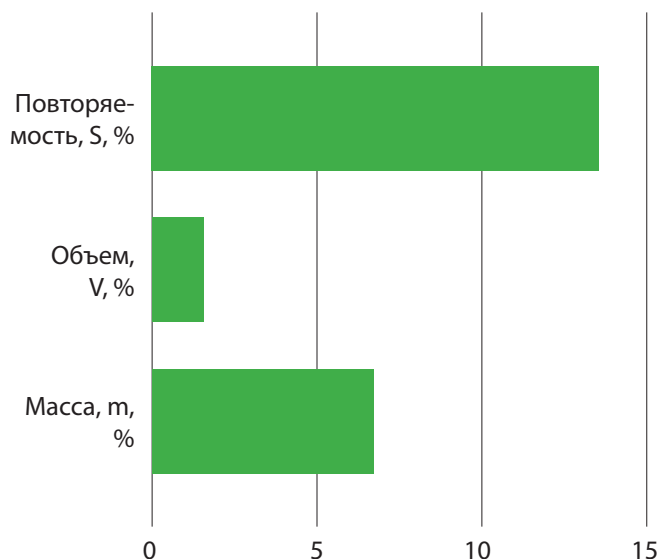


РИС. 4. Вклад в неопределенность различных источников погрешностей в методе материального баланса

На диаграмме (рис. 4) изображен вклад источников в неопределенность результатов анализа методом материального баланса (объем, масса и повторяемость площадей пиков).

Результаты расчета показывают, что наибольший вклад в неопределенность вносит погрешность повторяемости площадей пиков, а наименьший – погрешность используемой посуды.

Метод материального баланса требует количественной оценки всех компонентов, которые могут содержаться в анализируемом образце, что практически невозможно

реализовать. Самым критичным показателем при этом являются родственные примеси. При использовании метода ВЭЖХ аналитик никогда не может быть уверен в том, что в данных условиях анализа обнаружены все примеси (пики могут соэлюироваться, не детектироваться в выбранных условиях). Кроме того, для количественного определения необходимо наличие стандартных образцов всех примесей, что не всегда доступно, тем более при стандартизации оригинальных молекул. Распространенный метод внутренней нормализации площадей пиков для оценки содержания примесей не может быть применен без знаний коэффициентов чувствительности, для определения которых также требуется наличие стандартных образцов примесей.

Титриметрический метод количественного определения этмабена в образце

Результаты кислотно-основного титрования и статистическая обработка представлены в табл. 6. Полученная величина относительного стандартного отклонения (RSD) свидетельствует о высокой воспроизводимости определения.

Для алкалиметрического определения этмабена также была рассчитана неопределен-

Таблица 6

РЕЗУЛЬТАТЫ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ

№ пробы	Масса навески, г	Объем титранта, мл	Массовая доля, %	Статистическая обработка
1	0,0990	20,00	99,78	$\bar{P} = 99,04\%$ $\Delta P = 0,8\%$ $P = 99,0 \pm 0,8\%$ $RSD = 0,64\%$
2	0,1007	20,10	98,58	
3	0,0993	19,80	98,49	
4	0,0991	20,00	99,68	
5	0,1006	20,10	98,68	
Количественное содержание этмабена			99,04	–

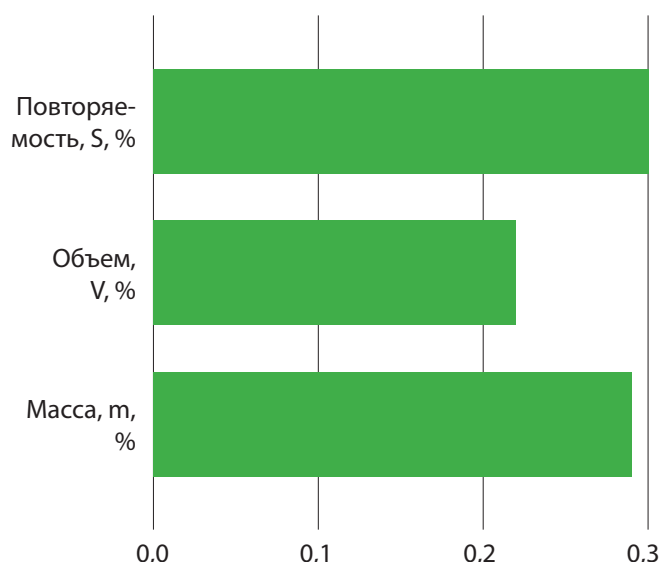


РИС. 5. Вклад в неопределенность различных источников погрешностей при алкалиметрическом определении образца

ность, конечный результат составляет 99,0%, расширенная неопределенность – 1,8%. Вклад различных источников погрешностей изображен на рис. 5.

Вклады всех источников неопределенностей сопоставимы друг с другом.

Метод прямого титриметрического определения основного вещества в образце может характеризоваться низкой специфичностью ввиду совместного титрования родственных примесей, имеющих близкую структуру. Этот факт будет критичен только в случае высокого содержания родственных структур в образце. При этом метод требует значительно меньших трудо- и временных затрат на его реализацию, кроме того, он отягощен

меньшими величинами неопределенностей результата анализа.

Сравнение методов количественного определения

В табл. 7 представлено сравнение метрологических характеристик двух рассмотренных методов количественного определения основного вещества в образце этмабена, рекомендуемых при аттестации стандартных образцов.

Результаты определения этмабена в исследуемом образце с учетом величин неопределенностей двумя методами показывают практически идентичные значения, поэтому в данном случае для оценки аттестованного значения предпочтение следует отдать прямому методу определения.

ВЫВОДЫ

1. Проведено сравнение двух методов анализа стандартного образца 4-((3-оксо-3-этоксипропаноил)амино)бензойной кислоты (этмабена): метода прямого количественного определения (титриметрического анализа) и метода материального баланса. Оба метода анализа показали сходимые результаты.

2. Проведен расчет неопределенности обоих методов. Выявлено, что вклад источников погрешности в неопределенность су-

Таблица 7

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТМАБЕНА

	Метод материального баланса	Прямое определение
Неопределенность повторяемости	14%	0,30%
Неопределенность мерной посуды	1,7%	0,22%
Неопределенность взятия навески	6,8%	0,29%
Результат определения	99,2±3,2%	99,0±1,8%

щественно отличается в обоих случаях, что хорошо видно в табл. 7. Большой вклад в неопределенность дает погрешность повторяемости в обоих случаях, меньший вклад – погрешности мерной посуды. Неопределенность результата анализа в случае метода материального баланса больше, чем в титриметрическом анализе.

3. По методу прямого количественного определения содержание стандартного образца этмабена с учетом неопределенности результата анализа составило $99,0 \pm 1,8\%$, по методу материального баланса – $99,2 \pm 3,2\%$.

Финансирование

Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения №075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ). Федеральная электронная медицинская библиотека [Internet]. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (Дата обращения: 05.10.2022).
2. ГОСТ ISO Guide 30-2019 «Стандартные образцы. Некоторые термины и определения» (2019) // Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. – Москва: Стандартинформ.
3. ГОСТ ISO Guide 35-2015 «Стандартные образцы. Общие и статистические принципы сертификации (аттестации)» (2015) // Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. – Москва: Стандартинформ.
4. Ивкин Д.Ю., Карпов А.А. Экспериментальная оценка эффективности и безопасности нового производного пропандиовой кислоты с кардиотропным действием // Биомедицина. – 2022. – Т. 18. – №3. – С. 109–112.
5. Generalova Y., Sipkina N., Alekseeva G. Determination of related impurities in a new active pharmaceutical ingredient – Sodium 4,4'-(propanediamido) dibenzoate // Microchemical Journal. – 2021. – V. 168. – P. 106498.
6. Эпштейн Н.А. Об аттестации стандартных образцов в фармации: метод баланса масс // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51. – №10. – С. 48–57.

APPROACHES TO THE CERTIFICATION OF A REFERENCE STANDARD OF 4-((3-OHO-3-ETHOXYPROPANOYL)AMINO)BENZOIC ACID (ETMABEN)

Adamova A.A., Mikhailova P.A., Zelentsova A.B., Generalova Yu.E.

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCFU), St. Petersburg

This article presents a comparative analysis of the method of direct quantitative determination (titrimetry) and the material balance method. The latter method is the recommended for the quantitative determination of reference standards. However, due to the great number of procedures and operations, the material balance method theoretically introduces a much larger error than titrimetry. In order to compare them, the quantitative determination of the etmaben reference standard was carried out in two ways. Alkalimetry was chosen as a direct quantitative determination. The material balance method included the determination of related impurities by high-performance liquid chromatography (HPLC),

residual organic solvents by gas chromatography (GC) and moisture by the study of mass loss during drying. As a result of the study, the uncertainty of the analysis results was calculated and the contribution to the uncertainty of the main sources of measurement error was clarified. According to the method of direct quantitative determination, the content of the standard sample of etmaben was 99.0%, the extended uncertainty of the result was 1.8%, according to the method of material balance – 99.2%, the extended uncertainty of the result – 3.2%. According to these results, the uncertainty of the material balance method is greater than in the titrimetric analysis.

Keywords: etmaben, standard sample, quantitative determination, material balance method, alkalimetry.

УДК 615.21

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.93.24.002>

ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО

Е.Н. Курманова, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Е.В. Ферубко, доктор мед. наук, зав. отделом экспериментальной фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Т.Д. Даргаева, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела химии природных соединений ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

В ФГБНУ ВИЛАР разработан способ получения экстракта сухого из травы володушки золотистой и проведено его доклиническое фармакологическое изучение. Изучена острая фармакологическая токсичность экстракта володушки, его противовоспалительная активность при различных фазах острого воспалительного процесса. Установлено, что володушки золотистой (*Vipreurit aureum* L.) травы экстракт сухой относится к практически нетоксичным веществам по действующей классификации. Экстракт проявляет достоверно выраженную противовоспалительную активность: антиэкссудативное действие, снижая степень экссудации, индуцированной формалином, антипролиферативную активность, а также оказывает антиальтеративное действие, ограничивая повреждение тканей флогогенным агентом и ускоряя процессы регенерации. Одним из механизмов реализации противовоспалительных свойств экстракта является его влияние на ингибирование циклооксигеназной реакции.

Ключевые слова: володушки золотистой травы экстракт сухой, острая токсичность, противовоспалительная активность,

экссудативная фаза воспаления, острое асептическое воспаление, пролиферативная активность, циклооксигеназа

Лекарственные препараты из субстанций растительного происхождения могут применяться практически во всех направлениях медицины, а создание новых лекарственных средств на основе сухих экстрактов в соответствии с современными требованиями является перспективным своевременным направлением науки.

В настоящее время препараты растительного происхождения имеют большое значение в профилактике и лечении заболеваний органов пищеварения. Известно, что, в отличие от синтетических, лекарственные растительные средства обладают, как правило, малой токсичностью и лучшей переносимостью, проявляя при этом заметную фармакологическую активность. Это позволяет гораздо шире использовать их для симптоматического, профилактического и восстановительного лечения, а также противорецидивной терапии заболеваний органов пищеварения [1].

В связи с этим разработка и внедрение новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов из растительного сырья, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения, является актуальной задачей современной фармакологии.

В последние годы повысился интерес к изучению лекарственных растений рода Волoduшка (*Vupleurum*) семейства сельдерейные (*Ariaceae*) [2]. Большой интерес представляет володушка золотистая (длиннолистная) – *Vupleurum aureum* (Fisch.) *seu longifolium* L. [3].

Согласно данным литературы, володушка золотистая имеет доказанную желчегонную, гепатозащитную, Р-витаминную активность. Возможность разработки лекарственных средств из володушки золотистой продиктована достаточной обеспеченностью сырьевой базы этого растения и возможностью введения володушки в культуру [4].

Создание лекарственных средств растительного происхождения, применяемых при заболеваниях органов пищеварения, включает обязательный этап исследования – изучение противовоспалительной активности.

В этой связи **целью** нашего исследования являлось изучение противовоспалительных свойств володушки золотистой травы экстракта сухого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБНУ ВИЛАР разработан способ получения экстракта сухого из травы володушки золотистой [5]. В исследуемом объекте присутствуют флавоноиды, дубильные вещества, сапонины. Содержание суммы флавоноидов в экстракте регламентируется не менее 7% в пересчете на рутин-стандарт.

Фармакологические исследования выполняли согласно решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС»,

национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012 г.) и в соответствии с федеральными законами от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и от 22.12.2014 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

Производитель животных – филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Мышей и крыс содержали в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе, животные перед экспериментальными исследованиями находились на карантине 14 дней. Конкретные процедуры с использованием животных были утверждены биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

Изучена острая фармакологическая токсичность володушки золотистой травы экстракта сухого. Определение острой токсичности экстракта по методу Кербера [6] осуществляли на нелинейных мышах-самцах с массой тела 18,0–22,0 г при однократном внутрижелудочном введении в дозах 200 мг/кг, 500 мг/кг, 1000 мг/кг, 1500 мг/кг, 2000 мг/кг. В каждую группу входило по 10 особей. Все испытуемые дозы экстракта растворяли в воде очищенной (ФС.2.2.0020.18). Контрольной группе животных однократно вводили внутрижелудочно воду очищенную.

Токсический эффект экстракта оценивали по результатам наблюдения за общим состоянием животных с момента введения. Критериями оценки острой токсичности служили картина интоксикации и выживаемость животных. Длительность наблюдения за лабораторными животными составила 14 суток.

Противовоспалительную активность володушки золотистой травы экстракта сухого изучали по влиянию на различные фазы острого воспалительного процесса: экссудацию, альтерацию и пролиферацию в условиях соответ-

ствующих экспериментальных моделей. Острую антиэкссудативную активность володушки золотистой травы экстракта сухого на модели формалинового отека изучали с использованием 40 белых нелинейных мышей-самцов массой 18,0–22,0 г. Животных делили на 4 группы по 10 особей. Первая группа – контрольная, вторая, третья и четвертая – опытные.

Животным в апоневроз вводили 0,1 мл 1% формалина. Исследование противовоспалительной активности экстракта в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг (2-я и 3-я группы) проводили при введении его внутривентриально в течение пяти дней до введения формалина и через 1 час после [7], препарат сравнения индометацин в дозе 5 мг/кг суспендировали в крахмальном геле и вводили по аналогичной схеме (4-я группа). Контрольным животным вводили воду очищенную по аналогичной схеме в эквивалентном объеме. Через три часа на пике воспаления животных выводили из эксперимента в CO₂ камере и регистрировали прирост объема экссудата ампутированных конечностей мышей (мг), судили по разнице в массе у контрольных и опытных животных и рассчитывали противозекссудативный эффект по формуле:

$$\% \text{ угнетения отека} = \frac{P_k - P_o}{P_k} \times 100,$$

где P_к – разность масс лапок с отеком и без отека у животных контрольной группы; P_о – разность масс лапок с отеком и без отека.

Изучение влияния на процессы альтерации и регенерации в очаге воспаления проводили на нелинейных крысах-самцах с массой тела 180–200 г. Животные были разделены на три группы. Первая группа – контрольная, вторая и третья – опытные. Альтеративную фазу воспалительной реакции у крыс моделировали путем подкожного введения 0,5 мл 9% раствора уксусной кислоты в область спинки (Шварц, Сябаев, 2012). Одновременно вводили раствор декстрана внутривентриально в дозе 300 мг/кг. Экстракт в дозах 10 и 100 мг/кг (1-я

и 2-я группы) вводили животным внутривентриально за 1 час до введения раствора уксусной кислоты, а затем ежедневно один раз в сутки в течение 28 дней. Животные контрольной группы получали воду очищенную по аналогичной схеме в эквивалентном объеме. Антиальтеративное действие экстракта определяли планиметрическим методом по степени развития некроза и регенерации тканей на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки.

Изучено влияние володушки золотистой травы экстракта сухого на течение хронической пролиферативной фазы воспаления у мышей на модели «*cotton pellet*». В эксперименте использовали нелинейных мышей-самцов массой 18,0–22,0 г в количестве 30 особей, их делили на три группы: 1-я – контрольная, 2-я и 3-я – опытные. Исследование противовоспалительной активности экстракта проводили при введении его внутривентриально в дозах 10 и 100 мг/кг (2-я и 3-я группы). Контрольным животным вводили в эквивалентном объеме воду очищенную.

Стерильные ватные шарики массой 4,0±1,0 мг имплантировали под кожу мышей в подмышечную и паховую области. Операцию выполняли под легким эфирным наркозом в асептических условиях. Исследуемые вещества вводили внутрь после имплантации и в течение последующих 7 дней.

На 8-е сутки мышей выводили из эксперимента с помощью углекислого газа. Затем производили извлечение гранул. Гранулемы взвешивали сначала во влажном состоянии, а затем в высушенном до постоянного веса при температуре 80°C. Пролиферативную активность исследуемых веществ высчитывали по разнице между массой сухой и влажной гранулемы.

Для выявления предполагаемого механизма противовоспалительного действия проведено изучение влияния экстракта володушки на скорость циклооксигеназной реакции *in vitro*. Скорость реакции определяли

полярографически по методу Вейна, на полярографе с защищенным электродом Кларка. Скорость циклооксигеназной реакции определяли по убыли кислорода при окислении арахидоновой кислоты, взятой в качестве субстрата. В экспериментах использовали циклооксигеназу и арахидоновую кислоту фирмы Sigma (США) [6].

Статистическую обработку результатов провели с помощью пакета программ статистического анализа Statistica 10,0 (StatSoft, США). Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, использован t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости Р при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение параметров острой токсичности экстракта володушки по методу Кербера выявило, что в течение срока наблюдения (14 дней) не было отмечено гибели мышей. Животные были активны, охотно поедали корм, адекватно реагировали на внешние раздражители. Мыши контрольной группы также оставались клинически здоровыми.

Таким образом, при изучении острой токсичности экстракта володушки не установлены

показатели ЛД50, так как введенные дозы экстракта в желудок мышам не вызвали гибели животных. Володушки золотистой травы экстракт сухой является практически нетоксичным веществом по действующей классификации [8].

Результаты влияния экстракта на течение экссудативной фазы воспаления у мышей при пятидневном введении представлены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о достоверно выраженной антиэкссудативной активности экстракта в дозе 100 мг/кг. Экстракт при пятидневном введении в дозе 100 мг/кг достоверно подавляет развитие экссудативной фазы воспаления, вызванной формалином, на 36% – по сравнению с контрольной группой животных.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что володушки золотистой травы экстракт сухой в дозе 100 мг/кг оказывает достоверно выраженное антиэкссудативное действие.

Изучение влияния володушки золотистой травы экстракта сухого на процессы альтерации и регенерации в очаге воспаления с использованием модели острого асептического воспаления проведено на 30 нелинейных крысах-самцах массой 180–200 г, животные были разделены на группы: контрольные животные, получавшие воду очищенную, и 2 группы опытных животных, получавших изучаемый

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЛИЯНИЯ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО НА ТЕЧЕНИЕ ЭКССУДАТИВНОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ У МЫШЕЙ, М±m

Группа животных, n=10	Доза, мг/кг	Прирост объема экссудата, мг	Противовоспалительный эффект, %
Контрольная	–	38,3±4,65	–
1-я опытная, экстракт володушки	10	34,1±5,52	11
2-я опытная, экстракт володушки	100	24,6±1,6*	36
3-я опытная, индометацин	5	20,80±1,2*	46

Примечание, здесь и далее: * – достоверные отклонения (p<0,05)

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО НА ТЕЧЕНИЕ АЛЬТЕРАТИВНОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У КРЫС, $M \pm m$

Группы животных, n=10	Площадь альтерации, мм ² 7-е сутки	Площадь альтерации, мм ² 14-е сутки	Площадь альтерации, мм ² 21-е сутки	Площадь альтерации, мм ² 28-е сутки
Контрольная	717,9±21,2	421,9±8,3	268,1±10,2	35,9±2,4
Опытная-1, экстракт володушки 10 мг/кг	660,1±1,4*	343,8±7,5*	207,2±5,3*	26,1±1,5*
Опытная-2, экстракт володушки 100 мг/кг	620,8±13,2*	316,2±11,2*	171,1±11,0*	19,6±1,8*

экстракт в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг соответственно.

Результаты эксперимента представлены в табл. 2.

При введении крысам экстракта в дозе 10 мг/кг снижается степень деструкции ткани: на 7-е сутки – на 8%, в последующие сроки – на 19%, 23%, 27% по сравнению с данными контрольной группы. На фоне введения изучаемого экстракта в дозе 100 мг/кг животным выявлялись достоверные отличия – на 14%, 25%, 36% и 44% на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки опыта соответственно по сравнению с показателями крыс контрольной группы.

Таким образом, установлено, что володушки золотистой травы экстракт сухой оказывает достоверно выраженное дозозависимое антиальтеративное действие.

Изучено влияние володушки золотистой травы экстракта сухого на течение хронической пролиферативной фазы воспаления у мышей на модели «cotton pellet».

Результаты проведенного исследования представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, экстракт володушки при семидневном введении внутрь в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг проявляет антипролиферативную активность, тормозит процесс

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО НА ФАЗУ ПРОЛИФЕРАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У БЕЛЫХ МЫШЕЙ, $M \pm m$

Группа животных, n=10	Масса влажных гранулем, мг	Масса сухих гранулем, мг	Степень угнетения образования гранулем, %
Контрольная	44,95±1,60	13,61±0,15	–
Опытная-1, экстракт володушки 10 мг/кг	36,68±0,33*	9,57±0,07*	13
Опытная-2, экстракт володушки 100 мг/кг	33,09±0,85*	9,00±0,12*	31

Таблица 4

ВЛИЯНИЕ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО НА СКОРОСТЬ ЦИКЛООКСИГЕНАЗНОЙ РЕАКЦИИ IN VITRO, M±m

Вариант опыта	Скорость реакции, нмоль/мин на мг белка	Соотношение скоростей реакции опыт/контроль, %
Контроль	3,2±0,04	100
Экстракт володушки 7 нг/мл пробы	0,60±0,01*	18,0
Экстракт володушки 30 нг/мл пробы	0,30±0,02*	10,1

образования фиброзно-грануляционной ткани на фоне модели «cotton pellet» у мышей на 13% и 31% по сравнению с контролем.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что экстракт володушки в дозе 100 мг/кг оказывает достоверно выраженное антипролиферативное действие.

Проведено изучение влияния володушки золотистой травы экстракта сухого на скорость циклооксигеназной реакции *in vitro* для выяснения возможных механизмов противовоспалительного действия изучаемого экстракта. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, экстракт володушки оказывает ингибирующее влияние на активность ЦОГ арахидоновой кислоты, угнетая скорость циклооксигеназной реакции на 82–90% в зависимости от концентрации экстракта в пробе.

Результаты, полученные в условиях *in vitro*, подтвердили данные исследования противовоспалительной активности экстракта на животных и свидетельствуют в пользу того, что одним из механизмов реализации противовоспалительных свойств экстракта володушки является его прямое влияние на ингибирование циклооксигеназной реакции. Выявленное противовоспалительное действие изучаемого экстракта обусловлено содержанием в нем фенольных соединений, в частности кумаринов,

флавоноидов и фенолкарбоновых кислот, ингибирующих свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов и лейкотриенов, катализируемых циклооксигеназой и липооксигеназой, а также посредством блокирования специфических рецепторов медиаторов воспаления [9].

ВЫВОДЫ

Володушки золотистой (*Bupleurum aureum* L.) травы экстракт сухой относится к практически нетоксичным веществам по действующей классификации. Экстракт проявляет противовоспалительную активность: антиэкссудативное действие, снижая степень экссудации, индуцированной формалином, антипролиферативную активность, а также оказывает антиальтеративное действие, ограничивая повреждение тканей флогогенным агентом и ускоряя процессы регенерации. Одним из механизмов реализации противовоспалительных свойств экстракта является его прямое влияние на ингибирование циклооксигеназной реакции.

По результатам исследования можно заключить, что сухой экстракт володушки золотистой является перспективным объектом для создания современных инновационных форм лекарственных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В.Г. Кукес, А.К. Стародубцев, Е.В. Ших. – М.: Издательская группа «Гэотар-Медиа», 2020. – 873 с.
2. Баширова Р.М. Володушка золотистая – местный источник гепатопротекторных и капилляроукрепляющих веществ. Природные факторы здоровья, профилактики и лечения болезней / Р.М. Баширова, Ю.И. Усманов // Сб. докладов республиканской межведомственной научно-практической конференции. – Уфа, РИО ГУП «Иммунопрепарат». – 2001. – С. 38–42.
3. Абрамчук А.В. Лекарственные растения Урала / А.В. Абрамчук, Г.Г. Карташева. – Екатеринбург, 2010. – 510 с.
4. Мингажаева А.М. Опыт введения володушки золотистой в культуру / А.М. Мингажаева, В.А. Ложкин // Итоги биологических исследований Башкирского госуниверситета. – 2002. – С. 220–223.
5. Способ получения сухого экстракта володушки золотистой. Джавахян М.А., Канунникова Ю.С. Патент на изобретение RU 2568586 С1, 20.11.2015. Заявка №2014122799/15 от 05.06.2014.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
7. Тринус Ф.Н. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих веществ / Ф.Н. Тринус. – Киев. 1974. – 28 с.
8. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И.В. Березовская // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – 37(3). – С. 32–34.
9. Akram M. Anti-coagulant activity of plants: mini review / M. Akram, A. Rashid // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2017. – №44. – P. 406–411.

EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF BUPLEURUM AUREUM GRASS DRY EXTRACT

E.N. Kurmanova, E.V. Ferubko, T.D. Dargaeva

All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, Moscow, Russia

*The VILAR State Medical University has developed a method for obtaining a dry extract from the golden volodushka herb and conducted its preclinical pharmacological study. The acute pharmacological toxicity of volodushka extract and its anti-inflammatory activity in various phases of acute inflammatory process have been studied. It has been established that the golden volodushka (*Bupleurum aureum* L.) herb dry extract refers to practically non-toxic substances according to the current classification. The extract exhibits significantly pronounced anti-inflammatory activity: anti-exudative effect, reducing the degree of exudation induced by formalin, antiproliferative activity, and also has an antialterative effect, limiting tissue damage by a phlogogenic agent and accelerating regeneration processes. One of the mechanisms for the realization of the anti-inflammatory properties of the extract is its effect on the inhibition of the cyclooxygenase reaction.*

Keywords: *Bupleurum aureum* grass extract dry, acute toxicity, anti-inflammatory activity, exudative phase of inflammation, acute aseptic inflammation, proliferative activity

УДК 615.327+615.03; 616-008.9 (470.43)
<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.97.78.003>

ПОТЕНЦИРОВАННЫЕ ЦИТОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ L-КАРНИТИНА И МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД РЕГИОНА КМВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В.В. Козлова, канд. фарм. наук, зав. отделом изучения механизмов действия физических факторов ПНИИК ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, г. Пятигорск, viktoriai-kv@bk.ru

Д.И. Поздняков, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Пятигорск, pozdniackow.dmitry@yandex.ru

В.Ф. Репс, доктор биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ МР и К ФМБА России, г. Москва; ведущий научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов ПНИИК ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Пятигорске; профессор кафедры терапевтических дисциплин Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Пятигорск, v.reps@mail.ru

Коррекция метаболического синдрома является актуальным направлением современной медицины, при этом в ряде случаев оптимального эффекта можно достичь за счет использования природных факторов – например, минеральных вод или их сочетаний с различными фармакологически активными веществами. У белых крыс-самцов линии Вистар ($n=60$) воспроизводили диетуиндуцированный (на основе фруктозы) метаболический синдром. Коррекцию метаболического синдрома осуществляли путем курсового введения нативных минеральных вод «Ессентуки-4», «Машук-19», «Славяновская» и L-карнитина, а также их комбинаций. Введение осуществляли на протяжении 14 дней, после чего в печени животных оценивали изменение активности сукцинатдегидрогеназы, цитратсинтазы, цитохром-с-оксидазы и аконитазы. В итоге было установлено, что использование профилактических курсов L-карнитина и в сочетании с минеральными водами «Ессентуки-4» и «Славяновская» у крыс с экспериментальным метаболическим синдромом привело к повышению активности ци-

тратсинтазы, цитохром-с-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы по отношению к нелеченым животным. Стоит отметить, что на фоне сочетанного введения L-карнитина и минеральной воды «Машук-19» также наблюдалось повышение активности аконитазы. Результаты работы позволяют рекомендовать проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований с целью создания практических рекомендаций по сочетанному применению питьевых минеральных вод с L-карнитином в лечебно-реабилитационных мероприятиях для контингента пациентов с социально значимыми заболеваниями, в частности с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: L-карнитин, минеральная вода, «Ессентуки-4», «Славяновская», «Машук-19», метаболический синдром, крысы, экспериментальная курортология, экспериментальная модель метаболического синдрома

Метаболический синдром (МС) в настоящее время рассматривают как серьезную

медико-социальную проблему. Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром как пандемию XXI века. Его распространенность составляет 30–40% среди лиц среднего и старшего возраста [1,2].

В системе мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования МС, существенное место наряду с изменением образа жизни, питания, борьбой с факторами риска отводится использованию метаболических субстратов в виде лекарственных средств и природных лечебных факторов, в том числе природных минеральных вод, применение которых позволяет улучшить общее состояние пациентов, добиться потери массы тела, сохранить или восстановить трудоспособность, улучшить обменные процессы, предупредить осложнения [2,3].

В Пятигорском НИИ курортологии на протяжении нескольких десятков лет выполнялись клиничко-экспериментальные исследования, посвященные научной проблематике лечения и профилактики МС и его осложнений [1–4].

Экспериментально нами была выбрана модель диетиндуцированного МС, наиболее доступная для воспроизведения МС у грызунов, отличающаяся хорошей воспроизводимостью и высокой степенью получения достоверных результатов [5].

Использование фруктозы при моделировании МС связано с тем, что фруктоза по сравнению с глюкозой с большей скоростью метаболизируется в печени в жирные кислоты. В отличие от фруктозы, при высоком гепатоцеллюлярном энергетическом статусе, поток глюкозы в гликолиз регулируется на уровне фосфофруктокиназы с обратным ингибированием АТФ и цитратом. Преимущественное участие фруктозы для моделирования выражается, во-первых, в липогенезе, а именно – в том, что фруктоза вызывает гиперлипидемию за счет заметного повышения уровней триглицеридов после приема пищи. Во-вторых,

участвуя в энергетическом гомеостазе, фруктоза, в отличие от глюкозы, не стимулирует прямую секрецию инсулина, так как β -клетки поджелудочной железы имеют очень низкие уровни переносчика глюкозы GLUT5 [6–8].

Экспериментальными исследованиями установлено, что при введении в пищевой стандартный рацион грызунам 10% раствора фруктозы на протяжении 6 недель развивается гипергликемия, триглицеридемия и висцеральное ожирение, повышается масса тела [8].

Инсулин является важным прямым сигналом для центральной нервной системы в долгосрочном регулировании энергетического баланса, а кроме того, косвенно влияет на энергетический баланс, воздействуя на выработку как минимум двух других гормонов. Так, инсулин увеличивает выработку лептина в жировой ткани косвенно, за счет регуляции метаболизма глюкозы в адипоцитах, и есть доказательства того, что инсулин в сочетании с глюкозой участвует в постпрандиальном подавлении секреции грелина [8].

Фармакологические препараты (гипотензивные, гипогликемические, статины) воздействуют лишь на отдельные звенья нарушений гомеостаза, не оказывая при этом комплексного системного воздействия. В то же время ранее отмечены профилактические и терапевтические эффекты питьевых минеральных вод региона КМВ при коррекции метаболических нарушений различного генеза.

На реализацию механизмов действия МВ прежде всего оказывает влияние химический состав воды. Присутствующие в МВ углекислый газ и сероводород проявляют выраженное разнонаправленное воздействие на организм: углекислый газ активизирует регионарное кровообращение, метаболические процессы в тканях, секреторную и ферментативную деятельность пищеварительных желез. Сероводород способствует увеличению содержания сульфгидрильных групп в ткани печени, оказывает положительное влияние на синтез белка [9].

Ряд исследований свидетельствует о значимом лечебно-профилактическом потенциале МВ, включая положительное их воздействие на углеводный обмен, о снижении гипергликемии и глюкозурии, повышении гликогенообразовательной функции печени, стимуляции гексокиназы, усилении проникновения глюкозы в ткани. На реализацию механизмов действия МВ оказывает влияние химический состав воды и ее электропроводность. Присутствующие в МВ углекислый газ и сероводород проявляют выраженное воздействие на организм. Углекислый газ активизирует регионарное кровообращение, метаболические процессы в тканях, секреторную и ферментативную деятельность пищеварительных желез. Сероводород способствует увеличению содержания сульфгидрильных групп в тканях печени, оказывает положительное влияние на синтез белка [8,9].

Согласно литературным данным, свободный сульфид водорода, присутствующий в сульфидных МВ, обладает выраженной химической активностью, активизирует ферментные системы, увеличивает потребление кислорода, оказывая влияние на гормональную регуляцию метаболических систем, изменяя состояние иммунологической реактивности [10].

L-карнитин как препарат мультитаргетного действия, участвующий в транспорте жирных кислот и продуктов их неполного окисления через митохондриальную мембрану, потенцирует окисление жирных кислот, активацию энергообмена различных тканей. В соответствии с показаниями, L-карнитин, являясь эссенциальным элементом, повышает резерв антиоксидантной системы организма, влияя на разные компоненты метаболического синдрома, что способствует восстановлению нарушенных межсистемных нейроэндокринных регуляторных взаимодействий, опосредованных предрецепторными, рецепторными и внутриклеточными сигнальными путями метаболизма жиров и углеводов. Имеются убедительные подтверждения эффективности

применения карнитина у больных не только с острыми, но и с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Длительность курса лечения и суточные дозы L-карнитина определяются индивидуально [11].

Ранее учеными-курортологами получен положительный опыт усиления биологического потенциала минеральных вод различного состава за счет модификации биогенными металлами (селен), органическими веществами (янтарная кислота) в качестве немедикаментозных средств первичной профилактики и коррекции метаболических нарушений при метаболическом синдроме, токсических поражениях.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, с высокой степенью вероятности можно предположить, что применение курсов питьевых минеральных вод различного состава региона КМВ, модифицированных L-карнитином, будет способствовать снижению выраженности нарушений углеводного и жирового обмена, формируемых при метаболическом синдроме, что определяет актуальность, научную новизну и социально-экономическую значимость данного исследования.

Цель исследования – оценка эффективности L-карнитина и минеральных вод «Ессентуки-4», «Славяновская», «Машук-19» в профилактике метаболических нарушений при экспериментальном моделировании диетиндуцированного (на основе фруктозы) метаболического синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения превентивного действия курсового внутреннего применения модифицированных L-карнитином подземных минеральных вод «Ессентуки-4», «Славяновская», «Машук-19» у крыс проводили экспериментальное моделирование диетиндуцированного (на основе 20% фруктозы)

метаболического синдрома при неограниченном доступе к раствору фруктозы в воде [12].

В соответствии с дизайном эксперимента было проведено контролируемое исследование влияния курсового приема (21 день) нативных и модифицированных L-карнитином минеральных вод (МВ) на здоровых крысах-самцах линии Вистар ($n=60$), при введении в эксперимент в возрасте 2–4-х месяцев, массой 180–270 г. Животных с групповыми и индивидуальными метками распределяли по 5–8 особей в клетках, разделяя на контрольные и опытные группы. Первая, контрольная группа животных (КГ1 – интактная, $n=5$) – без модели МС получала стандартный лабораторный корм и питьевую воду. Вторая контрольная группа и опытная группа (КГ2, $n=7$) – курс водопроводной воды с добавлением L-карнитина. Опытная группа (ОП1, $n=8$) получала курс нативной минеральной воды «Ессентуки-4»; (ОП2, $n=8$) – курс нативной минеральной воды «Славяновская»; (ОП3, $n=8$) – курс нативной минеральной воды «Машук-19»; (ОП4, $n=8$) – курс минеральной воды «Ессентуки-4» с L-карнитином; (ОП5, $n=8$) – курс минеральной воды «Славяновская» с L-карнитином; (ОП6, $n=8$) – курс минеральной воды «Машук-19» с L-карнитином. После предварительного курсового поения L-карнитином и МВ в группах: ОП7 – курсовое поение L-карнитином ($n=8$), ОП8 – курсовое поение нативной минеральной водой «Ессентуки-4» ($n=8$); ОП9 – курсовое поение нативной минеральной водой «Славяновская» ($n=8$); ОП10 – курсовое поение нативной минеральной водой «Машук-19» ($n=8$) проводили моделирование МС в течение 14 дней, свободным поением (неограниченным доступом) 20% раствором фруктозы в водопроводной воде. Группа КГ3-МС без предварительного курсового поения L-карнитином и МВ ($n=10$) была контрольная. После завершения моделирования МС крысы выводились из эксперимента на 37–38-й день (14–15-й день моделирования МС).

Поение нативной и модифицированной МВ осуществляли до моделирования МС, внутрижелудочно, через зонд. Объем вводимой жидкости составлял 1,5 мл на 100 г массы животного. В группе с курсовым поением ВВ и МВ с L-карнитином препарат «Элькар» добавляли из расчета 26,7 мкл препарата на 100 г массы животного.

В ходе работы оценивали изменение активности митохондриальных ферментов в печени крыс. Печень животных (450 мг) гомогенизировали в буферном растворе, состоящем из 1 мМ ЭГТА, 215 мМ маннитола, 75 мМ сукрозы, 0,1% раствора бычьего сывороточного альбумина, 20 мМ HEPES с pH 7,2 (доводили титрованием раствором натрия гидроксида 0,1%). Полученный гомогенат центрифугировали при 1100 г 2 минуты. Супернатант (200 мкл) переносили в пробирки Эппендорфа и наслаивали 10% раствор перколла в соотношении 1:1. Полученную смесь повторно центрифугировали при 18000 г 15 минут. Вторичный супернатант использовали для проведения анализа.

Активность цитратсинтазы оценивали в соответствии с методом, предложенным *Shepherd & Garland*. Метод основан на определении окрашенных продуктов разложения 5,5'-дителиобис-(2-нитробензойной кислоты). Изменение оптической плотности регистрировали при длине волны λ 412 нм, в течение 3 минут, при комнатной температуре. Активность цитратсинтазы выражали в Ед/мг белка. Концентрацию белка определяли по методу Брэдфорда [13].

Активность аконитазы оценивали по степени образования НАДФН в сопряженной реакции, которые катализируются аконитазой и изоцитратдегидрогеназой. Изменения оптической плотности полученных растворов регистрировали при λ 340 нм, при 37°C, в течение 2 минут. Активность аконитазы рассчитывали по изменениям оптической плотности, с использованием коэффициента экстинкции $0,0313 \text{ мкм}^{-1}$ [14].

Активность сукцинатдегидрогеназы оценивали спектрофотометрически, в реакции сукцинат-зависимого восстановления дихлорфенолиндофенола, при добавлении ротенона к анализируемой среде, при λ 600 нм. Во время анализа использовались стандартные наборы от Abscam.

Активность цитохром-с-оксидазы определяли по изменению оптической плотности среды реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии KCN при 500 нм. В анализе использовались стандартные наборы от Abscam.

Результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft). Данные представлены в виде $M \pm SEM$ (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего). Нормальность оценивалась с помощью критерия Шапиро – Уилка, однородность дисперсии оценивалась с помощью критерия Левена. Статистическую значимость различий между группами оценивали методом одностороннего дисперсионного анализа, с последующей обработкой по критерию Ньюмана – Кейлса, при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения экспериментальных исследований по эффективности коррекции метаболических нарушений L-карнитином и минеральными водами различного химического состава и минерализации после моделирования метаболического синдрома нами были получены следующие результаты. У животных с метаболическим синдромом (табл. 1) и без коррекции отмечено снижение (относительно интактных крыс) активности цитратсинтазы на 51,3% ($p < 0,05$); аконитазы – на 51,0% ($p < 0,05$); цитохром-с-оксидазы – на 58,9% ($p < 0,05$) и сукцинатдегидрогеназы – на 68,9% ($p < 0,05$). У животных, получавших курсовую терапию L-карнитином, отмечено повыше-

ние активности цитратсинтазы, цитохром-с-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы по отношению к крысам с метаболическим синдромом, но без коррекции на 31,4% ($p < 0,05$); 58,4% ($p < 0,05$) и 56,3% ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1), при этом активность аконитазы статистически значимо не изменилась. Аналогичная тенденция изменений была получена при введении животным комбинации L-карнитин + МВ «Славяновская» и L-карнитин + МВ «Ессентуки-4», а именно: в сравнении с нелечеными животными активность цитратсинтазы увеличилась на 25,7% ($p < 0,05$) и 29,5% ($p < 0,05$) соответственно; цитохром-с-оксидазы – на 63,4% ($p < 0,05$) и 61,4% ($p < 0,05$) соответственно, сукцинатдегидрогеназы – на 55,2% ($p < 0,05$) и 54,2% ($p < 0,05$). Стоит отметить, что наиболее существенные изменения активности митохондриальных ферментов были получены при коррекции метаболического синдрома сочетанным применением L-карнитина и МВ «Машук-19». Введение крысам данной комбинации способствовало повышению активности цитратсинтазы на 57,6% ($p < 0,05$), аконитазы на 39,2% ($p < 0,05$), цитохром-с-оксидазы на 77,2% ($p < 0,05$) и сукцинатдегидрогеназы на 76,0% ($p < 0,05$) относительно нелеченых животных. При этом активность цитратсинтазы и аконитазы у животных, получавших L-карнитин + МВ «Машук-19», была выше таковой, чем у крыс, которым вводили L-карнитин, на 20,0% ($p < 0,05$) и 26,2% ($p < 0,05$) соответственно. Также стоит подчеркнуть, что введение изучаемых нативных МВ и L-карнитина животным без сопутствующего патологического фона не оказало значимого влияния на активность митохондриальных ферментов (табл. 1).

Известно, что метаболический синдром тесно связан с развитием митохондриальной дисфункции, при этом митохондрии выступают прежде всего в роли продуцентов активных форм кислорода (АФК), вызывая развитие окислительного стресса.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ МВ И L-КАРНИТИНА, А ТАКЖЕ ИХ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Группа	Цитратсинтаза, Ед/мг белка	Аконитаза, Ед/мг белка	Цитохром-с-оксидаза, Ед/мг белка	Сукцинатдегидрогеназа, Ед/мг белка
Интактные	15,2±0,8	19,8±0,9	24,6±0,4	30,9±0,9
МС, 20% фруктоза	7,4±0,9#	9,7±1#	10,1±0,6#	9,6±0,3#
МС+славян+элькар	9,32±0,5*	10,6±0,9	16,5±1,1*	14,9±0,6*
МС+В. В+элькар	9,72±0,7*	10,7±1	16±1,1*	15±0,8*
МС+есс4+карнитин	9,58±0,7*	10,7±1,3	16,3±0,3*	14,8±0,4*
МС+машук19+карнитин	11,66±0,8*Δ	13,5±1,2*Δ	17,9±0,7*	16,9±0,5*
карнитин+есс4	15,1±0,6	18,9±0,2	23,4±0,3	29,5±1
машук 19+карнитин	16,7±0,9	18,5±0,4	24,4±0,9	31,1±0,9
карнитин+В. В	14,5±0,4	19,9±0,7	24,8±0,4	29,4±1,1
карнитин+слав	13,6±0,7	19±0,5	23,5±0,8	29,7±1,2
машук 19	13,2±1	18,3±0,7	24±0,4	31,5±0,4
славян	13±0,5	18,6±0,9	23,8±0,9	30,7±0,8

Примечание: # – статистически значимо относительно интактных животных; * – статистически значимо относительно животных с метаболическим синдромом без коррекции; Δ – статистически значимо относительно животных с метаболическим синдромом, получавших L-карнитин

Окислительный стресс в адипоцитах играет важную роль в патогенезе метаболического синдрома. Избыток питательных веществ в адипоцитах приводит к компенсаторному увеличению митохондриального окисления жирных кислот, повышая содержание ацетил-коэнзима А и увеличивая продукцию НАДН и ФАДН₂ в цикле трикарбоновых кислот. В итоге повышается поступление электронов в митохондриальную дыхательную цепь, при этом некоторые высокореакционные электроны способны выпадать из цепи и приводить к генерации АФК и окислительному стрессу. Кроме того, накопление избыточного количества свободных жирных кислот в адипоцитах вызывает активацию фермента НАДФН-оксидазы и образование избыточного количества АФК [15].

Адипоциты в условиях окислительного стресса экспрессируют маркеры стресса, которые распознаются естественными киллерами (NK) и лимфоцитами CD8. Эти клетки продуцируют интерферон-γ, что приводит к переходу макрофагов жировой ткани из противовоспалительного или М2-состояния в провоспалительное или М1-состояние, инициирующее воспаление. Более того, повышенный окислительный стресс приводит к дальнейшему снижению функции митохондрий за счет повреждения компонентов ЭТЦ и других компонентов митохондрий, что в конечном итоге приводит к фрагментации митохондрий и дальнейшему снижению окислительного фосфорилирования, а также к усилению образования АФК [16].

Таким образом, создается порочный круг, ведущий в конечном итоге к апоптозу адипоцитов. Апоптоз адипоцитов запускает пролиферацию макрофагов M1, высвобождение медиаторов воспаления и прогрессирование местного и системного воспаления, усугубляющее резистентность к инсулину. В дополнение к адипоцитам дисфункция митохондрий в скелетных мышцах вносит значительный вклад в развитие инсулинорезистентности [17]. На начальном этапе повышенная доступность свободных жирных кислот в миоцитах приводит к усилению митохондриального биогенеза и окислению жирных кислот посредством активации пути PGC1 α (транскрипционный коактиватор 1-альфа-рецептора пероксисом), который также участвует в регуляции антиоксидантной защиты митохондрий [18].

Но относительный избыток свободных жирных кислот может приводить к накоплению токсичных липидов, таких как церамид, с последующей резистентностью к инсулину [19].

В настоящее время существуют две стратегии коррекции митохондриальной дисфункции при метаболическом синдроме: активация сиртуин-зависимых реакций митохондриального биогенеза и повышение активности АМФ-зависимой протеинкиназы. Однако эффективных средств, отвечающих требованиям данных концепций, в настоящее время практически нет (исключение составляют некоторые агонисты PPAR α – например, элафибранор) [20].

В связи с этим было проведено исследование, посвященное влиянию нативных МВ и МВ, модифицированных L-карнитином, на изменение митохондриальной функции в условиях экспериментального метаболического синдрома. В итоге было показано, что применение L-карнитина способствовало повышению активности цитратсинтазы, цитохром-с-оксидазы и цитратсинтазы, что может свидетельствовать об увеличении процессов митохондриального биогенеза [21,22].

При этом сочетанное применение L-карнитина с МВ «Славяновская» и «Ессентуки-4» не приводило к значимому повышению эффективности. В то же время комбинированное введение L-карнитина и МВ «Машук-19» приводило к достоверному увеличению активности аконитазы, чего не было отмечено при применении L-карнитина в режиме монотерапии и может свидетельствовать о повышении активности системы антиоксидантной защиты [23,24].

Также на фоне введения животным комбинации L-карнитин + МВ «Машук-19» наблюдалось статистически значимое по отношению к L-карнитину повышение активности цитратсинтазы, указывающей на активацию биогенеза митохондрий *de novo*. Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что применение L-карнитина в сочетании с МВ «Машук-19» увеличивает интенсивность митохондриального биогенеза и активирует систему антиперекисной защиты, что может благоприятно отражаться на течении метаболического синдрома.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное исследование показало, что сочетанное применение L-карнитина и минеральных вод способствует снижению степени выраженности митохондриальной дисфункции гепатоцитов, что, в свою очередь, может являться предрасполагающим фактором к устранению инсулинорезистентности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ботвинева Л.А., Мельникова Л.Н., Самсонова Н.А. Современные представления о метаболическом синдроме // Курортная медицина. 2014; 1: 80–95.

2. Ботвинева Л.А., Самсонова Н.А., Купцова Е.Н. Обоснование перспективности лечения и профилактики метаболического синдрома курортными факторами // *Курортная медицина*. 2015; 2: 69–71.
3. Ефименко Н.В., Чалая Е.Н., Кайсинова А.С., Шатров А.М. Медицинская реабилитация больных с метаболическим синдромом с различными сроками лечения на курорте // *Терапевт*. 2017; 2: 19–25.
4. Полушина Н.Д., Фролков В.К., Кожевников С.А., Картазаева В.А. Теоретическое обоснование использования натуральных, искусственных и «обогащенных» минеральных вод как средства первичной профилактики заболеваний // *Значение курортологии в обеспечении здоровья населения России: Сб. статей*. – Пятигорск, 1995: 86–89.
5. Jürgens H., Haass W., Castañeda T.R., Schürmann A., Koebnick C., Dombrowski F., Otto B., Nawrocki A.R., Scherer P.E., Spranger J., Ristow M., Joost H.G., Havel P.J., Tschöp M.H. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice // *Obes. Res*. 2005; 13 (7): 1146–56.
6. Sato Y., Ito T., Udaka N., Kanisawa M., Noguchi Y., Cushman S.W., Satoh S. Immunohistochemical localization of facilitated-diffusion glucose transporters in rat pancreatic islets // *Tissue Cell*. 1996; 28(6): 637–43.
7. Bray G.A., Nielsen S.J., Popkin B.M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 79(4): 537–543.
8. Merino B., Fernández-Díaz C.M., Cózar-Castellano I., Perdomo G. Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease // *Nutrients*. 2019; 12(1): 94.
9. Ботвинева Л. А, Кайсинова А.С., Федорова Т.Е. и др. Питательные минеральные воды в восстановительном лечении пациентов с метаболическим синдромом // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*, 2018; 17(1): 16–19.
10. Сопрун Д.С., Ренс В.Ф. Применение питьевых минеральных вод как средство коррекции метаболических нарушений // *Курортная медицина*. 2013; 1: 61–64.
11. Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Ханмурзаева С.Б., Чугунов А.В., Ханмурзаева Н.Б. Применение ацетилкарнитина у пациентов с диабетической полиневропатией // *РМЖ*. 2017; 21: 1591–1594.
12. Botezelli J.D., Dalia R.A., Reis I.M., Barbieri R.A., Rezende T.M., Pelarigo J.G., Codogno J., Gonçalves R., Mello M.A. Chronic consumption of fructose rich soft drinks alters tissue lipids of rats // *Diabetol. Metab. Syndr*. 2010; 2: 43.
13. Shepherd D., Garland P.B. The kinetic properties of citrate synthase from rat liver mitochondria // *The Bioch. J*. 1969; 114(3): 597.
14. Ternette N., Yang M., Laroyia M. Inhibition of mitochondrial aconitase by succination in fumarate hydratase deficiency // *Cell. Rep*. 2013; 3(3): 689–700.
15. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferraa Y., Assi H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021 // *Int.J. Mol. Sci*. 2022; 23(2): 786.
16. Masschelin P.M., Cox A.R., Chernis N., Hartig S.M. The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance // *Front. Physiol*. 2020; 10: 1638.
17. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation // *Immunotargets Ther*. 2016; 5: 47–56.
18. Halling J.F., Pilegaard H. PGC-1 α -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications // *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2020; 45(9): 927–936.
19. Garcia-Roves P., Huss J.M., Han D.H., Hancock C.R., Iglesias-Gutierrez E., Chen M., Holloszy J.O. Raising plasma fatty acid concentration induces increased biogenesis of mitochondria in skeletal muscle // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104(25): 10709–10713.

20. Cantó C., Auwerx J. Targeting sirtuin 1 to improve metabolism: all you need is NAD (+)? // *Pharmacol. Rev.* 2012; 64(1): 166–87.
21. Herzig S., Shaw R.J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2018; 19(2): 121–135.
22. Edwards S.J., Shad B.J., Marshall R.N., Morgan P.T., Wallis G.A., Breen L. Short-term step reduction reduces citrate synthase activity without altering skeletal muscle markers of oxidative metabolism or insulin-mediated signaling in young males // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2021; 131(6): 1653–1662.
23. Rodrigues N.A., Gobatto C.A., Forte L.D. M., Sousa F.A. B., Torsoni A.S., Fante T., Manchado-Gobatto F.B. Load-matched acute and chronic exercise induce changes in mitochondrial biogenesis and metabolic markers // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2021; 46(10): 1196–1206.
24. Ciccarone F., Di Leo L., Lazzarino G., Maulucci G., Di Giacinto F., Tavazzi B., Ciriolo M.R. Aconitase 2 inhibits the proliferation of MCF-7 cells promoting mitochondrial oxidative metabolism and ROS/FoxO1-mediated autophagic response // *Br. J. Cancer*; 122(2): 182–193.

POTENTIATED CYTOPROTECTIVE EFFECTS OF L-CARNITINE AND MINERAL WATERS OF THE CAUCASIAN MINERAL WATERS REGION UNDER EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

V.V. Kozlova, D.I. Pozdnyakov, V.F. Repts

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

Correction of metabolic syndrome is an urgent direction of modern medicine, while in some cases the optimal effect can be achieved through the use of a number of natural factors, for example, mineral waters or their combinations with various pharmacologically active substances. In white male Wistar rats (n=60), a diet-induced (fructose-based) metabolic syndrome was reproduced. Correction of the metabolic syndrome was carried out by course administration of native mineral waters «Essentuki-4», «Mashuk-19», «Slavyanovskaya» and L-carnitine, as well as their combinations. The administration was lasted for 14 days, after which changes in the activity of succinate dehydrogenase, citrate synthase, cytochrome c oxidase and aconitase were evaluated in the liver of animals. As a result, it was found that the use of preventive courses of L-carnitine and in combination with mineral waters «Essentuki-4» and «Slavyanovskaya», in rats with experimental metabolic syndrome led to an increase in the activity of citrate synthase, cytochrome-c-oxidase and succinate dehydrogenase in relation to untreated animals. It is worth noting that against the background of the combined administration of L-carnitine and «Mashuk-19» mineral water, an increase in aconitase activity was also observed. The results of the work allow us to recommend further experimental and clinical studies in order to create practical recommendations for the combined use of drinking mineral waters with L-carnitine in therapeutic and rehabilitation measures for a contingent of patients with socially significant diseases, in particular with metabolic syndrome.

Keywords: L-carnitine, mineral water, «Essentuki-4», «Slavyanovskaya», «Mashuk-19» metabolic syndrome, rats, experimental balneology, experimental model of metabolic syndrome

УДК 616.24-006-08:615.28

<https://www.doi.org/10.34907/JRQAI.2023.55.14.004>

ОЦЕНКИ ЭКОНОМИЧЕСКИХ ЗАТРАТ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ХИМИОТЕРАПИИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ТЕРАПИИ

Т.А. Бережнова, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, berezhnova-tatjana@rambler.ru

И.П. Мошуров, доктор мед. наук, профессор, главный врач БУЗ ВО «ВОКОД», зав. кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, moshurov@vokod.vrn.ru

Е.А. Лунева, аспирант ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, e.a.luneva97@mail.ru

В.А. Борисов, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, borisov_2002@mail.ru

Н.Ю. Кузьменко, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, nadezhda.kuzm@mail.ru

Целью исследования являлось изучение ассортимента препаратов, используемых при химиотерапии мелкоклеточного рака легкого, с последующей экономической их оценкой в терапии данной патологии. Проведен анализ стоимости препаратов по Государственному реестру лекарственных средств, обеспечивающих схемы лечения мелкоклеточного рака легкого. Сформирован список из наиболее часто применяемых препаратов, согласно клиническим рекомендациям, для расчета стоимости курса лечения. Проведен сравнительный анализ стоимости лекарственных препаратов с одним международным непатентованным наименованием, но разными торговыми наименованиями с одинаковой дозировкой. Проведен расчет стоимости одного курса химиотерапии и оценка разницы стоимости конкретной схемы.

Ключевые слова: химиотерапия, мелкоклеточный рак легкого, карбоплатин, цисплатин, этопозид, доксорубин, винкристин, циклофосфамид, стоимость терапии, фармакоэкономический анализ

Фармакоэкономические исследования являются актуальными – в том числе в онкологии, где резко возросло число фармакоэкономических исследований, что связано с высокой стоимостью лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. И это обоснованно, поскольку онкология занимает второе место среди причин смертности в России после сердечно-сосудистых заболеваний. Но в некоторых странах Европы она уже лидирует, а к 2030 году, по данным ВОЗ, от этой патологии будет умирать 70% жителей нашей планеты [1].

Также следует отметить, что в указе президента РФ от 07.05.2018 «Об национальных целях и стратегических задачах развития национального проекта в сфере здравоохранения на период до 2024 года» одним из направлений является «разработка и реализация программ борьбы с онкологическими заболеваниями» и «повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет (к 2030 году – до 80 лет)».

В большинстве стран мира материальные ресурсы становятся все более ограниченными, в частности, после пандемии COVID-19, а также различных политических мероприятий. Расходы государства определяются возрастающими потребностями населения в квалифицированной и доступной медицинской и фармацевтической помощи, что требует появления новых, более затратных медицинских технологий и более дорогостоящих ЛС. Кроме того, с каждым годом увеличивается доля лиц пожилого и престарелого возраста, являющихся одними из основных «потребителей бюджета здравоохранения» [2].

Фармакоэкономический анализ терапии онкологических заболеваний позволит улучшить качество медицинской помощи, повысить эффективность проводимой терапии и, что очень важно, уровень выживаемости пациентов с данным диагнозом [3].

Цель исследования – изучение ассортимента препаратов, используемых при химиотерапии мелкоклеточного рака легкого с последующей экономической оценкой терапии данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения анализа стоимости лекарственных средств, обеспечивающих схемы лечения мелкоклеточного рака легкого, использовался официальный сайт Государственного реестра лекарственных средств по интернет-адресу <https://grls.rosminzdrav.ru>. При этом

сформировался общий список из наиболее часто применяемых препаратов, согласно клиническим рекомендациям приема препаратов для расчета стоимости курса лечения.

Нами проведен сравнительный анализ стоимости лекарственных препаратов с одним международным непатентованным наименованием, но разными торговыми наименованиями с одинаковой дозировкой, за эталон которой были взяты закупки в бюджетном учреждении здравоохранения Воронежской области – Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере.

Проведен расчет стоимости одного курса химиотерапии и оценка разницы стоимости конкретной схемы. В работе проанализированы три основные схемы лечения: этопозид 100–120 мг/м² в 1–3-й дни + карбоплатин АUC 4–6 в 1-й день; цикл 21 день; этопозид 100 мг/м² в 1–3-й дни + цисплатин 100 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день; циклофосфамид 1000 мг/м² в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м² в 1-й день + винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день.

Нами разработана программа для ПК по фармакоэкономической оценке химиотерапии мелкоклеточного рака легкого, в которой выбирается схема терапии для каждого пациента и вбивается стоимость данной схемы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этопозид наиболее часто используют в терапии мелкоклеточного рака легкого, поскольку мелкоклеточный рак легкого является основным показанием к назначению в инструкции к лекарственному препарату. Механизм действия этопозидом заключается в блокаде топоизомеразы II, которую выделяют опухолевые клетки, то есть он тормозит их развитие. Однако у препаратов платины (цисплатин, карбоплатин) механизм действия связан с изменением химической структуры

в клетке-мишени, и, таким образом, он обладает способностью сшивать ДНК с помощью платины и ингибировать митоз, что впоследствии приводит к разрушению раковых клеток [4–6].

Противоопухолевое действие доксорубина обусловлено комбинацией различных механизмов, таких как появление новых структур внутри ДНК опухолевой клетки и ингибирование топоизомеразы II, что может привести к гибели клеток или остановке их роста [7, 8]. Как ведущий химиотерапевтический агент, он способен бороться с быстро делящимися клетками и замедлять прогрессирование заболевания, но применение препарата ограничивается только токсичностью в отношении неопухолевых клеток в организме, что напрямую зависит от его концентрации [9,10]. Винкристин выполняет свою противоопухолевую функцию, так как является ингибитором непрерывного митотического деления за счет

связи с тубулином, что предотвращает образование микротрубочек и, следовательно, митотического веретена [11,13]. Таким образом, клеточное деление блокируется, и клетка умирает [12]. Как только формирование митотического веретена блокируется, клетка переходит в апоптоз с активацией p53 или без нее [12].

С использованием Государственного реестра лекарственных средств [13] были проанализированы лекарственные препараты, применяемые в химиотерапии мелкоклеточного рака легкого, на основании чего составлена таблица, где представлены различные торговые наименования данного лекарственного препарата с его производителем и стоимостью за одну упаковку (табл. 1).

Анализ данных по стоимости и производителю позволил выяснить, что цена этопозид варьирует от 462,0 до 550,0 руб., цисплатина – от 135,7 до 438,3, карбоплатина – от 1659,7

Таблица 1

СРАВНЕНИЕ СТОИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ОДНИМ МНН, ОДНОЙ ДОЗИРОВКОЙ, НО РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

МНН	ТН	Дозировка	Производитель	Предельная отпускная цена руб.
Этопозид	Филотид	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 10 мл – флаконы (1)	Россия (АО «Фармасинтез-Норд»)	462,0
	Этопозид-ЛЭНС		Россия (ООО «Верофарм»)	550,0
	Этопозид-Эбеве		Словения («Сандоз»)	494,1
	Этопозид-Тева		Израиль (ООО «Тева»)	494,1
Цисплатин	Цисплатин-РОНЦ®	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл, 50 мл – флаконы (1)	Россия (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)	438,3
	Цитоплатин		Индия («Ципла Лимитед»)	135,7
	Цисплатин-Келун Казфарм		Республика Казахстан («Келун-Казфарм»)	352,3
	Цисплатин		Россия (АО «Фармасинтез-Норд»)	330,0

Окончание таблицы 1

МНН	ТН	Дозировка	Производитель	Предельная отпускная цена руб.
Карбоплатин	Паракт	концентрат для приготовления	Исландия («Актавис Групп ПТС ехф»)	2165,6
	Карбоплатин-РОНЦ	раствора для инфузий, 10 мг/мл, 45 мл – флакон	Россия (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)	2245,5
	Ириноплат		Россия (АО «Фармасинтез-Норд»)	1730,00
	Кемокарб		Германия (Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ)	2432,26
	Карбоплатин-Тева		Израиль (ООО «Тева»)	1897,09
	Карбоплатин		Россия (ЗАО «Биокад»)	1659,71
Доксорубин	Доксорубин-РОНЦ®	лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения, 10 мг	Россия (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)	210,00
	Доксорубин-ДЕКО		Россия (ООО «Компания «Деко»)	197,30
	Доксорубин-ЛЭНС		Россия (ООО «Верофарм»)	182,04
	Никорубин		Россия (АО «Фармасинтез-Норд»)	172,84
	Доксорубин-Тева		Израиль (ООО «Тева»)	171,81
	Адрибластин® НоваМедика		Россия (ООО «НоваМедика»)	183,42
Винкристин	Винкристин-РОНЦ®	раствор для внутривенного введения, 1 мг/мл, 1 мл	Россия (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)	171,00
	Винкристин-Тева		Израиль (ООО «Тева»)	
Циклофосфамид	Эндоксан	порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 200 мг	Германия («Бакстер Онкология» ГмбХ)	185,20
	Циклофоцил		Россия (АО «Фармасинтез-Норд»)	114,00
	Циклофосфан		Россия (ООО «Компания «ДЕКО»)	99,45

Таблица 2

СРЕДНЯЯ СТОИМОСТЬ ОДНОЙ УПАКОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Лекарственный препарат (МНН)	Дозировка	Средняя стоимость (1 упаковка), руб.
Этопозид	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 10 мл – флаконы (1)	500,8
Цисплатин	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл, 50 мл – флаконы (1)	314,1
Карбоплатин	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл, 45 мл – флакон	2021,7
Доксорубицин	лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения, 10 мг	186,2
Винкристин	раствор для внутривенного введения, 1 мг/мл, 1 мл	264,5
Циклофосфамид	порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 200 мг	132,8

до 2432,2, доксорубицина – от 171,8 до 210,0, винкристина – от 171,00 до 358,03, циклофосфамида – от 99,45 до 185,20 руб. Стоит обратить внимание, что препараты, используемые в химиотерапии рака легкого, в основном российского производства.

Таким образом, на основании табл. 1 можно сделать таблицу со средней стоимостью лекарственного препарата (табл. 2).

На основании проведенного расчета стоимости одного курса химиотерапии для сред-

нестатистического взрослого человека (мужчины) с поверхностью тела 1,8 м² получились следующие данные, занесенные в табл. 3.

Таким образом, нами приведены данные о средней стоимости препаратов и стоимости применяемых схем лечения мелкоклеточного рака легкого.

Следует отметить, что разработанная нами программа для ПК предназначена для проведения фармакоэкономического анализа терапии пациентов с мелкоклеточным раком

Таблица 3

СТОИМОСТЬ СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Схема химиотерапии	Стоимость одного курса (затраты на лекарственные препараты), руб.
Этопозид 100–120 мг/м ² в 1–3-й дни + карбоплатин АУС 4–6 в 1-й день	5545,9
Этопозид 100 мг/м ² в 1–3-й дни + цисплатин 100 мг/м ² в 1-й день	2758,9
Циклофосфамид 1000 мг/м ² в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м ² в 1-й день + винкристин 1,5 мг/м ² в 1-й день	3664,7

легкого различной степени тяжести в онкологических диспансерах с целью оценки экономической эффективности фармакотерапии.

В программе врач может вводить и редактировать данные о пациенте: фамилия, имя, отчество; дата рождения, чтобы автоматически рассчитать возраст пациента; пол; площадь поверхности тела; дополнительная информация (например, хронические заболевания, перенесенные травмы, операции и т. п.). Вводить и редактировать анамнез пациента: стадия заболевания; размер опухоли; вовлечение региональных лимфатических узлов; наличие метастазов; общее состояние до начала лечения; сопутствующие заболевания; продолжительность курения.

Можно вводить и редактировать данные о лечении (химиотерапии): дата становления на учет и дата снятия с учета для того, чтобы рассчитать количество прожитых месяцев. Врач может выбрать схему лечения, заложенную в программе, ввести количество дней введения в тарифе, стоимость схемы лечения, стоимость койко-дня и количество курсов, которые прошел пациент. Данная программа автоматически посчитает прямые медицинские затраты на ведение данного пациента и сформирует параметры выборки пациентов из базы данных. Затем проведет фармакоэкономический анализ схем, заложенных в программе.

ВЫВОДЫ

1. Анализ трех схем лечения мелкоклеточного рака легкого показал, что стоимость схем варьирует от 2758,9 до 5545,9 руб. за один курс лечения.

2. Проведенные исследования являются неотъемлемым этапом последующего фармакоэкономического анализа химиотерапии мелкоклеточного рака легкого, в котором

будут учтены затраты и эффективность проводимой терапии.

3. Разработанная программа поможет автоматически рассчитать стоимость химиотерапии мелкоклеточного рака легкого и провести фармакоэкономический анализ схем терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Солодянкина Т.Н., Елисеева Е.В. Вопросы фармакоэкономики в онкологии // ТМЖ. – 2009. – Т. 2. – С. 36.
2. Колбин А.С. Фармакоэкономические исследования в онкологии на основе реальной клинической практики или моделирования // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2. – №2. – С. 25–29.
3. Авксентьева М.В. Фармакоэкономика в онкологии: предпосылки, состояние и перспективы стандартизации онкологической помощи // Злокачественные опухоли. 2012. – №2. – С. 34–36.
4. Кулинчик Т.В. Цисплатин: история открытия противоопухолевой активности // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2013. – Т. 1. – №11. – С. 87–90.
5. Dasari S., Tchounwou P.B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action // *European journal of pharmacology*. – 2014. – V. 740. – P. 364–378.
6. Iwasaki Y., Nagata K., Nakanishi M., Natsuhara A., Kubota Y., Ueda M., Arimoto T., Hara H. Double-cycle, high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide followed by peripheral blood stem-cell transplantation for small cell lung cancer // *Chest*. – 2005. – V. 128(4). – P. 2268–73.
7. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in anti-tumor activity and cardiotoxicity // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – V. 56(2). – P. 185–229. DOI: 10.1124/pr.56.2.6. PMID: 15169927.

8. Tacar O., Dass C.R. Doxorubicin-induced death in tumour cells and cardiomyocytes: is autophagy the key to improving future clinical outcomes // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2013. – V. 65(11). – P. 1577–89. DOI: 10.1111/jphp.12144. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24102557.
9. Box V.G. The intercalation of DNA double helices with doxorubicin and nogalamycin // *J.Mol. Graph. Model.* – 2007. – V. 26(1) – P. 14–9. DOI: 10.1016/j.jmgm.2006.09.005.
10. Liu Y.M., Chen H.L., Lee H.Y., Liou J.P. Tubulin inhibitors: A patent review // *Expert. Opin. Ther. Patents.* – 2014. V. 24. – P. 69–88. DOI: 10.1517/13543776.2014.859247.
11. Cormier A., Knossow M., Wang C., Gigant B. The binding of vinca domain agents to tubulin: Structural and biochemical studies // *Methods Cell. Biol.* – 2010. – V. 95. – P. 373–390. DOI: 10.1016/S0091-679X(10)95020-6.
12. Su J.W., Zhou X.H., Ye Y.X., Jiang Q. Effects of oxymatrine and vincristine on drug resistance in HCT-8/VCR cells and its mechanism // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* – 2020. – V. 36(4). – P. 350–353. DOI: 10.12047/j.cjap.5925.2020.075.
13. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.

ASSESSMENT OF THE ECONOMIC COSTS OF DRUGS FOR CHEMOTHERAPY OF SMALL CELL LUNG CANCER IN VARIOUS TREATMENT REGIMENS

T.A. Berezhnova, I.P. Moshurov, E.A. Lunyova, V.A. Borisov, N.Y. Kuzmenko

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

The aim of the study is to research the range of drugs used in the chemotherapy of small cell lung cancer with their subsequent economic evaluation in the therapy of this pathology. The analysis of the cost of drugs according to the state register of medicines providing treatment regimens for small cell lung cancer was carried out. A list of the most commonly used drugs has been formed according to clinical recommendations for calculating the cost of a course of treatment. A comparative analysis of the cost of medicines with one international nonproprietary name, but different trade names with the same dosage, was carried out. The cost of 1 course of chemotherapy was calculated and the difference in the cost of a specific scheme was estimated.

Keywords: chemotherapy, small cell lung cancer, carboplatin; cisplatin, etoposide, doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, cost of therapy, pharmacoeconomical analysis

УДК 615.12

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.44.69.005>

АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ СЫРЬЕ КАШТАНА КОНСКОГО

И.А. Занина, канд. фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, irin-zanina@yandex.ru

А.Д. Дунилин, студент 4 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж

А.С. Чистякова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж

Ф.Д. Евсиков, студент 4 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж

В работе представлены результаты исследования рынка лекарственных препаратов, содержащих сырье каштана конского. Проведен анализ Государственного реестра лекарственных средств, который показал, что в гражданском обороте зарегистрировано 13 препаратов на основе каштана конского. Также были проанализированы розничный и оптовый сегменты регионального фармацевтического рынка. Установлено, что в оптовом сегменте присутствуют лишь 10 наименований препаратов, тогда как в розничном сегменте потребительским спросом пользовались препараты восьми торговых наименований. На основе полученных результатов авторы выдвинули гипотезу о возможной оптимизации предложений лекарственных препаратов на основе сырья каштана конского на региональном рынке по нескольким направлениям.

Ключевые слова: лекарственный препарат, каштан конский, анализ рынка

В России интерес к лекарственным растениям как к источнику сырья для производства лекарственных препаратов (ЛП) является стабильным, что согласуется с общемировыми

тенденциями. Так, перспективным лекарственным растением является каштан конский, который широко используется в научной и народной медицине многих стран. С давних времен в качестве лекарственного сырья в народной медицине используют цветы, семена, кору и кожуру спелых семян. В начале XIX века в Европе порошки из коры и плодов каштана применялись против малярии, лихорадок и дизентерии. О возможности использования каштана конского в научно-практической медицине стало известно в конце XIX века, тогда же были опубликованы первые работы, посвященные успешной терапии настойкой каштана геморроя и варикозных проявлений. Обширное производство флеботоников в промышленных масштабах на основе каштана конского датируется серединой XX века [1,2].

Основными действующими веществами сырья каштана являются тритерпеновый сапонин – эсцин и комплекс флавоноидов, которые оказывают выраженное противоотечное, противовоспалительное, вентонизирующее и ангиопротекторное действие. В клинической практике широко используются лекарственные препараты на основе семян каштана конского и на основе эсцина [3].

При этом результаты многочисленных клинических испытаний указывают на малую токсичность препаратов из сырья каштана конского [4,5].

Широкий спектр фармакотерапевтического действия биологически активных веществ сырья каштана конского обуславливает необходимость разнообразного ассортимента лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке и перспективность сырьевой базы лекарственного растения для фитониринга [6].

Цель настоящей работы – анализ фармацевтического рынка лекарственных препаратов на основе сырья каштана конского.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стал ассортимент лекарственных препаратов на основе семян каштана конского, представленный на общероссийском фармацевтическом рынке и региональном фармацевтическом рынке – на примере Воронежской области.

Информационную базу исследования составили данные Государственного реестра лекарственных средств (по состоянию на 20 декабря 2021 года), регионального аналитического отчета DSM Group по аптечным продажам в Воронежской области за период с декабря 2021 года по июль 2022 года, сводного прайс-листа предложений оптовых фармацевтических организаций на территории Воронежской области (по состоянию на 22 января 2022 года), интернет-ресурсов «Видаль» и РЛС [7–11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ Государственного реестра лекарственных средств показал, что в гражданском обращении в РФ зарегистрировано 13 наименований ЛП на основе сырья каштана конского, в том числе 8 ЛП на основе семян каштана

конского и 5 ЛП на основе эсцина (табл. 1). Доля зарубежных стран в общей структуре производителей является преобладающей – 62%.

Ассортимент зарегистрированных препаратов, в состав которых входит каштан конский, представлен различными лекарственными формами (ЛФ), преимущественно это гели для наружного применения и таблетки (доля данных ЛФ составляет 46% и 15% соответственно). В меньшей степени представлены: раствор для приема внутрь, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, крем для наружного применения, экстракт для приема внутрь и суппозитории ректальные – по 1 ЛФ (8%).

Для реализации следующего этапа исследования был проведен анализ предложений исследуемых ЛП в оптовом сегменте регионального фармацевтического рынка на примере Воронежской области. Установлено, что объем предложений фармдистрибьюторов составляет 10 наименований, то есть соответствует базовой широте на 77% (табл. 2).

Далее на основе регионального аналитического отчета маркетингового агентства DSM Group за декабрь 2021 года исследовали структуру аптечных продаж ЛП на основе каштана конского в Воронеже и области.

Сравнительный анализ полученных результатов с данными по оптовому сегменту рынка выявил, что на региональном рынке потребителем спросом пользуются 8 наименований ЛП из 10, присутствующих в оптовом звене (табл. 3). Соответственно, региональная широта исследуемых препаратов составляет 62%.

Таким образом, на региональном фармрынке в структуре дистрибьюторских предложений отсутствуют Венитан Н, Доктор Тайсс Венен гель и Флебагель, и из представленных в фармретеиле 10 наименований спросом не пользуются Конского каштана экстракт жидкий и Веноплант.

В то же время по объему аптечных продаж в денежном выражении лидирует препарат

Таблица 1

ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ЛП НА ОСНОВЕ СЫРЬЯ КАШТАНА КОНСКОГО

№ п/п	Торговое наименование	Форма выпуска	Страна-производитель
1	Конского каштана экстракт жидкий	Экстракт для приема внутрь	Россия
2	РектАктив	Суппозитории ректальные	Россия
3	Эскузан	Раствор для приема внутрь	Германия
4	Веноплант	Таблетки	Германия
5	АнгиоНорм	Таблетки	Россия
6	Венитан Н	Крем для наружного применения	Словения
7	Доктор Тайсс Венен гель	Гель для наружного применения	Германия
8	Флебагель	Гель для наружного применения	Словения
9	L-Лизина эсцинат	Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения	Россия
10	Детрагель	Гель для наружного применения	Россия
11	Венитан	Гель для наружного применения	Словения
12	Венитан Форте	Гель для наружного применения	Словения
13	Репарил-гель Н	Гель для наружного применения	Германия

Таблица 2

АССОРТИМЕНТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СЫРЬЯ КАШТАНА КОНСКОГО В ОПТОВОМ СЕГМЕНТЕ РЕГИОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

№	Наименование ЛП	Наличие
1	Конского каштана экстракт жидкий	+
2	РектАктив	+
3	Эскузан	+
4	Веноплант	+
5	АнгиоНорм	+
6	Репарил-гель Н	+
7	Венитан Н	-
8	Доктор Тайсс Венен гель	-
9	Флебагель	-
10	L-Лизина эсцинат	+
11	Детрагель	+
12	Венитан	+
13	Венитан Форте	+

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ СЫРЬЯ КАШТАНА КОНСКОГО В ОПТОВОМ И РОЗНИЧНОМ СЕГМЕНТЕ
РЕГИОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА**

№	Наименование ЛП	Оптовый сегмент	Розничный сегмент
1	Конского каштана экстракт жидкий	+	–
2	РектАктив	+	+
3	Эскузан	+	+
4	Веноплант	+	–
5	АнгиоНорм	+	+
6	Репарил-гель Н	+	+
7	Венитан Н	–	–
8	Доктор Тайсс Венен гель	–	–
9	Флебагель	–	–
10	L-Лизина эсцинат	+	+
11	Детрагель	+	+
12	Венитан	+	+
13	Венитан Форте	+	+

Детрагель. Установлено, что его суммарный объем продаж за декабрь 2021 года составил 387 526 руб. при общей емкости регионального рынка за месяц – 2 млрд 34 млн 829 тыс. 47 руб.

Для исследования особенностей потребления лекарственных препаратов на основе сырья каштана конского изучили динамику

розничных продаж на примере наиболее потребляемого препарата – Детрагель, гель для наружного применения в тубе 40 г. Анализ проведен на основании статистических данных о продаже препарата за декабрь 2021 г. – июль 2022 г. в натуральном и стоимостном выражении на региональном фармацевтическом

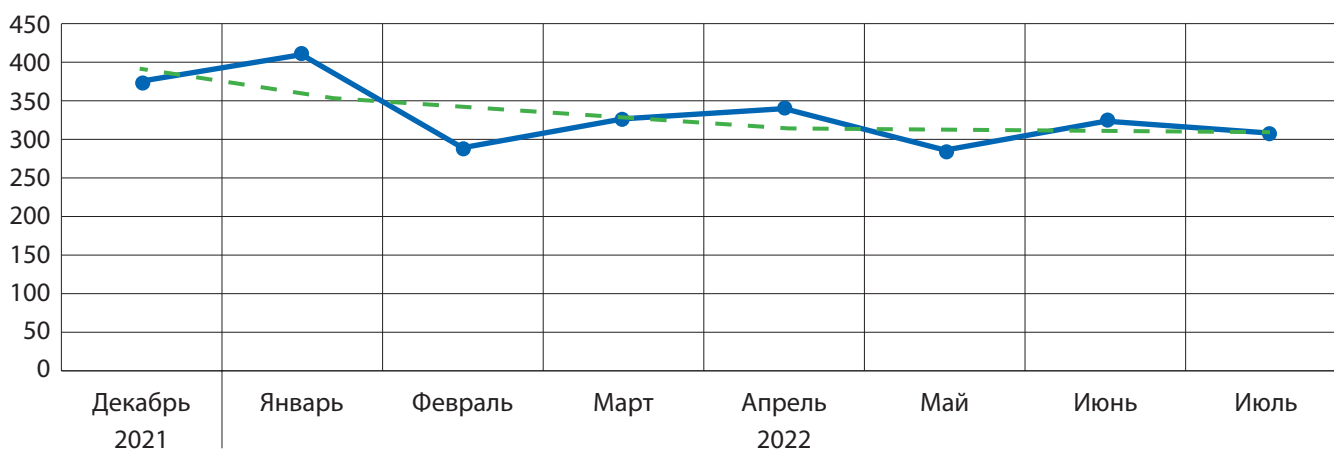


РИС. 1. Динамика розничной продажи лекарственного препарата Детрагель 40 г в натуральном выражении

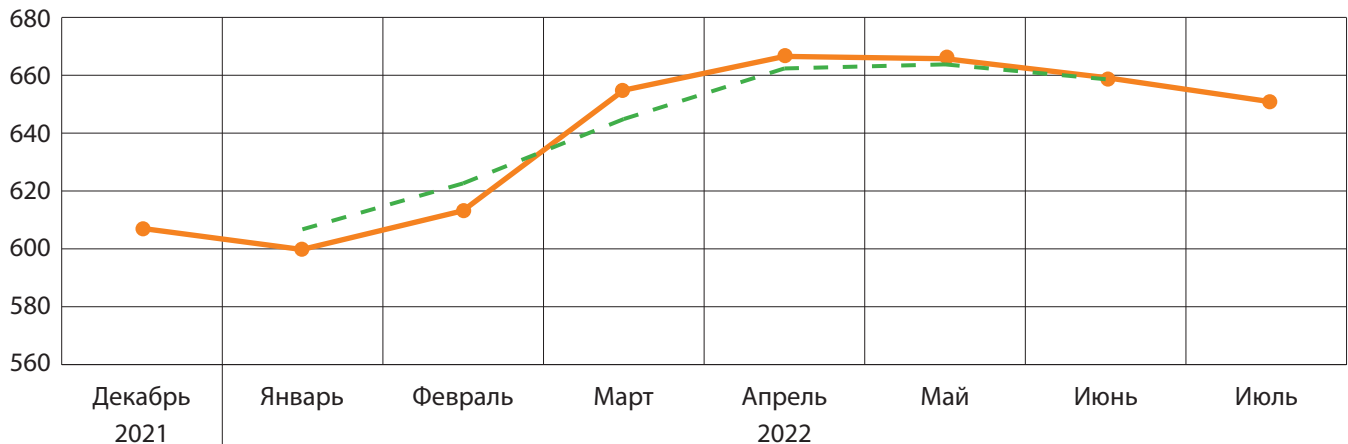


РИС. 2. Динамика средней цены за упаковку лекарственного препарата Детрагель 40 г

рынке. Выявлена слабая зависимость между ценой на исследуемый ЛП и объемом его продаж (коэффициент корреляции $-0,6$). Наблюдается постепенное снижение натурального объема продаж ЛП – за исследуемый период продажи сократились примерно на 20% от первоначального объема наряду с увеличением стоимости упаковки (рис. 1).

Так, в марте 2022 г. зафиксирован резкий скачок цены на 7%, после которого стоимость одной упаковки препарата установилась на уровне 650–670 руб. (рис. 2). Наряду с увеличением средней розничной цены за упаковку в марте 2022 г. выросли продажи препарата в упаковках, что может свидетельствовать о преимущественном влиянии на потребительский спрос неценовых факторов, таких как сезонность, активное продвижение лекарственного препарата и др.

ВЫВОДЫ

Несмотря на значительный интерес со стороны потребителей к лекарственным растительным препаратам, спрос на ЛП на основе каштана конского не является стабильным. Выявлено отсутствие некоторых позиций препаратов в оптовом сегменте регионального фармацевтического рынка, что затрудняет доступность этих препаратов для конечных потребителей. Анализ динамики розничных

продаж наиболее востребованного на региональном уровне препарата Детрагель не установил зависимости спроса от цены, что указывает на необходимость исследования влияния неценовых факторов на потребление ЛП.

По нашему мнению, возможна оптимизация предложений ЛП на основе сырья каштана конского на региональном рынке по следующим направлениям:

- в рамках пробного маркетинга дополнить ассортимент фармдистрибьюторов препаратами наименований: Венитан Н, Доктор Тайсс Венен гель и Флебагель;
- на основе мониторинга аптечных продаж за 3–4 месяца при отсутствии потребительского спроса на Конского каштана экстракт жидкий и Веноплант принять решение о выведении их из ассортимента;
- проанализировать потребительские предпочтения при выборе лекарственных препаратов на основе сырья каштана конского;
- исследовать влияние неценовых факторов на потребление препарата Детрагель и других препаратов на основе сырья каштана конского.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дунилин А.Д. *Определение содержания экстрактивных веществ в цветках каштана*

- конского обыкновенного, заготовленного в Воронежской области / А.Д. Дунилин, А.С. Чистякова // Молодежь и наука: шаг к успеху. Сборник научных статей 5-й Всероссийской научной конференции перспективных разработок молодых ученых. В 5-ти томах. – 2021. – С. 161–163.
2. Куцик Р.В. Каштан конский (*Aesculus hippocastanum* L.). Аналитический обзор / Р.В. Куцик, Б.М. Зузук, В.В. Дьячок // Провизор. – 2002. – №4. – С. 12–18.
 3. Саушкина А.С. Фитохимическое исследование листьев и цветков каштана конского обыкновенного: Статья в сборнике трудов конференции / А.С. Саушкина, Л.Н. Савченко, Т.Т. Лихота // III Гаммермановские чтения: Сборник научных трудов научно-методической конференции. Санкт-Петербург, 2017. – С. 110–113.
 4. Богачев В.Ю. Экстракт конского каштана. Update-2022 / В.Ю. Богачев, Б.В. Болдин, П.Ю. Туркин // *Consilium Medicum*. – 2022. – Т. 24. – №1. – С. 42–48. – DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201439. – EDN RIQBFF.
 5. Мубаракшина О.А. Применение препаратов экстракта конского каштана в практике лечения хронических заболеваний вен / О.А. Мубаракшина, М.Н. Сомова, Ю.М. Дронова // *Терапия*. – 2017. – №6(16). – С. 114–120. – EDN ZSSPMV.
 6. Белов П.В. Фармакогностическое исследование каштана конского обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.) как перспективного источника биологически активных веществ: Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук: 14.04.02. – Самарский государственный университет, Самара, 2020. – 164 с.
 7. Grls [Электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 20.12.2021).
 8. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка компании DSM Group. – Режим доступа: <https://dsm.ru/news/663/>
 9. Статистические данные компании IQVIA. – Режим доступа: <https://www.iqvia.com/locations/russia/publications>
 10. Vidal [Электронный ресурс] URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения: 21.12.2021).
 11. Rlsnet [Электронный ресурс] URL: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 21.12.2021).

ANALYSIS OF THE MARKET OF MEDICINES CONTAINING RAW HORSE CHESTNUT

I.A. Zanina, A.D. Dunilin, A.S. Chistyakova, F.D. Evsikov

Voronezh State University, Voronezh, Russia

The paper presents an analysis of the market of preparations containing raw horse chestnut. A study of the State Register of Medicines was conducted, which showed that at the moment 13 medicines based on horse chestnut have been registered. The retail and wholesale segments of medicines were also investigated. As a result of the analysis, it turned out that there are only 10 items in the wholesale segment, in turn, it was revealed that eight trade names were in consumer demand in the retail segment. The authors hypothesized about the possible optimization of medicine's offers based on horse chestnut raw materials on the regional market in the several areas.

Keywords: marketing research, horse chestnut, market analysis

УДК 614.27

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.45.67.006>

ОЦЕНКА ВЕЛИЧИНЫ РИСКОВ ПРИ ОТПУСКЕ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОДРОСТКОВОЙ ГРУППЕ НАСЕЛЕНИЯ

А.А. Синицына, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация, sinitsyna_a_a@staff.sechenov.ru

М.Н. Денисова, ФГБНУ «Национальный НИИ Общественного здоровья имени Семашко», г. Москва, Российская Федерация, denisovamn@gmail.com

Т.М. Литвинова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация, litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru

И.Ю. Глазкова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация, glazkova_i_yu@staff.sechenov.ru

А.С. Белослудцев, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация, belosludtsev_a_s@staff.sechenov.ru

Были идентифицированы семь видов рисков, которые могут возникнуть при отпуске безрецептурного лекарственного препарата подростку: ошибки при приобретении лекарственного препарата, использование информации, полученной из непроверенных источников, употребление психоактивных веществ, неправильное применение, низкая медицинская грамотность, неправильное хранение, отравление. Группой экспертов проведена оценка вероятности наступления каждого из рисков и критичности его последствий. С помощью матрицы рисков была оценена величина идентифицированных рисков. Среди рассматриваемых рисков только один – ошибка при приобретении лекарственного препарата (9 баллов) – является существенным. Риском с наименьшей величиной стал риск неправильного применения лекарственного препарата (2 балла).

Ключевые слова: подростки, отпуск ЛП, безрецептурные ЛП, самолечение, риски, матрица риска, величина риска

Согласно действующему законодательству РФ, возрастные ограничения на отпуск лекарственных препаратов (ЛП) отсутствуют [1,2], поэтому при отпуске ЛП лицам, не достигшим 18 лет, необходимо руководствоваться общими нормами гражданского законодательства. Статьи 28 и 26 ГК РФ [3] регламентируют дееспособность, соответственно, малолетних (не достигших возраста 14 лет) и несовершеннолетних (от 14 до 18 лет) граждан. Обе эти категории имеют право совершать мелкие бытовые сделки. Следовательно, фармацевтические работники (ФР) осуществляют отпуск безрецептурных лекарственных средств несовершеннолетним согласно внутренним морально-этическим нормам, не имея регламентированных оснований для отказа в покупке.

Исследование, проведенное в 2019 г., показало, что респонденты с начальным или средним уровнем образования подвергались более высокому риску при самолечении, чем лица с высшим образованием [4]. Низкая медицинская грамотность является основным

фактором риска в концепции ответственного самолечения подростков [5]. Часто подростки не понимают информацию, указанную на этикетке или в инструкции к ЛП [6].

Опрос, проведенный среди учеников старших классов в г. Москве, показал, что 72% респондентов покупают безрецептурные лекарственные препараты самостоятельно, без сопровождения взрослых [7], при этом 65% подростков совершали покупку без рекомендаций и предписаний врача.

Употребление психоактивных веществ подростками является новой проблемой общественного здравоохранения, которая может усугубляться в рамках самолечения [8]. Исследования показали, что существует взаимосвязь между употреблением алкоголя, табака и частотой обращения к самолечению [9].

Кроме того, актуальной социальной проблемой современного общества является применение ЛП с целью преднамеренного отравления или суицида среди подростков [10]. Согласно данным ВОЗ, самоубийство является второй по распространенности причиной смерти среди молодых людей в возрасте от 15 до 29 лет [11]. В России ежегодно 16 подростков на каждые 100 тыс. совершают суицид [12]. Начиная с 14–15 лет суицидальная активность возрастает, достигая своего максимума в 16–19 лет, также подростки склонны к повторению суицидальных попыток: самыми частыми способами, к которым прибегает подросток при совершении суицида, являются повешение у мальчиков и отравление у девочек [12]. Исследования показали, что в последние годы количество преднамеренных отравлений лекарственными препаратами у подростков увеличилось более чем в 2,5 раза [13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Идентификация рисков была проведена методом анализа результатов проведенного

опроса, в котором приняли участие 186 респондентов. Сбор данных проводился с помощью анкетирования. Репрезентативность выборки была рассчитана статистическим методом:

$$SS = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{C^2} = 125,$$

где Z = Z -фактор (1,96 для 95% доверительного интервала); p = процент интересующих респондентов или ответов, в десятичной форме (0,5 по умолчанию); C = доверительный интервал, в десятичной форме ($\pm 5\%$).

Выборка осуществлялась вероятностным стратифицированным методом. Было проведено исследование (анкетирование) по сбору мнений фармацевтических работников (ФР) о случаях отказа покупателям-подросткам в отпуске лекарственных препаратов, вызванном собственными сомнениями.

Для получения согласованного мнения группы экспертов о вероятности наступления идентифицированных рисков был использован метод Дельфи. Опрос проводился в два тура. Экспертами выступили специалисты с высшим фармацевтическим образованием, работающие в должности «заведующий аптекой» или «заместитель заведующего аптекой» и имеющие стаж работы по профессии не менее 10 лет. Выборка респондентов-экспертов осуществлялась детерминированным методом – с целью участия в опросе специалистов с фармацевтическим образованием различных должностей, стажа работы и возраста. Всего в опросе приняли участие 10 человек. Свое мнение респонденты выражали путем оценки вероятности наступления каждого из перечисленных рисков (в процентах), руководствуясь исключительно своим мнением и опытом, при этом была использована шкала для оценки последствий риска (табл. 1).

Для оценки последствий наступления риска был использован метод структуриро-

Таблица 1

ШКАЛА ОЦЕНИВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ РИСКА

Интервал вероятностей, %	Словесная формулировка	Числовая оценка
1–33	низкая	1
34–67	средняя	2
68–100	высокая	3

ванного интервью. Группа экспертов, опрошенных ранее, оценила последствия наступления каждого идентифицированного риска оценкой по четырехбалльной системе (табл. 2).

Для оценки величины риска была использована модель матрицы рисков (рис. 1).

Расчет количества баллов риска проводился по формуле: количество баллов = средняя числовая оценка вероятности наступления \times средняя числовая оценка наступления вероятности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Были идентифицированы 7 основных рисков:

Степень критичности наступивших последствий	Критическая	Умеренный	Существенный	Недопустимый
	Высокая	Умеренный	Умеренный	Существенный
	Средняя	Допустимый	Умеренный	Умеренный
	Низкая	Незначительный	Допустимый	Умеренный
	Вероятность возникновения	Низкая	Средняя	Высокая

РИС. 1. Модель матрицы рисков

Таблица 2

ШКАЛА ОЦЕНИВАНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ НАСТУПЛЕНИЯ РИСКА

Словесная формулировка	Числовая оценка
низкая	1
средняя	2
высокая	3
критическая	4

- 1) ошибки при приобретении ЛП;
- 2) использование информации, полученной из непроверенных источников;
- 3) неправильное применение;
- 4) низкая медицинская грамотность;
- 5) неправильное хранение;
- 6) отравление;
- 7) употребление психоактивных веществ.

Экспертами была проведена оценка вероятности наступления каждого из идентифицированных рисков (табл. 3), согласно справочной информации об интервалах вероятностей и числовой оценке.

Все оценки были выставлены во время первого тура опроса. При демонстрации средней числовой оценки вероятности наступления во время второго тура никто из экспертов не изменил своего мнения.

ЧИСЛОВАЯ ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ РИСКОВ

№ эксперта	Риск						
	Ошибки при приобретении ЛП	Использование информации, полученной из непроверенных источников	Употребление психоактивных веществ	Неправильное применение	Низкая медицинская грамотность	Неправильное хранение	Отравление
1	2	2	2	3	2	1	1
2	3	4	2	2	3	2	1
3	3	3	1	2	2	1	1
4	4	3	2	1	2	2	1
5	3	2	2	2	3	1	1
6	2	3	1	1	1	1	2
7	3	1	2	2	2	1	1
8	4	4	3	3	2	2	2
9	3	4	1	1	2	1	1
10	4	3	2	1	2	2	1
Средняя числовая оценка вероятности наступления	3	3	2	2	2	2	1
Словесная формулировка	Высокая	Высокая	Средняя	Средняя	Средняя	Средняя	Низкая

Наиболее вероятным событием эксперты назвали ошибочное приобретение подростком лекарственного препарата, отличного от того, который к покупке планировал сам подросток или лица, попросившие его о приобретении: другие ТН, дозировка или ЛФ, с последующим возможным конфликтом с представителями ребенка с просьбой вернуть или обменять ЛП. Также к событиям с высокой вероятностью наступления относится использование подростком информации

из непроверенных источников, включая советы ровесников и сведения, полученные из социальных сетей.

К событиям со средней вероятностью наступления эксперты отнесли:

- употребление психоактивных веществ;
- неправильное применение подростком ЛП в результате непонимания терминов, употребляемых фармацевтическим работником;
- низкую медицинскую грамотность – способность получать и понимать информацию,

связанную с вопросами здоровья, следовать инструкциям по лечению;

- непонимание подростком правил и требований к месту хранения приобретенного ЛП.

Наименее вероятным событием эксперты посчитали приобретение ЛП подростком с целью отравления.

Также экспертами была дана оценка последствий наступления каждого из рисков (табл. 4) с использованием справочных материалов.

Наиболее критическим эксперты посчитали покупку подростком лекарственного пре-

парата с целью отравления. Риск употребления психоактивных веществ эксперты отнесли к событию с высокой степенью последствий. Наименее рисковым событием эксперты посчитали неправильное применение ЛП подростком.

Для определения величины риска была использована выбранная ранее модель матрицы определения рисков (рис. 1). Приобретение лекарственного препарата (рис. 2) с торговым наименованием, дозировкой или лекарственной формой, отличными от планируемых к покупке, – единственный рассма-

Таблица 4

ОЦЕНКА ПОСЛЕДСТВИЙ НАСТУПЛЕНИЯ ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ РИСКОВ

№ эксперта	Риск						
	Ошибки при приобретении ЛП	Использование информации, полученной из непроверенных источников	Употребление психоактивных веществ	Неправильное применение	Низкая медицинская грамотность	Неправильное хранение	Отравление
1	2	2	3	1	2	4	4
2	4	3	2	2	4	1	3
3	2	2	2	1	2	2	4
4	2	2	4	1	2	4	4
5	2	3	4	3	2	3	4
6	2	1	3	1	1	2	4
7	2	2	2	1	2	1	2
8	2	2	2	2	1	3	4
9	3	1	1	1	3	2	4
10	2	2	4	1	1	2	3
Средняя числовая оценка вероятности наступления	2	2	3	1	2	2	4
Словесная формулировка	Средняя	Средняя	Высокая	Низкая	Средняя	Средняя	Критическая

Степень критичности наступивших последствий	Критическая	Отравление		
	Высокая		Употребление психоактивных веществ	Ошибки при приобретении
	Средняя		Низкая медицинская грамотность Неправильное хранение	Использование информации, полученной из непроверенных источников
	Низкая		Неправильное применение	
	Вероятность возникновения	Низкая	Средняя	Высокая

РИС. 2. Матрица идентифицированных рисков

триваемый риск с существенной величиной (9 баллов). В случае отпуска ЛП подростковой группе населения возраст и отсутствие опыта увеличивают шанс возникновения данного риска. В соответствии с постановлением правительства РФ от 31.12.2020 №2463 «Об утверждении Правил продажи товаров по договору розничной купли-продажи перечня товаров длительного пользования, на которые не распространяется требование потребителя о безвозмездном предоставлении ему товара, обладающего этими же основными потребительскими свойствами, на период ремонта или замены такого товара, и перечня непродовольственных товаров надлежащего качества, не подлежащих обмену, а также о внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации» и правилами работы системы ИС МДЛП (Информационная система мониторинга движения лекарственных препаратов), фармацевтический работник не имеет возможности вернуть или обменять проданный ЛП надлежащего качества. В случае наступления этого риска ФР может оказаться в конфликт-

ной ситуации, не имея возможности помочь потребителю.

Рисками с умеренной величиной стали использование информации из непроверенных источников (6 баллов), употребление психоактивных веществ (6 баллов), отравление (4 балла), низкая медицинская грамотность (4 балла) и неправильное хранение (4 балла). Использование информации, полученной из непроверенных источников, – единственный риск из данной группы, вероятность наступления которого эксперты оценили как высокую. Идентификация именно этого риска в ряде случаев может оказаться самой сложной для ФР, так как не зависит от его опыта и навыков.

Риски злоупотребления ЛП, низкой медицинской грамотности, неправильного хранения и применения (2 балла) имеют среднюю вероятность возникновения. Вероятность наступления рисков, связанных с отсутствием у подростка базовых знаний и опыта, может быть снижена путем подробного фармацевтического консультирования с объяснением непонятных подростку терминов.

Отравление (4 балла) – единственный риск с критическим уровнем последствий наступления, причем это риск с наименьшей вероятностью наступления из рассматриваемых.

ВЫВОДЫ

Среди рассматриваемых рисков только один – ошибка при приобретении ЛП – является существенным. Риском с наименьшей величиной стал риск неправильного применения ЛП. Целесообразно составление реестра рисков и проработка плана действий при их возникновении, а также снижение величины рисков, в первую очередь рисков с красными и оранжевыми маркерами. В отсутствие возможности полного предотвращения наступления всех рисков важно разработать методы управления данными рисками, такие как внутреннее закрепление регламентов фармацевтического консультирования подростков, проведение обучения сотрудников и разъяснение последствий наступления рисков.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 июля 2017 г. №403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».
3. Гражданский кодекс Российской Федерации.
4. Tesfamariam S., Anand I.S., Kaleab G., Berhane S., Woldai B., Habte E., Russom M. *Self-medication with over the counter drugs, prevalence of risky practice and its associated factors in pharmacy outlets of Asmara, Eritrea* // BMC Public Health. – 2019. – №19(1). – P. 159.
5. Ngoh L.N. *Health literacy: a barrier to pharmacist-patient communication and medication adherence* // Journal of the American Pharmacists Association. – 2009. – №49(5). – P. 132–146.
6. Berkman N.D., Sheridan S.L., Donahue K.E., Halpern D.J., Crotty K. *Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review* // Annals of Internal Medicine. – 2011. – №155(2). – P. 97–107.
7. Денисова Л.Г., Тырановец С.В. *Самолечение у подростков* // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2015. – №2. – С. 63–68.
8. Brener N.D., Billy J.O., Grady W.R. *Assessment of factors affecting the validity of self-reported health-risk behavior among adolescents: evidence from the scientific literature* // Journal of Adolescent Health. – 2003. – №33(6). – P. 436–457.
9. *The relationship between nicotine and psychosis* // SAGE journals. URL: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2045125319859969?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org (дата обращения: 20.12.22).
10. Тимошилов В.И., Ластовецкий А.Г. *Профилактика злоупотребления наркотическими действующими веществами среди школьников* // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – №3. – С. 273–276.
11. *Каждые 40 секунд в мире происходит самоубийство* // WHO. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-09-2019-suicide-one-person-dies-every-40-seconds> (дата обращения: 30.01.2023).
12. Снягин Ю.В., Снягина Н.Ю. *Детский суицид: Взгляд на проблему.* – 2-е изд. – СПб.: КАРО, 2021. – 192 с.

RISK ASSESSMENT IN THE SALE OF OVER-THE-COUNTER DRUGS TO THE ADOLESCENT POPULATION

A.A. Sinitsyna¹, M.N. Denisova², T.M. Litvinova¹, I.Yu. Glazkova¹, A.S. Belosludtsev¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

² N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Seven types of risks have been identified that may arise when dispensing an over-the-counter drug to a teenager: errors in the purchase of a drug, use of information obtained from unverified sources, use of psychoactive substances, misuse, poor medical literacy, improper storage, poisoning. A group of experts assessed the probability of occurrence of each of the risks and the criticality of its consequences. Using the risk matrix, the magnitude of the identified risks was assessed. Among the considered risks, only one – an error in purchasing a drug (9 points) – is significant. The risk with the lowest value was the risk of misuse of the drug (2 points).

Keywords: adolescents, drug dispensing, over-the-counter drugs, self-medication, risks, risk matrix, risk magnitude

УДК 615.072:615.262:615.28

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.81.98.007>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ПРОВОДНИКОВ В ИЗГОТОВЛЕНИИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

А.И. Копылова, аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, anyuta.zamaraeva@yandex.ru

М.И. Попова, аспирант кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, igorporow2013@yandex.ru

Т.А. Кобелева, доктор фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, kobeleva57@yandex.ru, kobeleva@tyumsmu.ru

А.И. Сичко, доктор фарм. наук, профессор кафедры химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, sichko@tyumsmu.ru

А.А. Емельянов, генеральный директор ООО «Олимп», г. Екатеринбург, tisolium-russia@yandex.ru

В обзоре дана характеристика наиболее часто используемых транскутанных проводников лекарственных средств (ЛС), описаны механизмы действия натуральных и синтетических энхансеров, их преимущества и недостатки. Отмечено, что фармакотерапевтическая ценность мази в значительной степени зависит от динамики высвобождения лекарственных средств. Поэтому ключевым вопросом является разработка новых аппликационных лекарственных форм с усиленным эффектом терапевтически активных агентов, с целенаправленной доставкой их в орган-мишень. В ряде научных публикаций описаны исследования по поиску способов повышения резорбции ЛС из мягких лекарственных форм. Установлено, что для усиления чрескожного транспорта наиболее перспективно использование химических переносчиков (энхансеров) как носителей лекарственных веществ.

Ключевые слова: энхансеры, транскутанные проводники, активаторы переноса, биодоступность, гель «Тизоль», транскутол, диметилсульфоксид, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон

Известно, что мазевая основа, являясь носителем лекарственных веществ (ЛВ), обеспечивает необходимые физико-химические свойства мягких лекарственных форм (МЛФ), а также биофармацевтические и фармакотерапевтические характеристики. Комбинация вспомогательных веществ при изготовлении мази позволяет регулировать биодоступность ЛВ, влиять на их кумуляцию, силу и продолжительность терапевтического действия лекарственной формы (ЛФ) [1].

Кожа – эффективный барьер, защищающий организм от экзогенных воздействий. Роговой слой состоит из плотной консистенции

кератиновых и липидных компонентов, благодаря чему транспорт большинства местно применяемых соединений происходит извилистым путем [2]. Поэтому для улучшения проникновения ЛВ через кожу в состав МЛФ вводят вещества, обратимо преобразующие структуру эпидермиса и ослабляющие гидролипидный барьер, так называемые энхансеры (химические переносчики), или транскутанные проводники (пенетраторы). Установлено, что химические переносчики повышают терапевтическую активность и биодоступность ЛФ [3].

По данным научной литературы, в настоящее время для усиления чрескожного транспорта ЛВ применяются транскутанные проводники следующих групп: терпены и эфирные масла, пирролидоны, сульфоксиды, сложные эфиры, спирты, полиоксиэтиленалкиловые эфиры, полоксамеры, полиоксиэтилированные сорбитаны (твины), элементсодержащие глицерогидрогели [4].

Цель исследования – сравнение современных трансдермальных проводников в изготовлении мягких лекарственных форм для оценки востребованности применения геля «Тизоль» как перспективного носителя лекарственных средств.

Терпены и эфирные масла. По данным многочисленных исследований, в качестве химических усилителей диффузии лекарственных средств через роговой слой кожи используются эфирные (гвоздичное, розмариновое, терпентинное, эвкалиптовое и др.) масла [5,6]. Механизмом действия терпенов (α -пинен, α -терпинеол, D-лимонен, 1,8-цинеол, камфора, карвакрол, карвон, ментол) в качестве транскутанных проводников является нарушение структуры билипидного слоя, образование комплекса между усилителем и действующим веществом и повышение растворимости последнего в липидах кожи [7]. Эфирные масла как проводники фармакологически активных соединений

были использованы, к примеру, для целенаправленной доставки нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (диклофенак натрия, кетопрофен, ибупрофен, индометацин), противоопухолевых (5-фторурацил) препаратов [8]. Терпены стоят в ряду безопасных, нетоксичных, клинически приемлемых энхансеров как для липофильных, так и гидрофильных лекарственных веществ, при этом оказывая дополнительное антисептическое, антиоксидантное, противовоспалительное, антиноцицептивное и ранозаживляющее действие [9].

Пирролидоны. 2-пирролидон, N-метил-2-пирролидон, N-гексил-2-пирролидон, N-додецил-2-пирролидон, поливинилпирролидон (повидон, поли (N-винилпирролидон), поливидон, ПВП), обеспечивая реализацию трансдермального механизма проницаемости кожи, способствуют проникновению через роговой слой фармакологически активных веществ различной природы [10]. Молекула ПВП, водорастворимого нетоксичного биосовместимого матричного полимера, имеет гибкую структуру и различные функциональные группы (гидрофобная алкильная группа и полярная амидная группа в пирролидиновом цикле), что позволяет составлять композиты с гидрофобными и гидрофильными веществами [11]. Повидон вошел в Европейскую фармакопею X издания, а также включен в Food Additive Status List [12–14]. Проведенные исследования показали, что активные фармацевтические агенты, внедренные в трехмерные сети гидрогеля, обладают большей биодоступностью за счет образования водорастворимого комплекса [15]. Пирролидоны усиливают чрескожное проникновение ЛС различной терапевтической направленности: лидокаина гидрохлорида, гризеофульвина, гидрокортизона, эстрадиола, винпоцетина и др. [16]. Недостатками пирролидонов является способность вызывать эритематозные высыпания, анафилаксию [12].

Сульфоксиды. Диметилсульфоксид (димексид, ДМСО) – амфифильное органическое соединение, является одним из наиболее изученных активаторов трансдермального переноса. Используется в качестве пенетранта в композициях с НПВС (диклофенак натрия, кетопрофен), анестетиками (прокаин, лидокаин), противовирусными средствами (ацикловир, идоксуридин) и др. [17,18]. Механизм действия ДМСО заключается во взаимодействии с межмолекулярными белками (денатурация), воздействии на проницаемость кератина (изменение конформации), а также экстракции межмолекулярных липидов [19,20]. Димексид обладает собственной противовоспалительной, обезболивающей, антисептической активностью [21]. ДМСО вызывает аллергические реакции, раздражение кожных покровов (эритемы, чувство жжения, образование волдырей), также существенным недостатком димексида является неприятный чесночный запах.

Сложные эфиры. Представители химического класса «сложные эфиры» (этилацетат, лауриллактат, метиллаурат, цетиллактат, изопропилмирилат, изопропилпальмитат) обладают высокой растворяющей способностью, обеспечивая проникновение терапевтических агентов через эпидермальный барьер путем усиления диффузионной способности ЛВ [22]. Установлено, что изопропилпальмитат (ИПП, эфир пальмитиновой кислоты и изопропилового спирта) и изопропилмирилат (ИПМ, эфир миристиновой кислоты и изопропилового спирта) – нетоксичные и биосовместимые эмульсионные, в основном используемые в качестве масляной фазы кремов и микроэмульсий, – способны стимулировать трансдермальную абсорбцию веществ [23,24]. Изопропилмирилат является одним из наиболее часто применяемых эфиров жирных кислот в наружных лекарственных препаратах, но при этом ИПМ комедогенен и разрыхляет верхние слои кожи [25,26].

Полиоксиэтилированные сорбитаны. Неионогенные поверхностно-активные вещества полисорбат 20 (оксиэтилированный монолаурат сорбитана, Tween 20) и полисорбат 80 (оксиэтилированный моностеарат сорбитана, Tween 80) – детергенты, эмульгаторы 1-го рода, солюбилизаторы ряда фармакологически активных веществ, химические усилители проникновения ЛС. Твины хорошо растворяются в воде, стабильны, нетоксичны, не раздражают кожу [27]. Механизм действия сорбитанов в качестве веществ, проявляющих промотирующую активность, заключается в увеличении растворимости лекарственных субстанций и повышении градиента концентрации, являющегося движущей силой диффузии, а также во встраивании молекул детергентов в липидную матрицу [28].

Спирты. В соответствии с литературными данными, механизм действия спиртов (гликолей и одноатомных спиртов) основан на повышении растворимости и распределения лекарственных веществ в мазевой основе [29]. Среди одноатомных спиртов широко применяются этиловый, цетиловый, бензиловый, гексиловый и др. [30,31]. Востребованным представителем многоатомных спиртов является полиэтиленгликолевая основа, состоящая из смесей полиэтиленгликолей (ПЭГ) с различной молекулярной массой [32]. Ключевое свойство ПЭГ-основ – высокая гидратирующая способность, что позволяет успешно применять их в терапии гнойных ран [33,34]. Мягкие лекарственные формы на ПЭГ химически нейтральны, не влияют на регуляторные процессы кожи и легко высвобождают ЛС. Значимым недостатком мазей на ПЭГ-основе является то, что они вызывают дегидратацию и сухость кожных покровов, слизистых оболочек [35].

Полиоксиэтиленалкиловые эфиры. Эфиры полиоксиэтиленалкила применяются в медицине и фармации в качестве солюби-

лизаторов, эмульгаторов и усилителей трансдермального проведения ЛВ. Востребованность полиоксиэтиленалкиловых эфиров обусловлена их стабильностью, биосовместимостью и минимальным связыванием с белками [36]. Известным представителем группы эфиров полиоксиэтиленалкила является моноэтиловый эфир двухвалентного спирта диэтиленгликоля – транскутол (Transcutol®). Для увеличения биодоступности и фармакотерапевтической эффективности транскутол часто включают в состав мягких лекарственных форм [37,38]. Его транскутанные свойства в 2,5 раза превышают таковые у ДМСО [39]. При использовании в высоких концентрациях транскутол может приводить к обезвоживанию рогового слоя, что способствует увеличению барьерных свойств кожных покровов [40].

Полоксамеры. Полоксамеры, являясь инновационными поверхностно-активными веществами, применяются в производстве лекарственных препаратов как транскутанные проводники для целевой доставки действующих веществ к очагу поражения. Механизм действия заключается в способности встраиваться в липидные биомембраны, увеличивая их проницаемость, а также повышать растворимость и диффузию соединений различной гидрофобности [41,42]. Полоксамеры обладают терморевверсивными свойствами: жидкие – при пониженных температурах, гелеобразные – при более высоких температурах. Указанные характеристики расширяют терапевтические возможности лекарственных форм с полочсамерами. Так, жидкое состояние обеспечивает легкое нанесение, а гелевая форма – пролонгированное высвобождение действующих веществ [43,44]. Кроме того, полочсамеры оказывают стимулирующее действие на заживление раневых поражений кожи. В настоящее время активно разрабатываются и анализируются лекарственные композиции, содержащие

в качестве мазовой основы полочсамеры Р 338, 237 и 407 с оптимальными биофармацевтическими свойствами [45,46]. Среди недостатков полочсамеров выделяют невысокие осмотическую, мукоадгезивную и адсорбционную активности [47].

Элементсодержащие глицерогидрогели. На сегодняшний день изучаются свойства кремний- и титансодержащих гидрогелей как перспективных носителей лекарственных веществ, главное преимущество которых – сочетание свойств гидрофильных основ и пенетраторов [48,49]. Представителем группы титанорганических соединений является гель «Эфтидерм» – водно-глицериновый комплекс (2,3-диоксипропил) – орто-титаната гидрохлорида, обладающий антифлогистической и проводниковой активностью (PN003321/01-310510). «Эфтидерм» был внесен в Государственный реестр лекарственных средств как субстанция в 2009 году, широко использовался в дерматологической и ревматологической практиках [50,51], однако в настоящее время не выпускается.

В Институте органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения РАН разработан биоактивный кремнийорганический глицерогидрогель «Силативит». По данным исследований, «Силативит» проявляет высокие проводниковый, ранозаживляющий и противоотечный эффекты, благоприятно влияет на процессы эпителизации [52]. Авторами были синтезированы и запатентованы кремний-, титан-, бор- и цинксодержащие глицерогидрогели, обладающие выраженными ранозаживляющим, антифлогистическим, регенерирующим и транскутанным действиями, дополнительно проявляющие антибактериальную активность. Данные основы могут быть востребованы в хирургии, гинекологии, стоматологии, физиотерапии и педиатрии [53]. На сегодняшний день «Силативит» еще не прошел регистрацию в качестве лекарственного средства

или субстанции и не может применяться в медицинской практике.

К известным титансодержащим препаратам относится «Тизоль» (аквакомплекс глицеросольвата титана), который разработан и внедрен в практическую медицину фармацевтическим предприятием ООО «Олимп» (г. Екатеринбург) [54].

Аквакомплекс глицеросольвата титана.

Титансодержащий гель зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств (Р №001667/01) в 2007 году и успешно используется в виде готового лекарственного средства или в качестве основы для изготовления фармацевтических композиций, не требующей введения консервантов, стабилизаторов, загустителей, поверхностно-активных веществ [55]. Лекарственные препараты на основе геля «Тизоль», изготовленные производственными аптеками, активно применяются в хирургии, ревматологии, неврологии, стоматологии, онкологии, физиотерапии и других областях медицины. Аквакомплекс глицеросольвата титана – эффективный нетоксичный трансдермальный проводник, обеспечивающий иммобилизацию субстанций и их максимальное фармакотерапевтическое действие. Титансодержащий гель транспортирует лекарственные вещества к очагу патологического процесса, благодаря чему создает высокую местную концентрацию и пролонгированный терапевтический эффект. Как металлокомплексное соединение, проводник обладает стерильностью, антифлогистической и антибактериальной активностью, способствует исчезновению зуда, обеспечивает дегидратирующее, противоотечное, местное анальгезирующее и увлажняющее действие [56]. Исследования фармакокинетических и фармакодинамических свойств «Тизоля» подтвердили высокую степень высвобождения активных веществ из состава лекарственных композиций на аквакомплексе глицеросольвата титана [57–64].

ВЫВОДЫ

В обзоре обобщены данные о механизмах действия, преимуществах и недостатках современных трансдермальных проводников, используемых в изготовлении мягких лекарственных форм. Показано, что повышение резорбции лекарственных веществ с помощью энхансеров из местно применяемых препаратов относится к приоритетным направлениям фармацевтических исследований. Известно, что активаторы переноса являются носителями лекарственных средств, благодаря чему повышают терапевтическую активность и биодоступность ЛФ.

На основании изучения биофармацевтических свойств мазей, изготовленных на глицерогеле «Тизоль», показана способность титансодержащего геля обеспечивать адресную доставку биологически активных веществ к патологическому очагу и пролонгированное фармакотерапевтическое действие по сравнению с существующими и широко применяемыми мазевыми основами. Кроме того, титансодержащий гель позволяет вводить в него лекарственные средства с различной растворимостью.

Таким образом, данные научных исследований, представленные в обзоре, доказывают перспективность использования в качестве основы геля «Тизоль» при разработке новых мягких лекарственных форм.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Деникаева Э.А., Ильина Т.В. Биофармацевтические факторы, влияющие на качество мазей // *Modern Science*. – 2022. – №1–2. – С. 181–185.
2. Nastiti C.M. R. R., Ponto T., Abd E. et al. Topical Nano and Microemulsions for Skin Delivery // *Pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 9(4): 37. DOI: 10.3390/pharmaceutics9040037

3. Задымова Н.М. Коллоидно-химические аспекты трансдермальной доставки лекарств (обзор) // Коллоидный журнал. – 2013. – Т. 75. – №5. – С. 543–556.
4. Струсовская О.Г., Поройский С.В., Струсовская А.Г. Химические транскутанные энхансеры. Транскутол // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52. – №11. – С. 3–8.
5. Chen J., Jiang Q.D., Wu Y.M., et al. Potential of Essential Oils as Penetration Enhancers for Transdermal Administration of Ibuprofen to Treat Dysmenorrhoea // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20(10): 18219–18236. DOI: 10.3390/molecules201018219
6. Zhang K., Zhang Y., Li Z. et al. Essential oil-mediated glycosomes increase transdermal paeoniflorin delivery: optimization, characterization, and evaluation in vitro and in vivo // *Int.J. Nanomedicine*. – 2017. – Vol. 12: 3521–3532. DOI: 10.2147/IJN.S135749
7. Chen J., Jiang Q.D., Chai Y.P. et al. Natural Terpenes as Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21(12): 1709. DOI: 10.3390/molecules21121709
8. Jiang Q., Wu Y., Zhang H. et al. Development of essential oils as skin permeation enhancers: Penetration enhancement effect and mechanism of action // *Pharmaceutical Biology*. – 2017. – Vol. 55(1): 1592–1600. DOI: 10.1080/13880209.2017.1312464
9. Лыков И.Н., Викторова А.С., Муравьева А.С., Петелина К.О. Скрининг эфирных масел на предмет их антимикробной активности // *Вестник Калужского университета*. – 2022. – №2(55). – С. 106–109.
10. Teodorescu M., Vercea M. Poly (vinylpyrrolidone) – A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications // *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. – 2015. – Vol. 54(9): 923–943. DOI: 10.1080/03602559.2014.979506
11. Franco P., De Marco I. The Use of Poly (N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review // *Polymers*. – 2020. – Vol. 12(5): 1114. DOI: 10.3390/polym12051114
12. Waleka E., Stojek Z., Karbarz M. Activity of Povidone in Recent Biomedical Applications with Emphasis on Micro- and Nano Drug Delivery Systems // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13(5): 654. DOI: 10.3390/pharmaceutics13050654
13. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. 2022. Available from: <https://www.fda.gov/>
14. European Pharmacopoeia. – Strasbourg. 2019. 10th Ed. P. 3612–3615.
15. Полковникова Ю.А. Высвобождение винпирролидоном // *Биофармацевтический журнал*. – 2021. – Т. 13. – №4. – С. 3–6.
16. Shu Z., Cao Y., Tao Y. et al. Polyvinylpyrrolidone microneedles for localized delivery of sinomenine hydrochloride: preparation, release behavior of in vitro & in vivo, and penetration mechanism // *Drug. Deliv.* – 2020. – Vol. 27(1): 642–651. DOI: 10.1080/10717544.2020.1754524
17. Данчук А.И., Селифонова Е.И., Чернова Р.К., Доронин С.Ю. Трансдермальный перенос прокаина в присутствии диметилсульфоксида // *Бутлеровские сообщения*. – 2014. – Т. 40. – №12. – С. 27–31.
18. Omar M.M., Hasan O.A., El Sisi A.M. Preparation and optimization of lidocaine transferosomal gel containing permeation enhancers: a promising approach for enhancement of skin permeation // *Int.J. Nanomedicine*. – 2019. – Vol. 14: 1551–1562. DOI: 10.2147/IJN.S201356
19. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В., Ивкина А.С., Анисимова Н.А. Диметилсульфоксид – вещество с плейотропными эффектами, актуальными при заболеваниях опорно-двигательного аппарата // *Лечащий врач*. – 2019. – №4. – С. 19–23.
20. Lundborg M., Wennberg C.L., Narangifard A. et al. Predicting drug permeability through skin using molecular dynamics simulation // *J. Control. Release*. – 2018. – Vol. 283: 269–279. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.05.026

21. Chen B., Liu D.L., Pan W.Y. et al. Use of lipolanthionine peptide, a toll-like receptor 2 inhibitor, enhances transdermal delivery efficiency // *Mol.Med. Rep.* – 2014. – Vol. 10(2): 593–8. DOI:10.3892/mmr.2014.2251
22. Kouchak M., Handali S. Effects of various penetration enhancers on penetration of aminophylline through shed snake skin // *Jundishapur. J.Nat. Pharm. Prod.* – 2014. – Vol. 9(1): 24–29. DOI:10.17795/jjnpp-12904
23. Liu N., Song W., Song T. et al. Design and Evaluation of a Novel Felbinac Transdermal Patch: Combining Ion-Pair and Chemical Enhancer Strategy // *AAPS PharmSciTech.* – 2016. – Vol. 17(2): 262–271. DOI: 10.1208/s12249-015-0342-9
24. Jiang J., Quan P., Chen Y. et al. Mechanistic investigation and reversible effect of 2-isopropyl-5-methylcyclohexyl heptanoate on the in vitro percutaneous absorption of indomethacin // *Drug. Deliv.* – 2014. – Vol. 21(1): 26–33. DOI: 10.3109/10717544.2013.840691
25. Kung C.P., Sil B.C., Zhang Y. et al. Dermal delivery of amitriptyline for topical analgesia // *Drug. Deliv. Transl. Res.* – 2022. – Vol. 12(4): 805–815. DOI: 10.1007/s13346-021-00982-x
26. Stahl J., Kietzmann M. The effects of chemical and physical penetration enhancers on the percutaneous permeation of lidocaine through equine skin // *BMC Vet. Res.* – 2014. – Vol. 10: 138. DOI: 10.1186/1746-6148-10-138
27. Nagaraja S., Basavarajappa G.M., Attimarad M. et al. Topical Nanoemulgel for the Treatment of Skin Cancer: Proof-of-Technology // *Pharmaceutics.* – 2021. – Vol. 13(6): 902. DOI: 10.3390/pharmaceuti13060902
28. Xu C., Zeng X., Yang Z. et al. Enhanced Sunscreen Effects via Layer-By-Layer Self-Assembly of Chitosan/Sodium Alginate/Calcium Chloride/EHA // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27(3): 1148. DOI: 10.3390/molecules27031148
29. Кузнецова Е.Г., Рыжикова В.А., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И. Трансдермальный перенос лекарственных веществ и способы его усиления // *Вестник транспланто-*
- логии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – №2. – С. 152–162.
30. Мурашкина И.А., Гордеева В.В. Биофармацевтические основы технологии лекарственных средств: учебное пособие. – Иркутск: ИГМУ, 2020. – 110 с.
31. Молохова Е.И., Сорокина Ю.В., Липин Д.Е. Оптимизация состава мази с фитоэкдистероидами серпиственна // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2021. – Т. 10. – №4. – С. 89–95.
32. Корольчук А.А., Жаворонок Е.С., Легонькова О.А., Кедик С.А. Влияние смесей полиэтиленгликолей в качестве мазевой основы на физико-химические свойства лавсановых атравматичных раневых повязок // *Тонкие химические технологии.* – 2019. – Т. 14. – №5. – С. 71–78.
33. Самкова И.А., Мельникова О.А., Петров А.Ю. Разработка технологии и анализ противоожоговых многокомпонентных лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2018. – №3(24). – С. 74–80.
34. Соколова-Меркурьева А.В., Пантюхин А.В., Архангельская А.А., Силаев Д.В. Разработка состава и технологии мази антимикробного действия // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2017. – №9 – 2(63). – С. 50–53.
35. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2015. – Т. 49. – №9. – С. 39–46.
36. Björklund S., Pham Q., Jensen L. et al. The effects of polar excipients transcitol and dexpanthenol on molecular mobility, permeability, and electrical impedance of the skin barrier // *Journal of Colloid and Interface Science.* – 2016. – Vol. 479: 207–220.
37. Гильдеева Г.Н., Ежова Е.А., Закалюкина Е.В., Иванова А.А. Трансдермальные терапев-

- тические системы как удобная альтернатива традиционным лекарственным формам // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27. – №6. – С. 997–1002.
38. Shen M., Liu C., Wan X. et al. Development of a daphnetin transdermal patch using chemical enhancer strategy: insights of the enhancement effect of Transcutol® P and the assessment of pharmacodynamics // Drug.Dev. Ind. Pharm. – 2018. – Vol. 44(10): 1642–1649.
39. Струсовская О.Г., Поройский С.В., Струсовская А.Г. Химические транскутанные энхансеры. Транскутол // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52. – №11. – С. 3–8.
40. Osborne D.W., Musakhanian J. Skin Penetration and Permeation Properties of Transcutol® – Neat or Diluted Mixtures // AAPS PharmSciTech. – 2018. – Vol. 19(8): 3512–33.
41. Джавахян М.А., Давыдова А.В., Комкова С.П., Семкина О.А. Современные основообразующие вещества в технологии мягких лекарственных форм // Фармация. – 2015. – №6. – С. 53–56.
42. Тураева А.Р., Бахрушина Е.О., Краснюк И.И. Изучение влияния вспомогательных веществ на биофармацевтические показатели лекарственной формы «Глазные пленки» // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – Т. 24. – №7. – С. 33–39.
43. Бахрушина Е.О., Никифорова Д.А., Демина Н.Б. Основные аспекты разработки термореверсивных поликомплексов полоксамеров // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2018. – Т. 20. – №5. – С. 103–106.
44. Пальвинский А.Г., Бахрушина Е.О., Козлова Ж.М., Сеницына А.А., Краснюк И.И. Разработка термореверсивного стоматологического геля с берберинином // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9. – №4. – С. 88–92.
45. Пальвинский А.Г., Бахрушина Е. О, Сеницына А.А., Кондратьева В.М., Краснюк И.И. Изучение реологических свойств стоматологических гелей берберина на основе полоксамеров и производных целлюлозы // Вестник Воронежского государственного университета. Серия «Химия. Биология. Фармация». – 2021. – №4. – С. 105–111.
46. Загоруйко Е.Ю., Караваева А.С. Подходы к выбору вспомогательных веществ для геля стоматологического с цетилпиридиния хлоридом // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9. – №1. – С. 54–63.
47. Демина Н.Б., Бахрушина Е.О., Бардаков А.И., Краснюк И.И. Биофармацевтические аспекты дизайна интраназальных лекарственных форм // Фармация. – 2019. – Т. 68. – №3. – С. 12–17.
48. Долинина Е.С., Парфенюк Е.В. Гидрогели диоксида кремния как основа новых мягких лекарственных форм и косметических композиций // Журнал неорганической химии. – 2022. – Т. 67. – №3. – С. 423–430.
49. Самошина Е.А., Степанова Э.Ф., Поройский С.В. Противовоспалительные наружные лекарственные средства: использование в стоматологии // Фармацевтическое дело и технология лекарств. – 2022. – №1. – С. 55–69.
50. Мурашова У.А., Скалкина Л.В., Антипова Ю.В. Разработка состава и технологии получения мягкой лекарственной формы тербинафина гидрохлорида // Химия и технология органических веществ. – 2022. – №2(22). – С. 52–64.
51. Пахнова Л.Р., Самотруева М.А., Башкина О.А., Цибизова А.А., Брынцева И.А., Авдеева Е.С., Богданьянц М.В. Пеллоидотерапия заболеваний кожи // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12. – №1. – С. 8–21.
52. Саркисян Н.Г., Ронь Г.И., Тузанкина И.А., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Симбирцев А.С., Дроздова Л.И., Тимченко А.С. Морфологи-

- ческая оценка эффективности использования фармакологических композиций на основе кремнийорганического глицерогидрогеля // Иммунология. – 2017. – Т. 38. – №2. – С. 91–96.
53. Хонина Т.Г., Никитина Е.Ю., Шадрина Е.В., Евстигнеева Н.П., Кохан М.М., Ганебных И.Н., Карабаналов М.С., Кузнецов Д.К., Валова М.С., Чупахин О.Н. Синтез и антимикробная активность кремний-титан-цинк и кремний-титан-борсодержащих глицерогидрогелей // Известия Академии наук. Серия «Химия». – 2021. – №5. – С. 967–974.
54. Патент 2720459 С1 Российская Федерация. Способ получения аквакомплекса глицериносольвата титана – «Тизоля» / Емельянова И.В., Махотина М.В., Емельянов А.А., Емельянов А.А., Хидирова З.А.; заявитель и патентообладатель – ООО «Общество лабораторных исследований медицинских препаратов». – №2019121502; заявл. 08.07.2019; опубл. 30.04.2020, бюлл. №13.
55. Мануальные прописи на основе лекарственного геля «Тизоль». Справочник / Под ред. А.Ю. Петрова. – Екатеринбург: ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, 2016, – 108 с.
56. Махотина М.В. Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе «Тизоль»® геля: Дисс.... канд. фарм. наук. – Пермь, 2018.
57. Замараева А.И. Определение степени диализа лекарственной композиции метронидазола и клотримазола из некоторых мазевых основ // Всероссийский научный форум с международным участием «Неделя молодежной науки – 2022»; март 2022. – Тюмень.
58. Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Рассмотрение кинетики высвобождения карведилола и небиволола из мазей для лечения гемангиом // Проблемы современной науки и образования. – 2022. – №2(171). – С. 74–78.
59. Замараева А.И., Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Изучение диффузии новых титансодержащих комплексных препаратов некоторых производных 5-нитроимидазола и бета-адреноблокаторов на твердых и гелевых носителях // Наукосфера. – 2022. – №2(1). – С. 1–6.
60. Замараева А.И., Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Исследования кинетики диффузии орнидазола и соталола из новых мягких лекарственных форм, приготовленных на аквагеле титана // Актуальные исследования. – 2021. – №51(78). – С. 56–61.
61. Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Исследования высвобождения метронидазола и тинидазола из новых мягких лекарственных форм, полученных на гидрофильных и гидрофобных основах // XLV Международная научно-практическая конференция «Фундаментальные научные исследования»; февраль 15, 2022. – Анапа.
62. Попова М.И., Цап Н.А., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Борисов С.А., Руфова Е.В. Изучение кинетики высвобождения пропранолола и атенолола из мази, приготовленной на геле «Тизоль». Лечение младенческих гемангиом аппликациями лекарственной композиции «Тизоль с пропранололом» // Интернаука. – 2021. – №46(222). – С. 57–62.
63. Замараева А.И., Кобелева Т.А., Бессонова Н.С., Сичко А.И. Рассмотрение диализа некоторых антибиотиков, производных фторхинолона из новых мягких лекарственных форм // VI Международная научно-практическая конференция «Новые научные исследования»; декабрь 27, 2021. – Пенза.
64. Копылова А.И., Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Емельянов А.А. Сравнительная оценка кинетики диффузии метронидазола и пропранолола из мягких лекарственных форм, изготовленных на некоторых современных трансдермальных проводниках // Наукосфера. – 2022. – №11-1. – С. 293–299.

USE OF MODERN TRANSDERMAL CONDUCTORS IN THE MANUFACTURE OF SOFT DOSAGE FORMS

A.I. Kopylova¹, M.I. Popova¹, T.A. Kobeleva¹, A.I. Sichko¹, A.A. Emelyanov²

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² LLC «Olimp», Ekaterinburg, Russia

The review describes the characteristics of the most commonly used transcutaneous drug conductors, describes the mechanisms of action of natural and synthetic enhancers, their advantages and disadvantages. It is noted that the pharmacotherapeutic value of the ointment largely depends on the dynamics of drug release. Therefore, the key issue is the development of new application dosage forms with an enhanced effect of therapeutically active agents, with their targeted delivery to the target organ. A number of scientific publications describe studies on the search for ways to increase the resorption of drugs from soft dosage forms. It has been established that the use of chemical carriers (enhancers) is most promising to enhance percutaneous transport as carriers of medicinal substances.

Keywords: enhancers, transcutaneous conductors, transfer activators, bioavailability, «Tizol» gel, transcutol, dimethyl sulfoxide, polypropylene glycol, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

Редакция журнала «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» просит авторов при подготовке статей для публикации соблюдать следующие правила.

Редакционная этика. Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или приняты для публикации другими редакциями.

Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, печать. Статья должна быть подписана всеми авторами (на последней странице), что дает право на ее публикацию и размещение на сайте издательства.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.

1. Схема построения статьи. ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное название учреждения, в котором работает автор, с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) город; 5) УДК.

После титульной страницы на английском языке должны быть представлены: название статьи; инициалы и фамилии авторов; полное название учреждения; реферат (не более 0,5 страницы машинописного текста) и ключевые слова (Keywords).

На отдельной странице указываются дополнительные данные о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: ФИО полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес (с индексом), телефон для контактов с авторами статьи.

Далее оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: РЕЗЮМЕ; КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА; КРАТКОЕ ВВЕДЕНИЕ, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи, цель и задачи настоящего исследования; МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ; РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ; ВЫВОДЫ (по пунктам) или ЗАКЛЮЧЕНИЕ; БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

2. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, лекции – 8–10, обзора литературы – 18–20, рецензий, хроники – 4–5, персоналий – 2–3. При подготовке обзорных статей просьба включать в список литературы преимущественно издания последних лет.
3. Материалы должны быть подготовлены в текстовом редакторе Microsoft Word (параметр «Текст DOC»); компьютерный набор должен быть выполнен без форматирования и переносов в текстовом формате ANSI, 14 кеглем, через 1,5 интервала между строками (двойной интервал машинописи).
4. Рисунки в виде графиков, диаграмм необходимо дополнить цифровыми данными в виде таблиц в программе Excel.
5. Рисунки в виде фотографий (гистограммы, эхограммы и др.) должны быть представлены отдельными файлами, а не вставленными в текст статьи. Формат файла для черно-белых рисунков BMP или GIF (расширение *.bmp, *.gif), для цветных рисунков и шкалы серого цвета – JPG (расширение *.jpg), разрешение 600 dpi (пиксели на дюйм);

- возможно использование сжатия ZIP, RAR или другого.
6. Подписи к рисункам располагаются после списка литературы. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок, а затем объясняются все имеющиеся в нем цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски, увеличение.
 7. Таблицы должны быть пронумерованы (сверху справа), иметь название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.
 8. Все физические величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ. При подготовке статьи необходимо учесть правила использования символов, сокращений, условных обозначений и пр., рекомендованных комиссией по биохимической номенклатуре.
 9. Библиографический список должен включать не более 20 источников, для обзоров – не более 50. В список литературы не включают неопубликованные работы.
 10. Нумерацию источников литературы начинают с цифры 1. В тексте статьи ссылки даются в квадратных скобках в строгом соответствии с пристатейным списком литературы. Нумерация источников литературы определяется порядком их цитирования в тексте, а не по алфавиту.

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

1. Лоскутова Е.Е., Базаркина О.В. Тенденции и структура спроса на препараты из лекарственных растений // Российские аптеки. – 2003. – №4. – С. 38–40.

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

1. Аникин Б.А., Родкина Т.А. Логистика. – М.: Велби, Проспект, 2008. – 408 с.
2. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз / Под. ред. Долгушина И.И. – Екатеринбург, Медицина, 2001. – 279 с.
3. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. СПб – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с.

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

1. Орлов Ф.С. Анализ и стандартизация лекарственной формы с модифицированным высвобождением нового оригинального отечественного препарата дилепт: дис. ... канд. фарм. наук. – М.: ПМГМУ им. И.М. Сеченова, 2012. – 125 с.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы.

В редакцию статья направляется по электронной почте на адрес: journal@humanhealth.ru

Статьи, оформление которых не соответствует правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редколлегией.

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >