



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 45
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



Глубокоуважаемые читатели, коллеги!



Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издается с 2013 года периодичностью 4 номера в год. На протяжении 4 лет издание демонстрировало качественный подход к отбору и опубликованию работ, представляющих все направления современной фармацевтической науки. Благодаря профессиональной работе редакционной команды нам удаётся поддерживать высокий уровень научных статей, что позволило в 2015 году войти в перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований кандидатских и докторских диссертаций по медико-биологическим и фармацевтическим специальностям. В целях повышения рейтинга журнала мы разрабатываем концепцию вхождения в международные базы цитирования, а также привлекаем к сотрудничеству зарубежных специалистов. В перспективе выпуск англоязычной версии. Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц для продуктивного взаимодействия и наполнения контента издания.

С уважением,

Главный редактор, профессор

А.А. Маркрян

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 №18-1718

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)
Березкин И.М., к.м.н. (Москва)
Борисов А.А., д.ф.н., (Санкт-Петербург)
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)
Косова И.В., д.ф.н., профессор (Москва)

Лопатухин Э.Ю., к.ф.н. (Москва)
Лоскутова Е.Е., д.ф.н., профессор (Москва)
Лякина М.Н., д.ф.н. (Москва)
Максимкина Е.А., д.ф.н., профессор (Москва)
Сокольская Т.А., д.ф.н., профессор (Москва)
Солонина А.В., д.ф.н., профессор (Пермь)
Цындымеев А.Г., к.ф.н. (Москва)
Щекин Д.А. (Москва)
Эйгель М.Я., к.э.н. (Москва)
Ягудина Р.И., д.ф.н., профессор (Москва)



СОДЕРЖАНИЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛНОГО ФАКТОРНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ТАБЛЕТОК-ЯДЕР РАБЕПРАЗОЛА	4
Д.П. Чувашова, С.Н. Егорова, А.Н. Анисимов	
ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО СБОРА	12
Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева	
ИЗУЧЕНИЕ НАКОПЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ В ТРАВЕ ЗЮЗНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО	21
О.Г. Алентьева, Е.А. Коняева	
РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ ВЭЖХ-МС/МС МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ «ТИМОДЕПРЕССИНА» В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРОЛИКОВ	26
Е. С. Степанова, Л. М. Макаренкова, Р. А. Абрамович, В. В. Чистяков	
ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ ДИКОРАСТУЩЕГО ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО (CICHORIUM INTYBUS L.)	32
О. Л. Сайбель, Т. Д. Даргаева, В. Ю. Масляков	
РОЛЬ ОФИЦИАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ В СОБЛЮДЕНИИ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКИ	38
А. И. Кудряшова, Н. Б. Ростова	
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ О ПРЕДПОЧТЕНИЯХ ВРАЧЕЙ ПРИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ «ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ»	45
О.С. Левин, О.В. Матвиевская	
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ДИИНДОЛИЛМЕТАНА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ С ОПУХОЛЬЮ ЯИЧНИКОВ ЛИНИИ A2780CIS	57
О.И. Пчелинцева, В.И. Киселев, В.В. Удут, В.М. Друх, И.Н. Кузнецов, Е.Л. Муйжнек	

CONTENTS

APPLICATION OF FULL FACTORIAL EXPERIMENT IN THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF NUCLEUS TABLETS OF RABEPRAZOLE	4
D.P. Chuvashova, S.N. Egorova, A.N. Anisimov	
STUDY OF ANTIULCEROGENIC ACTION OF NEW HERBAL COLLECTION	12
E.V. Ferubko, S.M. Nikolaev, K.A. Pupykina, T.D. Dargayeva	
STUDY OF ACCUMULATION OF RADIONUCLIDES IN THE HERBS OF THE LYCOPUS EUROPAEUS	21
O.G. Alentyeva, E.A. Konyaeva	
DEVELOPMENT AND VALIDATION OF HPLC–MS/MS METHODS FOR THE DETERMINATION OF THYMODEPRESSIN IN THE SERUM OF BLOOD RABBITS	26
E. S. Stepanova, L. M. Makarenkova, R. A. Abramovich, V. V. Chistyakov	
ASSESSMENT OF THE CONTENT OF FLAVONOIDS IN THE GRASS WILD CHICORY (CICHORIUM INTYBUS L.)	32
O.L. Saybel, T.D. Dargaeva, V. Yu. Maslyakov	
THE ROLE OF OFFICIAL INFORMATION ON MEDICINES IN COMPLIANCE WITH THE RULES OF GOOD PHARMACY PRACTICE	38
A. I. Kudryashova, N. B. Rostova	
A COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF EPIDEMIOLOGICAL DATA ABOUT THE PREFERENCES OF DOCTORS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF «CHRONIC INSUFFICIENCY OF CEREBRAL CIRCULATION»	45
O.S. Levin, O.V. Matvievskaya	
EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF A NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF DINDOLYLMETHANE ON THE LIFE SPAN OF LABORATORY ANIMALS WITH A TUMOR OF THE OVARIES OF THE A2780CIS LINE	57
O.I. Pchelintseva, V. I Kiselev, V.V. Udut, V. M Druk, I. N Kuznetsov, E. L Muizhnek	

УДК 615.453.64: 519.242

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛНОГО ФАКТОРНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ТАБЛЕТОК-ЯДЕР РАБЕПРАЗОЛА

Д.П. Чувашова, аспирант ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ведущий инженер-технолог исследовательского отдела АО «Татхимфарм-препараты», г. Казань

С.Н. Егорова, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, svetlana.egorova@kazanmti.ru

А.Н. Анисимов, канд. хим. наук, заместитель генерального директора по развитию АО «Татхимфармпрепараты», г. Казань

В статье представлены исследования по оптимизации разработки состава таблеток-ядер рабепразола с использованием метода полного факторного эксперимента. Приведены результаты планирования эксперимента. На основании полученных данных установлено влияние технологических характеристик гранулята и содержания наполнителя – лактозы моногидрата на прочность на раздавливание таблеток-ядер рабепразола. Выявленные закономерности были учтены при разработке состава таблеток-ядер рабепразола для прессования с предварительным влажным гранулированием. Обоснован оптимальный состав таблеток-ядер рабепразола.

Ключевые слова: рабепразол, таблетки, полный факторный эксперимент

Рабепразол – современный ингибитор Н⁺/К⁺-АТФ-азы; широко применяется для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдрома Золлингера-Эллисона, язвы двенадцатиперстной кишки и желудка, а также в сочетании с антибиотиками с целью эрадикации *Helicobacter pylori* [1]. На отечественном фармацевтическом рынке представлены

8 лекарственных препаратов рабепразола в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой», что обусловлено необходимостью защиты рабепразола от воздействия кислоты в желудке и доставки его в оптимальную зону всасывания – кишечник; из них оригинальным является Париет® [2]. Стимулирование производства воспроизведенных лекарственных препаратов в соответствии со стратегией развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 года «Фарма 2020» делают актуальной фармацевтическую разработку таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Для ускорения темпов исследования, уменьшения трудоемкости и расходования материалов в фармацевтической технологии применяются математические методы планирования эксперимента, в частности метод полного факторного эксперимента (ПФЭ) [3,4].

Целью данного этапа фармацевтической разработки явилась оптимизация исследований по выбору состава таблеток-ядер рабепразола, содержащих 10 мг активного действующего вещества, с использованием метода полного факторного эксперимента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве активного фармацевтического ингредиента использовали субстанцию Рабепразол натрия (ФС №000312-080212) производителя «Нош Лабз Pvt.Лтд.» (Индия) – мелкокристаллический порошок от белого до желтовато-белого цвета с характерным запахом, гигроскопичен, легко растворим в воде, метаноле, хлороформе и этилацетате.

При разработке состава таблеток-ядер применяли такие вспомогательные вещества: магния оксид (EP, USP/NF), кальция карбонат (ЛСР-009613/09-301109, изм. № 1), лактозы моногидрат (BP, USP/NF, JP), крахмал кукурузный (EP), гидроксипропилметилцеллюлоза (USP/NF, BP, JP), натрия стеарилфумарат (EP, NF, JP), магния стеарат (ТУ У 24.1-34767516-007:2009).

Оценку сыпучести таблетлируемого материала определяли по скорости высыпания (100,0 г) из загрузочной воронки-хоппера с соплом диаметром 10 мм, 15 мм и 25 мм и по углу естественного откоса на тестере для определения сыпучести порошков/гранулятов (тип GTB, ERWEKA, Германия), согласно методике, описанной в ГФ XIII, EP, USP [5–7].

Кроме того, оценку сыпучести проводили по расчету коэффициентов прессуемости Карра (Carr's) и Хауснера (Hausner).

Коэффициент прессуемости Карра определяли по формуле (1):

$$K_{\text{пресс}} = 100 \times (P_{\text{tapped}} - P_{\text{bulk}}) / P_{\text{tapped}} \quad (1)$$

Коэффициент Хауснера определяли по формуле (2):

$$K_{\text{хаус}} = P_{\text{tapped}} / P_{\text{bulk}} \quad (2)$$

где P_{bulk} – насыпная плотность; P_{tapped} – насыпная плотность после уплотнения.

Для оценки сыпучести с использованием вышеперечисленных коэффициентов при-

меняли общепринятую шкалу, приведенную в EP [6].

Определение фракционного состава и насыпной плотности порошков и гранулята, оценку распадаемости, прочности на раздавливание, истираемости таблеток-ядер проводили по общепринятым методикам: насыпную плотность определяли на приборе ERWEKA тип SVM 121, фракционный состав определяли ситовым анализом на вибросите BA200N, диаметр, высоту, прочность таблеток-ядер на раздавливание изучали на приборе ERWEKA серии TBH 125 TD, исследование прочности на истираемость и ломкость проводили на тестере ERWEKA серии TAR 220.

Гранулят получали смешением ингредиентов (наполнителя, буферизирующего агента, дезинтегранта), увлажнением 3%-ным раствором гидроксипропилметилцеллюлозы, влажной грануляцией, сушкой в «псевдооживленном» слое, сухим гранулированием через сито с размером отверстий 1,5×1,5 мм, опудриванием скользящим веществом. Модельные таблетки-ядра получали на прессе DP-12 (Китай) при усилии прессования 20 кН, таблетки-ядра составов №№ 1–5 – на роторной таблеточной машине РТМ-12 (Россия) при усилии прессования 20 кН.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимизацию процесса получения таблеток-ядер рабепразола проводили ПФЭ 2^3 [4] для 3-х факторов, определяющих технологический процесс: x_1 – сыпучесть гранулята, г/с; x_2 – насыпная плотность (до уплотнения), г/см³; x_3 – содержание лактозы моногидрата, мг (наполнитель).

В качестве параметра оптимизации выбрана прочность таблеток на раздавливание (Н), так как этот показатель влияет на распадаемость, растворение таблеток-ядер, а следовательно – на биофармацевтические свойства

Таблица 1

МОДЕЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР РАБЕПРАЗОЛА

Наименование компонентов	Номер состава	
	1	2
	Количество, мг	
Рабепразол натрия	10	10
Лактозы моногидрат	50	36
Гидроксипропилметил-целлюлоза	1	1
Крахмал кукурузный	38	52
Магния стеарат	1	1

таблеток-ядер. Эксперимент повторяли трижды.

Модельные составы таблеток-ядер рабепразола представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлены факторы, влияющие на технологический процесс получения модельных таблеток-ядер рабепразола и их интервалы варьирования. Факторы, основной уровень, интервалы варьирования выбраны на основании экспериментальных данных.

В табл. 3 представлена матрица планирования эксперимента.

В представленной матрице планирования учтены все взаимодействия и средние значения отклика.

Таблица 2

ФАКТОРЫ И ИНТЕРВАЛЫ ВАРЬИРОВАНИЯ

Факторы	Кодированное значение факторов	Нижний уровень x_i^-	Центр x_i^0	Верхний уровень x_i^+	Интервал варьирования Δi
Сыпучесть гранулята, г/с	x_1	8,5	9,6	10,7	1,1
Насыпная плотность (до уплотнения), г/см ³	x_2	0,500	0,550	0,600	0,05
Содержание лактозы моногидрата, мг	x_3	36	43	50	7

Таблица 3

МАТРИЦА ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

№ эксперимента	Исследуемые факторы			Взаимодействия				Результаты опытов			
	x_1	x_2	x_3	x_1x_2	x_1x_3	x_2x_3	$x_1x_2x_3$	y_1	y_2	y_3	\hat{y}_j
1	+	+	+	+	+	+	+	145,4	145,2	145,7	145,43
2	-	+	+	-	-	+	-	137,4	137,0	137,1	137,17
3	+	-	+	-	+	-	-	120,4	120,9	120,7	120,67
4	-	-	+	+	-	-	+	101,3	101,5	101,8	101,53
5	+	+	-	+	-	-	-	147,1	147,0	147,3	147,13
6	-	+	-	-	+	-	+	110,5	110,8	110,9	110,73
7	+	-	-	-	-	+	+	135,4	135,0	135,7	135,37
8	-	-	-	+	+	+	-	89,3	89,5	89,4	89,4

Таблица 4

КОЭФФИЦИЕНТЫ УРАВНЕНИЯ РЕГРЕССИИ

b_0	b_1	b_2	b_3	$b_{1,2}$	$b_{1,3}$	$b_{2,3}$	$b_{1,2,3}$
123,429	13,721	11,686	2,771	-2,56	-6,87	3,41	-0,16

В табл. 4 представлены вычисленные коэффициенты уравнения регрессии.

Табл. 5 содержит результаты расчета выборочных дисперсий.

Дисперсию воспроизводимости определили как среднее арифметическое по формуле (3):

$$S_{\text{воспр}}^2 = \frac{\sum_{j=1}^N S_j^2}{N} = \frac{0,43345}{8} = 0,05 \quad (3)$$

Далее вычислили среднее квадратическое отклонение коэффициентов по формуле (4):

$$S_{\text{коэф}}^2 = \sqrt{\frac{S_{\text{воспр}}^2}{n \cdot m}} = \sqrt{\frac{0,05}{8 \cdot 3}} = 0,046 \quad (4)$$

Из таблиц распределения Стьюдента по числу степеней свободы $n(m-1) = 8 \cdot 2 = 16$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$ найдено

$t_{\text{кр}} = 1,74$; следовательно, $t_{\text{кр}} \cdot S_{\text{коэф}} = 1,74 \cdot 0,046 = 0,08$. Все коэффициенты уравнения регрессии значимы.

Получено следующее уравнение регрессии в кодированных переменных:

$$y = 123,429 + 13,721x_1 + 11,686x_2 + 2,771x_3 - 2,56x_1x_2 - 6,87x_1x_3 + 3,41x_2x_3 - 0,16x_1x_2x_3.$$

Для определения расчетного значения критерия $F_{\text{расч}}$ вычислили остаточную дисперсию $S_{\text{ост}}^2$ по формуле (5):

$$S_{\text{ост}}^2 = \frac{m}{n-r} \sum_{j=1}^n (\tilde{y}_j - \bar{y}_j)^2, \quad (5)$$

где n – число экспериментов; m – число опытов в каждом эксперименте; r – число значимых коэффициентов в уравнении регрессии; \tilde{y}_j – значение изучаемого параметра, вычисленное по уравнению регрессии

Таблица 5

РАСЧЕТ ВЫБОРОЧНЫХ ДИСПЕРСИЙ

j	$(y_{j1} - \hat{y}_j)^2$	$(y_{j2} - \hat{y}_j)^2$	$(y_{j3} - \hat{y}_j)^2$	S_j^2
1	0,0009	0,0529	0,0729	0,06335
2	0,0529	0,0289	0,0049	0,04335
3	0,0729	0,0529	0,0009	0,0635
4	0,0529	0,0009	0,0729	0,06335
5	0,0009	0,0169	0,0289	0,02335
6	0,0529	0,0049	0,0289	0,04335
7	0,0009	0,1369	0,1089	0,12335
8	0,01	0,01	0	0,01

со значимыми коэффициентами для j-го эксперимента; \bar{y}_j – среднее выборочное значение наблюдений для j-го эксперимента.

$$S_{\text{ост}}^2 = 0,001056.$$

Расчетное значение критерия Фишера $F_{\text{расч}}$ определили по формуле (6):

$$F_{\text{расч}} = \frac{S_{\text{ост}}^2}{S_{\text{воспр}}^2} = \frac{0,001056}{0,05} = 0,02112 \quad (6)$$

где $S_{\text{воспр}}$ – дисперсия воспроизводимости; $S_{\text{ост}}$ – остаточная дисперсия (или дисперсия адекватности).

$$F_{\text{табл}} = 4,49.$$

Так как $F_{\text{расч}} < F_{\text{табл}}$, то полученное уравнение регрессии адекватно эксперименту.

При интерпретации полученной модели выявили, что наиболее сильное влияние на прочность таблеток-ядер на раздавливание

оказывает сыпучесть гранулята, так как этот фактор имеет наибольший по абсолютному значению коэффициент, равный 13,721. Далее по силе влияния на отклик (прочность на раздавливание) следуют: насыпная плотность (до уплотнения); сочетание факторов сыпучести и содержания лактозы моногидрата; сочетание факторов насыпной плотности (до уплотнения) и содержания лактозы моногидрата.

Так как коэффициенты x_1 и x_2 положительны, то с увеличением сыпучести и насыпной плотности (до уплотнения) будет увеличиваться прочность таблеток-ядер на раздавливание.

Установленные закономерности по влиянию технологических характеристик гранулята и наполнителя лактозы моногидрата на прочность модельных таблеток-ядер на раздавливание были учтены при разработке составов для прессования с предварительным влажным гранулированием.

В качестве вспомогательных веществ для влажного гранулирования были использованы

Таблица 6

СОСТАВЫ ГРАНУЛЯТА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР РАБЕПРАЗОЛА

Наименование компонентов	Номер состава				
	1	2	3	4	5
	Массовая доля, %				
Рабепразол натрия	10	10	10	10	10
Оксид магния	25	–	–	–	–
Кальция карбонат	–	25	25	25	25
Лактозы моногидрат	43	43	43	43,2	43
Крахмал кукурузный	20	20	20	20	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1	1	1	0,8	1
Натрия стеарилфумарат	–	–	1	–	–
Магния стеарат	1	1	–	1	1

ны: в качестве буферизирующего агента – оксид магния, кальция карбонат, в качестве наполнителя – лактозы моногидрат; дезинтегранта – крахмал кукурузный; гранулирующего агента – 3%-ный раствор гидроксипропилметилцеллюлозы, скользящих веществ – стеарилфумарат натрия, магния стеарат.

Составы гранулята (№№ 1–5) для получения таблеток-ядер рабепразола дозировкой 10 мг, изготовленные прессованием с предварительным влажным гранулированием, представлены в табл. 6.

Технологические свойства гранулятов рабепразола (№№ 1–5) представлены в табл. 7.

Все составы гранулятов рабепразола (№№ 1–5) обладали удовлетворительной

сыпучестью и насыпной плотностью; характеризовались достаточно однородным фракционным составом; угол естественного откоса составлял менее 60°, что характерно для хорошо сыпучих материалов [8]. Несмотря на электризуемость фармацевтической субстанции, в гранулятах это свойство не проявлялось. Значения индексов Карра, находящиеся в диапазоне 11–15, и значения индексов Хауснера, находящиеся в диапазоне 1,12–1,18, свидетельствовали о хорошей сжимаемости гранулятов рабепразола [7, 9]. Наиболее высокой насыпной плотностью и сыпучестью характеризовался гранулят состава № 5; предполагалось, что, согласно результатам ПФЭ, полученные из него таблетки-ядра рабепразола будут

Таблица 7

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГРАНУЛЯТОВ РАБЕПРАЗОЛА

№ состава	Влажность, %	Фракционный состав, %				Угол естественного откоса	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, г/см ³	Насыпная плотность после уплотнения, г/см ³	Индекс Карра (Carr's)	Индекс Хауснера (Hausner)
		До 100 мкм	100–250 мкм	250–500 мкм	500–1000 мкм						
1	1,36 ± 0,23	25,17 ± 0,61	24,43 ± 1,05	40,25 ± 1,25	10,15 ± 1,75	40,9 ± 1,3	8,55 ± 0,17	0,501 ± 0,027	0,575 ± 0,019	12,87 ± 0,05	1,15 ± 0,03
2	1,50 ± 0,24	20,51 ± 0,57	27,86 ± 0,75	38,15 ± 0,77	13,48 ± 2,15	40,5 ± 1,4	8,75 ± 0,24	0,525 ± 0,020	0,598 ± 0,029	12,21 ± 0,04	1,14 ± 0,02
3	1,49 ± 0,20	19,87 ± 0,49	27,51 ± 0,88	41,14 ± 1,35	11,48 ± 1,55	39,3 ± 1,2	8,62 ± 0,44	0,505 ± 0,031	0,585 ± 0,028	13,67 ± 0,03	1,16 ± 0,02
4	1,42 ± 0,19	20,22 ± 0,28	32,99 ± 1,24	37,24 ± 0,85	9,55 ± 1,13	41,4 ± 1,4	9,70 ± 0,45	0,528 ± 0,015	0,610 ± 0,032	13,44 ± 0,05	1,15 ± 0,04
5	1,20 ± 0,15	18,25 ± 0,43	34,35 ± 1,18	38,25 ± 1,21	9,15 ± 1,15	40,1 ± 1,2	9,80 ± 0,18	0,560 ± 0,020	0,625 ± 0,020	10,40 ± 0,05	1,12 ± 0,03

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК-ЯДЕР РАБЕПРАЗОЛА

№ состава	Описание таблеток-ядер	Истираемость, %	Прочность на раздавливание, Н	Распадаемость, мин.
1	Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с желтоватым оттенком	0,50 ± 0,010	120,25 ± 0,53	10,32 ± 0,14
2	Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с желтоватым оттенком	0,45 ± 0,005	125,25 ± 0,35	10,03 ± 0,15
3	Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с желтоватым оттенком	0,48 ± 0,001	112,43 ± 0,19	9,45 ± 0,12
4	Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с желтоватым оттенком	0,42 ± 0,005	121,05 ± 0,41	10,25 ± 0,36
5	Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком	0,39 ± 0,005	131,05 ± 0,31	10,15 ± 0,23

обладать оптимальными технологическими свойствами.

Технологические свойства таблеток-ядер рабепразола составов №№ 1–5 представлены в табл. 8.

Установлено, что таблетки-ядра рабепразола состава № 5 имели более высокую прочность на раздавливание и низкую истираемость, что подтверждает закономерности, выявленные методом ПФЭ.

ВЫВОДЫ

1. Методом ПФЭ установлено влияние технологических характеристик гранулята: насыпной плотности (до уплотнения), сыпучести и содержания наполнителя – лактозы моногидрата – на прочность на раздавливание таблеток-ядер рабепразола.

2. Теоретически и экспериментально обоснован оптимальный состав таблеток-ядер рабепразола: рабепразол натрия – 10%, кальция карбонат – 25%, лактозы моногидрат – 43%, крахмал кукурузный – 20%, гидроксипропилметилцеллюлоза – 1%, магния стеарат – 1%.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Marelli S., Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders // *Expert Review Gastroenterology & Hepatology*. – 2012. – V. 6 (4). – P. 423–435.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 21.11.2017).
3. Лефтерова М.И., Камаева С.С., Анисимов А.Н. Разработка состава и технологии

- таблеток дезлоратадина с использованием полного факторного эксперимента // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – №2–12. – С. 2631–2636.
4. Соколовская И.Ю. *Полный факторный эксперимент. Методические указания для самостоятельной работы студентов*. – Новосибирск: НГАВТ, 2010. – 36 с.
 5. *Государственная фармакопея Российской Федерации: 13-е изд. Т. 2* – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – 1004 с.
 6. *European Pharmacopoeia 8.0*. 2014.
 7. *The United States Pharmacopoeia. The National Formulary. USP36/NF31*. – 2013.
 8. Белоусов В.А., Вальтер М.Б. *Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков*. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
 9. *Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли/Под ред. Быковского С.Н., Василенко И.А., Деминой Н.Б., Шохина И.Е., Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицко О.Р.* – М.: Изд-во «Перо». – 2015. – 472 с.

APPLICATION OF FULL FACTORIAL EXPERIMENT IN THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF NUCLEUS TABLETS OF RABEPRAZOLE

D.P. Chuvashova^{1,2}, S.N. Egorova¹, A.N. Anisimov²

¹ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russia*

² *JSC «Tatchempharmpreparaty», Kazan, Russia*

The article presents research on optimizing the development of the composition of nucleus tablets of rabeprazole using the method of full factorial experiment. On the basis of the obtained data, the influence of the technological characteristics of the granulate and the content of the filler on the crushing strength of the rabeprazole nucleus tablets has been established. The revealed regularities were taken into account when developing the composition of rabeprazole nucleus tablets for compression with preliminary wet granulation. The optimal composition of nucleus tablets of rabeprazole is substantiated.

Keywords: rabeprazole, tablets, full factor experiment

УДК 615; 616.33; 616.34; 615.2435

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО СБОРА

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

С.М. Николаев, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского Отделения Российской академии наук (ФГБУН ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ

К.А. Пупыкина, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, riurukinak@pochta.ru

Т.Д. Даргаева, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации ФГБНУ ВИЛАР, г. Москва

В статье представлено теоретическое обоснование оптимального состава и экспериментальные данные изучения сбора для профилактики и лечения язвенной болезни желудка. На моделях острых и хронических язв желудка изучена противовосязвенная активность нового сбора. По результатам проведенных исследований установлено гастропротективное действие, что свидетельствует о перспективности его использования для профилактики и комплексного лечения язвенной болезни желудка.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, сбор, экспериментальные модели язв, противовосязвенная активность

Лекарственные растения издавна служат источником лечебных препаратов, применяемых при различных заболеваниях. В настоящее время, несмотря на увеличивающийся ассортимент эффективных синтетических средств, интерес к препаратам растительного происхождения не утратил своего значения. Как правило, фитопрепараты обладают меньшей токсичностью, более мягким действием и относительно

редкими аллергическими реакциями в сравнении с синтетическими лекарственными средствами, что позволяет рекомендовать их для длительной терапии, особенно при лечении хронических заболеваний [1]. Лекарственные препараты, получаемые из растений, достаточно широко применяются в медицинской практике при различных патологиях, в том числе при заболеваниях органов пищеварения.

В последние годы во многих странах отмечается неуклонный рост заболеваний органов пищеварения, связанный с неблагоприятной экологической обстановкой, неправильным и нерациональным питанием. В России заболеваниями данной группы страдает каждый десятый житель. К числу наиболее распространенных относится язвенная болезнь желудка (8–10%). В терапии язвенной болезни широко используются разнообразные синтетические лекарственные средства. Однако, при их выраженном терапевтическом эффекте, они не лишены побочного действия, имеют противопоказания и ограничения к применению, не всегда предотвращают развитие рецидива этого заболевания после их отмены. Лечение язвенной болезни желудка на сегодняшний

день остается актуальной проблемой, что диктует необходимость разработки новых эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP), приказом МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики», федеральным законом «О лекарственных средствах» (статья 36), Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Протокол исследований согласован этической комиссией ВИЛАР (№ 9 от 15.03.2016 г.). Животных содержали в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе [2].

Антиоксидантную активность настоев оценивали по их способности *in vitro* ингибировать аутоокисление адреналина, имеющего поглощение в области 347 нм, образование которого происходит в отсутствие дополнительных источников генерации О₂ и чувствительно к супероксиддисмутазе [3].

На моделях острых экспериментальных язв изучали профилактическое действие различных вариантов сбора для выбора оптимального состава и выбранного сбора. Эксперименты проводили на 78 белых беспородных мышах массой 18–22 г и на 24 крысах линии Вистар массой 180–200 г. Исследуемый сбор и препараты сравнения вводили мышам и крысам через зонд в желудок: в течение 7 дней 1 раз в сутки и за час до стрессорного или ульцерогенного воздействия. Животным контрольных групп вводили эквивалентное количество воды. За сутки до иммобилизации животных оставляли без воды, пищи и подстилки. В качестве одной из моделей использовали модель «стресс-язвы» на мышах. Нейрогенную язву желудка вызывали подвешиванием мышей за кожную складку на 24 часа и затем оцени-

вали состояние слизистой желудка. Другой моделью острой язвы, проводимой на крысах, явилось повреждение слизистой желудка животных ацетилсалициловой кислотой, которую вводили двукратно внутрижелудочно в дозе 150 мг/кг (интервал между введениями составлял 4 часа). Определение эффективности лечения при использовании этой модели проводили спустя 18 часов. По окончании экспериментов животных забивали под легким эфирным наркозом, вскрывали желудки, промывали физиологическим раствором и макроскопически оценивали состояние слизистой оболочки пилорического и фундального отделов желудка, определяли характер и количество деструктивных поражений [4]. Индекс Паулса (ИП) определяли по формуле:

$$ИП = \frac{A \cdot B}{100},$$

где А – среднее кол-во язв на одно животное; В – кол-во животных с язвами в группе (%).

Противоязвенную активность (ПА) препаратов определяли как отношение индексов изъязвления (ИП) контрольной группы к опытной. Препарат считали активным, если ПА для его терапевтической дозы равняется двум и более единицам.

На модели хронической экспериментальной язвы слизистой оболочки желудка (СОЖ) изучали лечебный эффект сбора. Эксперимент проводили на 144 белых беспородных крысах массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Язву воспроизводили внутрибрюшинным введением бутадiona в дозе 100 мг/кг в течение трех дней. На четвертый день эксперимента начинали лечение, вводя исследуемый сбор и препараты сравнения 1 раз в сутки через зонд внутрижелудочно. Контрольная группа получала эквивалентное количество воды. Наблюдение вели в течение 21 дня. Эвтаназию всех групп животных проводили под легким эфирным наркозом на 7-е,

14-е, 21-е сутки, оценивая состояние СОЖ, подсчитывая количество язвенных дефектов и деструкций в желудках крыс, рассчитывали индекс Паулса и противоязвенную активность.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ статистического анализа *Statistica 6,0* (StatSoft, США). Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, использовался t-критерий Стьюдента. В таблицах: * – значения достоверны от контроля при $p \leq 0,05$; ** – значения достоверны от контроля при $p \leq 0,01$. Данные в тексте, на рисунках, в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, m – ошибка средней арифметической [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было проведено экспериментальное и теоретическое обоснование по подбору оптимального состава сбора для профилактики и лечения язвенной болезни желудка. При составлении композиции сбора для лечения язвенной болезни желудка выбор растительных компонентов осуществляли с учетом основных направлений патогенетической терапии. Основные направления патогенетической фитотерапии при язвенной болезни желудка и возможные виды лекарственного растительного сырья для формируемого нами сбора представлены в табл. 1 [6].

Обоснование оптимального состава сбора, разрабатываемого для профилактики

Таблица 1

ВОЗМОЖНЫЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ПРИ СОСТАВЛЕНИИ КОМПОЗИЦИИ СБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА

Лекарственное растительное сырье	Лечебные эффекты
Листья подорожника большого (<i>Plantago major L.</i>)	Оказывают выраженный противоязвенный, противовоспалительный, обволакивающий эффекты, регулируют секреторную функцию желудка
Трава сушеницы топяной (<i>Gnaphalium uliginosum L.</i>)	Оказывает гастропротекторный, антацидный и противовоспалительный эффекты, ускоряет процессы регенерации в слизистой оболочке желудка
Корневища и корни девясила высокого (<i>Inula helenium L.</i>)	Увеличивают выработку слизи в желудке, нормализуют секреторную функцию, снижают кислотность желудочного сока, ускоряют процесс заживления и рубцевания язв, улучшают микроциркуляцию в сосудах слизистой оболочки желудка
Цветки ромашки аптечной (<i>Matricaria chamomilla L.</i>)	Оказывают спазмолитический, противовоспалительный эффекты, регулируют секреторную функцию ЖКТ, ускоряют процессы регенерации в слизистой оболочке желудка
Корни солодки голой (<i>Glycyrrhizaglabra L.</i>)	Снижают пептическую активность желудочного сока, улучшают микроциркуляцию в сосудах слизистой оболочки желудка. Оказывают выраженный противоязвенный, спазмолитический, противовоспалительный эффекты
Трава горца птичьего (<i>Polygonum aviculare L.</i>)	Оказывает спазмолитический, противовоспалительный эффекты, улучшает микроциркуляцию в сосудах слизистой оболочки желудка
Листья крапивы двудомной (<i>Urtica dioica L.</i>)	Регулируют секреторную функцию ЖКТ, улучшают пищеварение
Плоды рябины обыкновенной (<i>Sorbus aucuparia L.</i>)	Снижают пептическую активность желудочного сока, являются источником витамина С

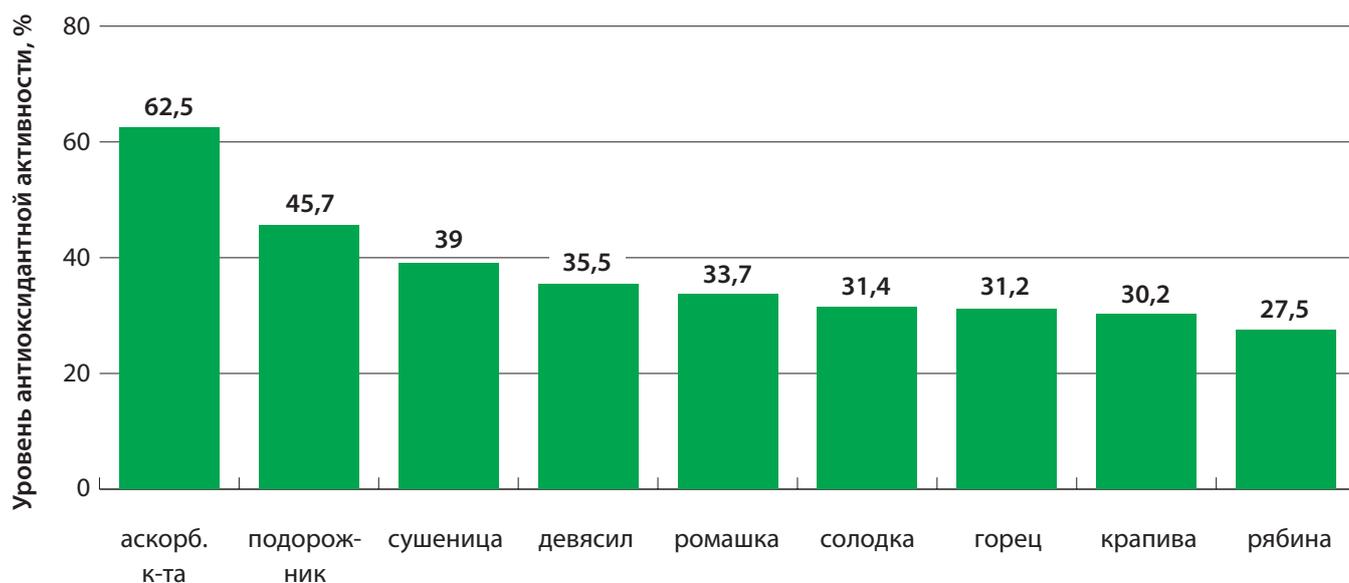


РИС. 1. Антиоксидантная активность растительных компонентов для составления сбора при лечении язвенной болезни желудка

и комплексного лечения язвенной болезни желудка, подтверждали экспериментально путем скрининга биологической и фармакологической активности. Из отобранных отдельных видов растительного сырья составляли различные варианты сборов, включающие от 5 до 8 компонентов, готовили их водные извлечения (1:10) по ГФ XI и проверяли активность.

Процентное соотношение компонентов в сборах обосновывали теоретически с учетом вклада каждого компонента в оказание конечного лечебного эффекта и экспериментально, оценивая биологическую и фармакологическую активность растительных компонентов.

Первоначально была изучена антиоксидантная активность отдельных видов лекарственного растительного сырья, отобранного для составления сбора. Этот вид активности был выбран, так как развитие многих заболеваний органов пищеварения (в т. ч. язвы желудка) сопровождается активацией процесса свободнорадикального перекисного окисления липидов, который рассматривают в качестве универсального механизма повреждения биологических мембран [2]. Определение антиоксидантной активности позволило установить виды растительного сырья, проявляющие

более выраженную антиоксидантную активность – от 45,7% до 31,4% (подорожник, сушеница, девясил, ромашка, солодка) и менее выраженную, но тоже значимую – от 31,2% до 27,5% (горец, крапива, рябина), что учитывалось при определении доли каждого компонента в составе сбора (рис. 1).

Из отобранных видов лекарственного растительного сырья были составлены шесть вариантов сборов и проверена их антиоксидантная активность по отношению к препарату сравнения – аскорбиновой кислоте. Результаты изучения антиоксидантной активности представлены в табл. 2.

Для указанных вариантов (№ 1–6) разрабатываемого сбора была определена противоязвенная активность на модели острой «ацетилсалициловой» язвы желудка у мышей. Из результатов исследований, представленных на рис. 2, видно, что более выраженной противоязвенной активностью, по сравнению с группой контроля и препаратами сравнения (бефунгин и официальный «Желудочно-кишечный сбор»), обладал вариант сбора № 6, который и был выбран для дальнейшего изучения.

В результате исследований нами была составлена оптимальная пропись сбора для

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ СБОРА

Варианты композиций сбора	Показатель антиоксидантной активности, %
Аскорбиновая кислота	62,5
Вариант № 1: листья подорожника, трава сушеницы, корневища и корни девясила, цветки ромашки, корни солодки – по 2 части	31,6
Вариант № 2: листья подорожника, трава сушеницы, корневища и корни девясила, цветки ромашки, корни солодки, трава горца птичьего – по 2 части	35,8
Вариант № 3: листья подорожника, трава сушеницы, корневища и корни девясила, цветки ромашки, корни солодки, трава горца птичьего – по 2 части, листья крапивы – 1 часть	38,2
Вариант № 4: листья подорожника – 3 части, трава сушеницы, корневища и корни девясила, цветки ромашки, корни солодки, трава горца птичьего – по 2 части, плоды рябины обыкновенной – 1 часть	41,9
Вариант № 5: листья подорожника, трава сушеницы – по 3 части, корневища и корни девясила, цветки ромашки, корни солодки, трава горца птичьего – по 2 части, листья крапивы, плоды рябины обыкновенной – по 1 части	43,0
Вариант № 6: трава сушеницы, корневища и корни девясила, листья подорожника – по 3 части, цветки ромашки, корни солодки – по 2 части, трава горца птичьего, листья крапивы, плоды рябины обыкновенной – по 1 части	46,5

Примечание: оптическая плотность адреналина – 1,350

профилактики и комплексного лечения язвенной болезни желудка:

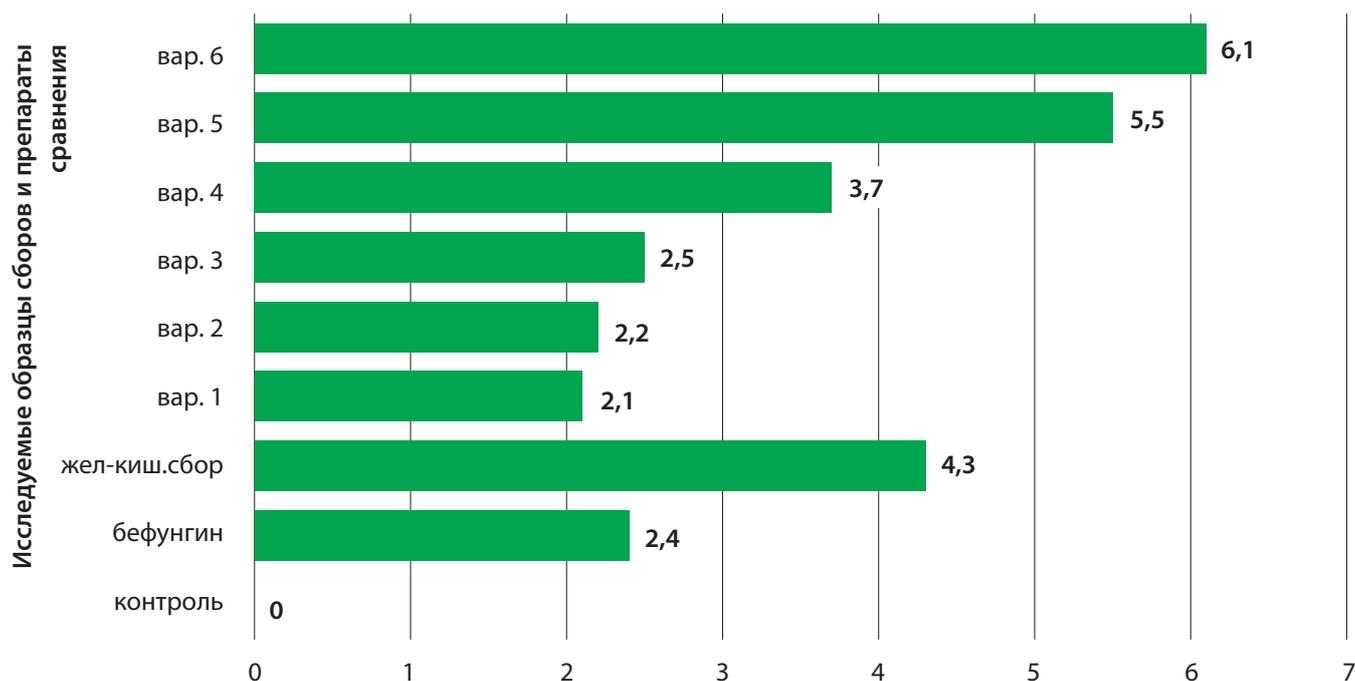
- 1) листья подорожника большого – 3 части;
- 2) трава сушеницы топяной – 3 части;
- 3) корневища с корнями девясила высоко-го – 3 части;
- 4) цветки ромашки аптечной – 2 части;
- 5) корни солодки голой – 2 части;
- 6) трава горца птичьего – 1 часть;
- 7) листья крапивы двудомной – 1 часть;
- 8) плоды рябины обыкновенной – 1 часть.

Изучение противоязвенной активности нового сбора проводили на моделях острой и хронической язвы желудка. Экспериментальные животные были разделены на несколько групп: № 1 – контрольная с моделированной язвой желудка (вода); № 2 – получала водное извлечение 1:10 исследуемого сбора в дозе 300 мг/кг массы животного в пересчете

на воздушно-сухой вес сбора; № 3 – растительный препарат сравнения – бифунгин в дозе 0,3 мл/кг; № 4 – препарат сравнения антисекреторного действия – ранитидин в дозе 50 мг/кг.

Профилактическое действие нового сбора изучали на двух моделях острых экспериментальных язв. Модель «стресс-язвы» дает представление о повреждении желудка в результате изменения нейрогуморального состояния животных, а модель «ацетилсалициловой» язвы желудка вызывает развитие деструкций и язвенных поражений за счет снижения защитно-барьерных свойств слизистой.

Наблюдения за экспериментальными животными с моделированными острыми язвами показали, что у них отмечались изменения со стороны слизистой оболочки желудка, которые проявлялись в виде гиперемии, эрозивных и язвенных повреждений, встречающихся



Ри. 2. Противоязвенная активность различных вариантов сбора

в различных местах пилорического и фундального отделов желудка.

Влияние нового сбора на развитие язвенных деструкций нейрогенного происхождения показано в табл. 3.

Визуальное исследование слизистой оболочки желудка мышей выявило максимально

выраженную противоязвенную активность сбора, которая составила 6,9. У препаратов сравнения ПА составляла 2,0 у бефунгина и 2,2 у ранитидина. Уменьшение количества деструкций СОЖ (количество язвенных и эрозивных повреждений) также более выражено проявлялось при применении сбора.

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА МЫШЕЙ НА МОДЕЛИ «СТРЕСС-ЯЗВЫ»

№	Группы наблюдений (n = 6)	Кол-во жив. с язв., %	Среднее кол-во язв			Кол-во язв на 1 мышь, (X ± m)	Среднее кол-во эрозий	ИП / ПА
			крупные	полосовидные	точечные			
1	Контроль – модель патологии	100	1,1 ± 0,3	0,7 ± 0,2	6,5 ± 1,3	8,3 ± 1,5	6,2 ± 1,0	8,3 / –
2	Сбор	33	0,1 ± 0,01**	0,3 ± 0,01	3,2 ± 0,4*	3,6 ± 0,2**	2,3 ± 0,1**	1,2 / 6,9
3	Бефунгин	83	0,6 ± 0,2	0,3 ± 0,1	4,0 ± 0,8	4,9 ± 0,1*	4,6 ± 0,4	4,1 / 2,0
4	Ранитидин	80	0,4 ± 0,1*	0,2 ± 0,2*	4,0 ± 0,6	4,6 ± 0,5*	4,1 ± 0,2	3,8 / 2,2

Примечания: ИП – индекс Паулса, ПА – противоязвенная активность; * – статистическая значимость отличий от контроля при p < 0,05; ** – статистическая значимость отличий от контроля при p < 0,01

Наибольшая разница между контролем и группой, получавшей исследуемый сбор, наблюдалась по числу точечных язв, меньшая – по числу полосовидных и крупных язв. Противоязвенное действие сбора у мышей характеризовалось не только достоверным уменьшением среднего количества язв и эрозий, но и снижением частоты встречаемости язвенного поражения. Так, если в контроле 100% животных имели повреждения СОЖ, то в опытной группе этот показатель снижался до 50%.

Аналогичным оказалось влияние сбора на процесс язвообразования, вызванного ацетилсалициловой кислотой у крыс. Результаты исследования представлены в табл. 4.

Ацетилсалициловая кислота вызывает раздражение слизистой оболочки желудка, слущивание эпителия и возникновение геморрагических язв и эрозий. При макроскопическом изучении морфологических изменений слизистой оболочки желудка крыс было отмечено, что выраженный гастрозащитный эффект, по сравнению с группой контроля и препаратами сравнения, проявлялся у животных, получавших сбор, и при этом индекс ПА составлял

7,0. Противоязвенное действие сбора проявлялось в достоверном уменьшении количества язвенных (точечных, полосовидных, крупных) и эрозивных поражений СОЖ, а также в значительном снижении числа животных с язвами (100% – в группе контроля, 50% – в группе, получавшей сбор).

Лечебный эффект сбора изучали на модели хронической язвы. При визуальном исследовании слизистой оболочки желудка крыс было отмечено, что в опытных группах животных, получавших сбор и препараты сравнения, слизистая оболочка была менее гиперемирована, складки не утолщены, наблюдались единичные мелкоточечные кровоизлияния, эрозии и язвы. У контрольной группы, получавшей эквивалентные количества воды, явления поражения слизистой оболочки желудка были выражены ярко и наблюдались у всех животных. Результаты исследования, представленные в табл. 5, показывают, что наиболее выраженное уменьшение количества деструкций СОЖ по сравнению с контрольной группой отмечалось у животных, получавших сбор, – в 2,6 раза. Соответственно, в этой исследуемой группе

Таблица 4

ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА КРЫС НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ «АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ» ЯЗВЫ

№	Группы наблюдений (n = 6)	Кол-во жив. с язв., %	Среднее кол-во язв			Кол-во язв на 1 крысу, X ± m	Среднее кол-во эрозий	ИП / ПА
			крупные	полосовидные	точечные			
1	Контроль – модель патологии	100	1,0 ± 0,5	5,5 ± 0,9	8,7 ± 1,3	15,2 ± 2,2	7,3 ± 0,7	15,2 / –
2	Сбор	50	0	1,4 ± 0,1**	2,9 ± 0,3**	4,3 ± 1,0**	2,6 ± 0,1**	2,2 / 7,0
3	Бефунгин	83	0,4 ± 0,02	2,9 ± 0,6*	4,3 ± 1,0*	7,6 ± 1,2*	4,0 ± 0,2**	6,3 / 2,4
4	Ранитидин	83	0,4 ± 0,03	2,8 ± 0,4*	4,7 ± 0,9*	7,9 ± 1,4	3,8 ± 0,3**	6,6 / 2,3

Примечания: ИП – индекс Паулса, ПА – противоязвенная активность; * – статистическая значимость отличий от контроля при p < 0,05; ** – статистическая значимость отличий от контроля при p < 0,01

Таблица 5

ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ДЕСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА КРЫС НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ

№	Группы наблюдений (n = 6)	Кол-во животных с язвами, %	Кол-во деструкций на 1 крысу, X ± m	ИП	ПА
1	Контроль – модель патологии	100	12,6 ± 0,68	12,6	–
2	Сбор	50	4,8 ± 0,34**	2,4	5,3
3	Бефунгин	80	6,0 ± 0,24**	4,8	2,6
4	Ранитидин	78	7,5 ± 0,22*	5,9	2,1

Примечания: ИП – индекс Паулса; ПА – противоязвенная активность; ** – статистическая значимость отличий от контроля при p < 0,01

проявлялась и максимальная противоязвенная активность (ПА_{сбора} = 5,3), превышающая таковую у препаратов сравнения (ПА_{бефунгина} = 2,6 и ПА_{ранитидина} = 2,1).

Изменения площади язвенных дефектов при развитии хронического процесса оценивали на 7-е, 14-е и 21-е сутки (табл. 6).

Наблюдения в ходе всего эксперимента показали, что на 7-е и 14-е сутки площадь язвенных дефектов в сравнении с контрольной группой уменьшалась в 1,3 раза и в 1,6 раза у животных, получавших сбор. В более поздние сроки, на 21-е сутки, степень заживления язв у животных опытной группы была более выраженной – в 3,5 раза, а у препаратов

сравнения бефунгина и ранитидина – в 2,3 и 1,5 раза соответственно. Слизистая оболочка желудка у животных, получавших сбор, бефунгин, в конце эксперимента выглядела менее отечной, гиперемированной, чем в других группах, но ни в одном случае не произошло полной эпителизации язвенного дефекта, что, по-видимому, обусловлено небольшим курсом введения лекарственных средств.

ВЫВОДЫ

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что указанный сбор обладает

Таблица 6

ИЗМЕНЕНИЯ ПЛОЩАДИ ЯЗВЕННЫХ ДЕФЕКТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА КРЫС НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ

№	Группы наблюдений (n = 10)	Площадь язвенных дефектов, мм2		
		7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
1	Контроль – модель патологии	85,2 ± 2,3	71,8 ± 2,8	50,6 ± 2,1
2	Сбор	66,1 ± 1,2**	45,4 ± 0,9**	14,4 ± 1,2**
3	Бефунгин	74,5 ± 1,3**	48,7 ± 0,9**	21,8 ± 0,9**
4	Ранитидин	69,3 ± 1,0**	53,2 ± 1,1**	26,2 ± 1,0**

Примечание: ** – статистическая значимость отличий от контроля при p < 0,01

отчетливым профилактическим гастрозащитным действием, показанным на моделях острых язв желудка, и проявляет выраженный гастропротекторный эффект на течение хронического язвенного процесса у животных.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о противоязвенной активности нового многокомпонентного сбора, что обусловлено полипатогенетическим механизмом его действия, вследствие содержания в нем различных групп биологически активных веществ, которые способствуют повышению защитно-барьерных свойств слизистой оболочки желудка. Это свидетельствует о перспективности использования сбора для профилактики и комплексного лечения язвенной болезни желудка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Никонов Г.К. Основы современной фитотерапии: учеб. пособие для слушателей системы послевузовского проф. образования врачей / Г.К. Никонов, Б.М. Мануйлов. – М.: Медицина, 2011. – 518 с.
2. Махакова Г.Ч., Орлов В.А., Николаев С.М. Фармакологическая регуляция свободнорадикальных процессов при язвенной болезни. – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2001. – 193 с.
3. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. – Страсбург, 18 марта 1986 года.
4. Сирота Т.В. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутаз и химических соединений. Заявка №99103192, приоритет от 24.02.1999 г.
5. Поиск новых противоязвенных средств из растений Сибири и Дальнего Востока / Е.Н. Амосова, Е.П. Зуева, Т.Г. Разина и др. // Эксп. и клин. фармакология – 1998. – Т. 61, №6. с. 31–35.
6. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе Statistica / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия – Телеком, 2014.
7. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (Фитотерапия). 3-е изд. – М.: Металлургия, 1990 г. – 427 с.

STUDY OF ANTIULCEROGENIC ACTION OF NEW HERBAL COLLECTION

E.V. Ferubko¹, S.M. Nikolaev², K.A. Pupykina³, T.D. Dargayeva¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants» (VILAR), Moscow, Russia

² Institute Of General And Experimental Biology, Ulan-Ude, Russia

³ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

This article presents the theoretical background of the optimal composition and experimental data of the collection study for the gastric ulcer prevention and its therapy. We were studying the antiulcer activity of a new plant using acute and chronic gastric ulcers models. Based on the results, it was established the gastroprotective effect of the collection. These results show the possibility of the new herbal collection using for prevention and combination therapy of gastric ulcer.

Keywords: gastric ulcer, herbal collection, ulcers experimental models, antiulcer activity

УДК 502.7

ИЗУЧЕНИЕ НАКОПЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ В ТРАВЕ ЗЮЗНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО

О.Г. Алентьева, старший научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Е.А. Коняева, старший научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Приведены обобщенные результаты изучения накопления радионуклидов цезий-137 (Cs_{137}) и стронций-90 (Sr_{90}) в образцах травы зюзника европейского, полученных из разных мест заготовки. Изучено сырье дикорастущих и культивируемых растений. Культивируемые растения выращены с использованием материала из биокolleкции института. Представлены результаты определения содержания радионуклидов Cs_{137} и Sr_{90} в траве зюзника европейского с учетом требований экологической чистоты. По результатам исследований дана оценка радиационной безопасности данного вида сырья.

Ключевые слова: зюзник европейский, трава, радионуклиды, цезий-137, стронций-90

Зюзник европейский (*Lycopus europaeus* L.) семейства яснотковые (*Lamiaceae*) – многолетнее травянистое растение с четырехгранным, слегка ветвистым, опушенным серовато-зеленым стеблем 60–100 см длины, диаметром у основания 3–5 мм. Листья супротивные, простые, черешковые, продолговато-яйцевидные, остроконечные, в основании перистонадрезанные, по краю крупнозубчатые, без прилистников, длиной 4–8 см, шириной 2–3 см, серовато-зеленые. Цветки мелкие, многочисленные, образуют густые соцветия в пазухах верхних

листьев, почти сидячие, вместе с листьями образуют неравные по величине подобия ложных мутовок. Чашечка колокольчатая, венчик двугубый, верхняя губа трехлопастная, белая, с размытыми красными точками, нижняя – чисто белая, изнутри опушенная. Тычинок четыре: две с пыльниками, две без пыльников. Плод – гладкий орешек. Цветет в июле-августе.

Зюзник европейский – широко распространенное растение умеренной зоны, встречается также в лесной и лесостепной зонах, занимает обширный ареал: европейская часть РФ, Кавказ, Западная и Восточная Сибирь, Средняя Азия, Украина. Встречается на лесных полянах, опушках и сырых лугах, берегах водоемов, вырубках, среди кустарников, на сырой почве, иногда в воде [1–3].

В народной медицине трава зюзника входит в состав сборов и используется как антимикробное, противовирусное, жаропонижающее и противовоспалительное средство. В официальной медицине известно применение травы зюзника для нормализации йодного обмена при лечении диффузного зоба. Биологическая активность, гонадотропные и антитиреоидные свойства определяются наличием в растении зюзника европейского орто-фенольных соединений. Имеются сведения, что тиреотропный эффект зюзника связан с активностью лютеолин-7-гликозида,

а антиоксидантные свойства экстрактам придают производные фенилкарбоновых кислот: розмариновая и гидроксициннамовая кислоты, умеренное бактериостатическое свойство обеспечивают изопреновые дитерпены [4,5].

В ФГБНУ ВИЛАР на основе зюзника европейского разработан сухой экстракт, обладающий тиреостатическим действием [6].

В последние десятилетия отмечается заметное ухудшение экологической обстановки во многих регионах России. Ухудшение экологической обстановки оказывает негативное влияние на состояние растительности, в т. ч. на лекарственные растения. Основная часть заготовок лекарственного растительного сырья традиционно сосредоточена в европейской части России и, более того, в ее самых населенных и промышленно освоенных регионах. Большинство эксплуатируемых зарослей дикорастущих лекарственных растений расположено в зоне активной хозяйственной деятельности человека. Экосистемы этих территорий имеют высокий уровень загрязняющих веществ. Наиболее опасным источником загрязнения дикорастущих лекарственных растений являются радионуклиды. Загрязненное лекарственное растительное сырье и фитопрепараты, полученные из такого сырья, являются одним из источников поступления ксенобиотиков в организм человека. Они вызывают серьезные нарушения работы различных органов и систем организма. Как следствие этого, встает вопрос о необходимости оценки лекарственного растительного сырья на экологическую безопасность, в т. ч. радиационную.

Содержание вредных веществ в лекарственном растительном сырье, как правило, носит выраженный региональный характер и зависит от конкретной экологической обстановки в регионе. Радиоактивные вещества поступают в растения двумя основными путями: загрязнения растений радиоактивными веществами, которые оседают из атмосферы непосредственно на растения, и усвоения

растениями радионуклидов из почвы. Растения поглощают из почвы только те радионуклиды, которые растворяются в воде. Интенсивность поступления радионуклидов в растения обусловлена типом почвы. Наименьший переход наблюдается в регионах, где преобладают черноземные почвы, а наибольший – в регионах с торфяноболотистыми почвами. Высокий коэффициент перехода радионуклидов в растения характерен также для песчаных почв. На степень радиоактивного загрязнения растений влияют их морфологические особенности. Наибольшая задержка радиоактивных веществ происходит в растениях с крупными и опушенными листьями, с листьями в прикорневой розетке, в растениях, образующих густые заросли, а также зависит от условий внешней среды.

Целью настоящей работы является оценка радиационной безопасности лекарственного растительного сырья – травы зюзника европейского, заготовленного в условиях антропогенного воздействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования нами были отобраны образцы сырья дикорастущего зюзника европейского, заготовленные в различных местах произрастания растения на территории России (Липецкая, Ростовская, Воронежская и Московская области) в 2009–2015 годах, и образцы сырья культивируемого зюзника европейского, полученные с опытного поля ВИЛАР (Москва) в 2012–2016 годах при выращивании растения с использованием материала из биоколлекции института, а также образец, собранный в Самарской области в 2011 году.

Определение содержания радионуклидов проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII ОФС.1.5.3.0001.15 «Определение содержания радионуклидов в лекарственном

растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [7].

Для измерения удельной активности радионуклидов использовали лабораторный комплекс «Прогресс-БГ» (Россия), предназначенный для измерения активности бета- и гамма-излучающих нуклидов в счетных образцах спектрометрическим методом. Принцип действия комплекса «Прогресс-БГ» заключается в получении аппаратного спектра импульсов от детектора, регистрирующего излучение счетного образца, экспонируемого в фиксированных условиях измерения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования удельной активности радионуклидов Cs_{137} и Sr_{90} в различных образцах травы зюзника европейского были получены следующие результаты, которые приведены в таблице.

В результате проведенных исследований выявлено полное соответствие данного лекарственного растительного сырья критериям радиационной безопасности. При этом, как видно из данных таблицы, радионуклиды Cs_{137} во всех изученных образцах травы

Таблица

СОДЕРЖАНИЕ РАДИОНУКЛИДОВ В ОБРАЗЦАХ ТРАВЫ ЗЮЗНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО

№№ п/п	Характеристика образцов сырья (место и дата сбора)	Содержание радионуклидов	
		Норма по ОФС.1.5.3.0001.15	
		не более 400 Бк/кг	не более 200 Бк/кг
		Cs_{137}	Sr_{90}
Образцы сырья дикорастущего зюзника европейского			
1.	Московская обл., Луховицкий р-н, с. Мотыра, 20–25.07.2009 г.	7,3 ± 35,7	44,0 ± 115,0
2.	Липецкая обл., с. Докторово, 03.07.2013 г.	11,9 ± 23,9	0,0 ± 138,0
3.	Липецкая обл., с. Докторово, 03.07.2014 г.	23,0 ± 42,7	0,0 ± 127,0
4.	Липецкая обл., Чечера, 11.07.2014 г.	0,4 ± 41,4	0,0 ± 139,0
5.	Липецкая обл., берег р. Дон, мост трассы «Липецк», 12.07.2014 г.	0,0 ± 38,2	0,0 ± 117,0
6.	Воронежская обл., р. Воронеж, 19.07.2014 г.	23,8 ± 35,3	0,0 ± 127,0
7.	Ростовская обл., 19.07.2014 г.	0,0 ± 28,7	45,0 ± 132,0
8.	Ростовская обл., 20.07.2014 г.	3,5 ± 48,9	0,0 ± 123,0
9.	Московская обл., пойма р. Ока напротив г. Серпухов, июль 2015 г.	16,4 ± 37,5	11,0 ± 144,0
Образцы сырья культивируемого зюзника европейского			
10.	Самарская обл., Средне-Волжский филиал ВИЛАР, 16.07.2011 г.	0,0 ± 30,9	25,0 ± 152,0
11.	Москва, опытное поле ВИЛАР, 02.08.2012 г.	0,5 ± 35,0	0,0 ± 145,0

Окончание таблицы

№№ п/п	Характеристика образцов сырья (место и дата сбора)	Содержание радионуклидов	
		Норма по ОФС.1.5.3.0001.15	
		не более 400 Бк/кг	не более 200 Бк/кг
		Cs ₁₃₇	Sr ₉₀
12.	Москва, опытное поле ВИЛАР, делянка 1, вегетативный способ размножения, 1-й сбор, 12.08.2015 г.	46,4 ± 84,2	42,0 ± 123,0
13.	Москва, опытное поле ВИЛАР, делянка 3, вегетативный способ размножения, 1-й сбор, 12.08.2015 г.	0,0 ± 40,8	0,0 ± 144,0
14.	Москва, опытное поле ВИЛАР, делянка 2, рассада из теплицы, 12.08.2015 г.	0,0 ± 32,9	24,0 ± 121,0
15.	Москва, опытное поле ВИЛАР, делянка 3, рассада из теплицы, 12.08.2015 г.	29,3 ± 33,3	53,4 ± 112,0
16.	Москва, опытное поле ВИЛАР, делянка 1, вегетативный способ размножения, 2-й сбор, 26.08.2015 г.	30,7 ± 35,5	38,0 ± 152,0
17.	Москва, опытное поле ВИЛАР, делянка 3, вегетативный способ размножения, 2-й сбор, 26.08.2015 г.	0,0 ± 39,7	0,0 ± 131,0
18.	Москва, опытное поле ВИЛАР, 10.08.2016 г.	0,0 ± 24,6	0,0 ± 140,0

зюзника европейского накапливаются в меньшей степени, чем радионуклиды Sr₉₀, т. к. радиационное загрязнение растений происходит в основном вследствие бета-излучения, которое сильнее поглощается органами растений. Содержание Sr₉₀, определенное в нативном сырье (неозоленном), т. е. в порошке сырья, проходящем сквозь сито с размером отверстий 1 мм, варьировало в зависимости от районов заготовки. Следует отметить, что наибольшая активность стронция-90 наблюдалась в трех образцах сырья дикорастущего зюзника европейского: образец № 1 (заготовлен в Луховицком районе Московской области в 2009 году) – 44,0 ± 115,0 Бк/кг, образец № 7 (заготовлен в Ростовской области в 2014 году) – 45,0 ± 132,0 Бк/кг и образец № 9 (заготовлен в Московской области у г. Серпухов в пойме р. Ока в 2015 году) – 11,0 ± 144,0 Бк/кг, а также в четырех образцах

культивируемого зюзника европейского, выращенного в Самарской области (Средне-Волжский филиал ВИЛАР) в 2011 году (образец №10) – 25,0 ± 152,0 Бк/кг и на опытном поле ВИЛАР (Москва) в 2015 году (образцы №12, 15, 16) – 42,0 ± 123,0 Бк/кг; 53,4 ± 112,0 Бк/кг и 38,0 ± 152,0 Бк/кг соответственно. Установленные значения удельной активности радионуклидов Sr90 не превышали предельно допустимых значений, однако их важно учитывать при организации заготовок травы зюзника европейского в этих регионах.

Таким образом, проведенное изучение накопления радионуклидов цезий-137 и стронций-90 в представленных образцах травы зюзника европейского позволило выявить среди изученных районов заготовки с наибольшим содержанием радионуклидов Sr₉₀ в сырье. Полученные данные могут быть учтены с целью повышения его безопасности на стадии

контроля качества и предотвращения использования в медицинской практике сырья, собранного в наиболее экологически неблагоприятных районах заготовки. В дальнейшем накопленные данные помогут обосновать рекомендации по районированию заготовок экологически чистого лекарственного растительного сырья в промышленных масштабах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гродзінський А.М. Лікарські рослини. – Київ, 1991, с. 89.
2. Губергриц А.Я., Соломченко Н.И. Лекарственные растения Донбасса. – Донецк, Донбасс, 1990, с. 79–80.
3. Малышев Л.И., Пешкова Г.А. Флора центральной Сибири. – Новосибирск: Наука, 1979, Т. II, с. 758.
4. Шелухина Н.А. Изучение метаболома зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) и разработка субстанций тиреотропного действия. Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – М., 2012, с. 18.
5. Ферубко Е.В., Багинская А.И., Лескова Т.Е., Трумпе Т.Е., Айвазова А.С., Колхир В.К., Сокольская Т.А. Зюзник европейский (краткий обзор) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2012, №1, с. 185–188.
6. Дмитриева О.П., Кузина О.С., Бортникова В.В., Боровкова М.В. Токсикологическое изучение зюзника капсул / Сборник научных трудов Международной научно-практической конференции «Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине», посвященной 85-летию ВИЛАР. – М.: ФГБНУ ВИЛАР, 2016, с. 588–591.
7. Государственная фармакопея РФ XIII издания, 2015 г., Москва [Электронный ресурс]. Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [Официальный сайт]. URL: <http://femb.ru/feml>

STUDY OF ACCUMULATION OF RADIONUCLIDES IN THE HERBS OF THE LYCOPUS EUROPAEUS

O.G. Alentyeva, E.A. Konyaeva

Federal state budgetary scientific institution «All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants» (VILAR), Moscow, Russia

*The article summarizes the results of studying the accumulation of radionuclides cesium-137 (Cs137) and strontium-90 (Sr90) in samples of *Lycopus europaeus* grass taken from different billet sites. The raw material of wild-growing and cultivated plants has been studied. Cultivated plants are grown using the material from the biology collection of the Institute. The results of the determination of the content of radionuclides Cs137 and Sr90 in the *Lycopus europaeus* grass, taking into account the requirements of ecological purity, are presented. Based on the results of the research, the radiation safety of this type of raw material is assessed.*

Keywords: *Lycopus europaeus*, grass, radionuclides, cesium-137, strontium-90

УДК 615.074.375

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ ВЭЖХ-МС/МС МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ «ТИМОДЕПРЕССИНА» В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРОЛИКОВ

Е. С. Степанова, зав лабораторией биоаналитической масс-спектрометрии ЦКП (НОЦ) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), *stepanova_25@inbox.ru*, г. Москва

Л. М. Макаренкова, провизор-аналитик лаборатории биоаналитической масс-спектрометрии ЦКП (НОЦ) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва

Р. А. Абрамович, доктор фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии факультета повышения квалификации медицинских работников, директор ЦКП (НОЦ) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва

В. В. Чистяков, доктор фарм. наук, директор Центра доклинических и клинических исследований ЦКП (НОЦ) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва

Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100»

Разработана и валидирована методика ВЭЖХ-МС/МС определения гамма-D-глутамил-D-триптофана (γ -ГТ) в сыворотке крови. Целевой пик в МС/МС режиме m/z 334,0 \rightarrow 188,1. Извлечение γ -ГТ из сыворотки проводили осаждением белков ацетонитрилом с экстракцией хлористым метиленом. Калибровочная кривая в диапазоне концентраций 10–5000 нг/мл линейна, коэффициент корреляции $>0,999$. Предел обнаружения – 5,0 нг/мл, предел количественного определения – 10 нг/мл. Разработанную методику использовали для количественного определения γ -ГТ в сыворотке крови кроликов, получавших новую лекарственную форму препарата «Тимодепрессин» – порошка для ингаляции.

Ключевые слова: пептидный иммунодепрессант, «Тимодепрессин», гамма-D-глутамил-D-триптофан, ВЭЖХ-МС/МС, валидация

ВВЕДЕНИЕ

Пептиды являются универсальными биорегуляторами многих процессов, включая

моделирование иммунного ответа организма. Выраженное иммуносупрессорное действие было обнаружено у синтетического пептида гамма-D-глутамил-D-триптофана (γ -ГТ), на основе которого в конце XX века был создан препарат «Тимодепрессин». Была доказана эффективность препарата при аутоиммунных заболеваниях [1–4]. «Тимодепрессин» также рекомендован для подавления иммунной реакции при трансплантации костного мозга, органов и тканей, защиты клеток костного мозга и иммунной системы от вредного влияния химиотерапии или облучения [5]. Главным его достоинством является высокая эффективность при отсутствии токсичности, препарат разрешен к применению детям с 2-х лет [5,6].

Целью данной работы была разработка и валидация методики количественного определения γ -ГТ в сыворотке крови при помощи ВЭЖХ-МС/МС и ее применение в доклинических фармакокинетических исследованиях при интратрахеальном введении препарата «Тимодепрессин» (порошок для ингаляции) кроликам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стандарты и химические реактивы

Субстанция гамма-D-глутамил-D-триптофана ООО «Фарма Био», серия № 011214. Ацетонитрил 99,9% (LabScan), кислота муравьиная 50% (Fluka), аргон 99,95%, азот (Dominick Hunter) 99%, вода Milli-Q, метилен хлористый, ХЧ («Химмед»).

Оборудование

Высокоэффективный жидкостный хроматограф Dionex Ultimate 3000 (Германия) с масс-детектором Bruker micrOTOF-Q II (Германия).

Условия хроматографического разделения

Колонка Agilent Eclipse XDB C18, 100×4,6 мм, 3,5 мкм. Подвижная фаза: смесь 0,1% водного раствора муравьиной кислоты и 0,1% раствора муравьиной кислоты в ацетонитриле в соотношении 7:3 об/об. Поток подвижной фазы – 0,350 мл/мин, объем вводимой пробы 10 мкл. Общее время анализа 4 мин. Время удерживания γ -ГТ 3,1 мин. (рис. 1).

Условия МС детектирования

Электроспрейионизация, режим регистрации положительных ионов. Температура источника 220°C, напряжение на капилляре -4000V, давление распыляющего газа (азот) 1,5 бар, скорость осушающего газа (азот) 6,0 л/мин, газ фрагментации аргон. Спектр МС/МС фрагментации γ -ГТ [M+H]⁺ + представлен на рис. 2, целевой переход m/z 344,0→188,1 (15,0 eV).

Растворы, калибровочные стандарты и образцы QC

Все растворы γ -ГТ готовили в воде. Из матричных растворов (0,1 мг/мл) последовательным разведением получали стандартные растворы. Для калибровочных точек было приготовлено 7 стандартных растворов

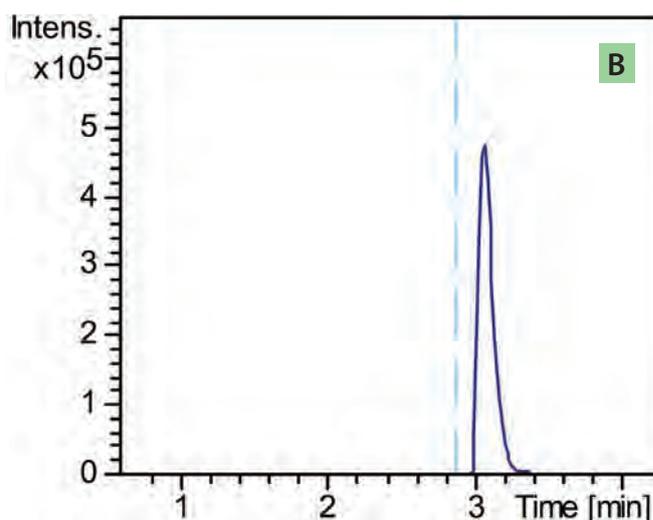
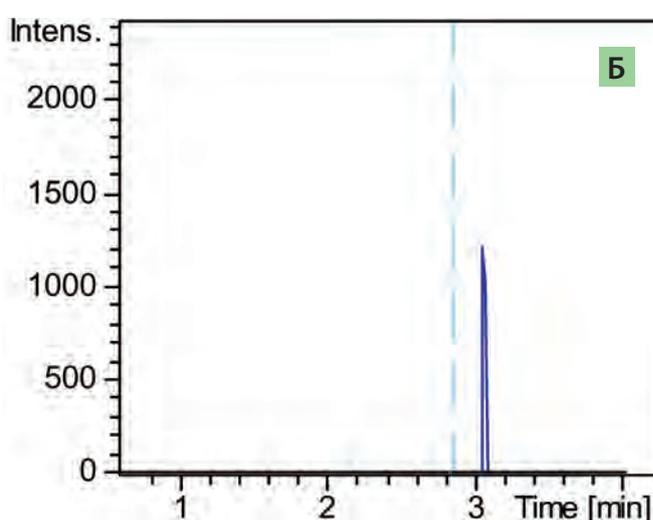
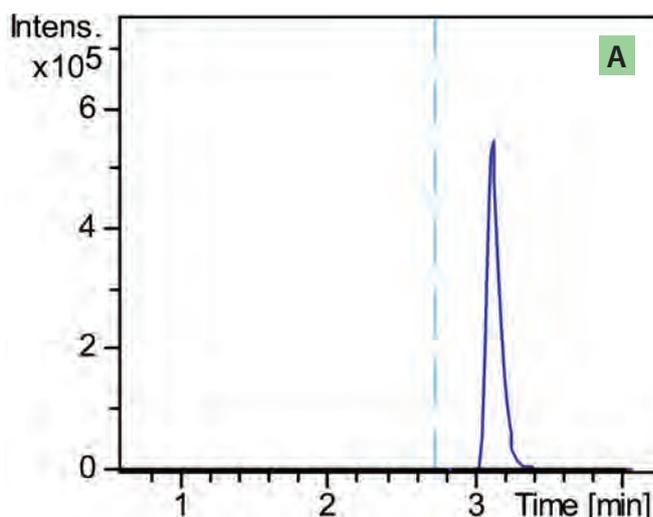


РИС. 1. Хроматограммы А – стандартного раствора γ -ГТ, Б – бланковой сыворотки и В – сыворотки, содержащей 5000 нг/мл γ -ГТ

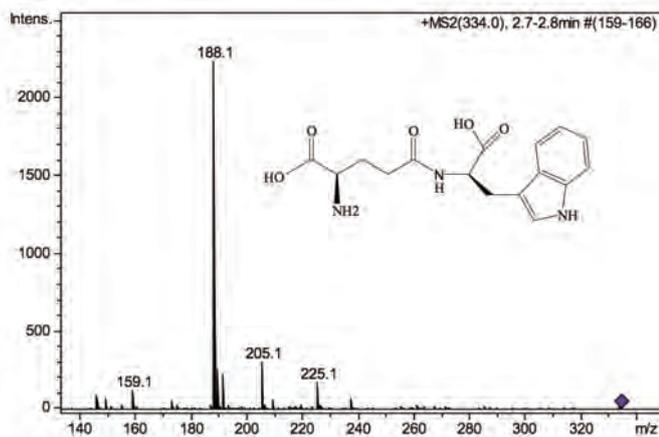


РИС. 2. Типичный MS/MS спектр γ -ГТ

в диапазоне концентраций 100–50000 нг/мл. Стандартные растворы γ -ГТ для образцов контроля качества (QC) имели концентрации 100, 250, 25000 и 37500 нг/мл.

Калибровочные стандарты и образцы QC получали разведением стандартных растворов сывороткой крови, полученной от интактных кроликов, 1:9.

Пробоподготовка

К аликвоте сыворотки крови 200 мкл добавляли 600 мкл ацетонитрила. Пробу перемешивали и центрифугировали. К 700 мкл отобранного супернатанта добавляли 1 мл хлористого метилена, перемешивали и центрифугировали. Верхний водный слой отбирали во флаконы на анализ.

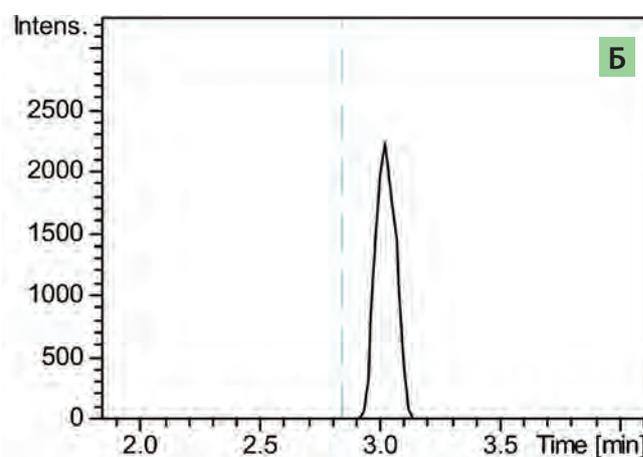
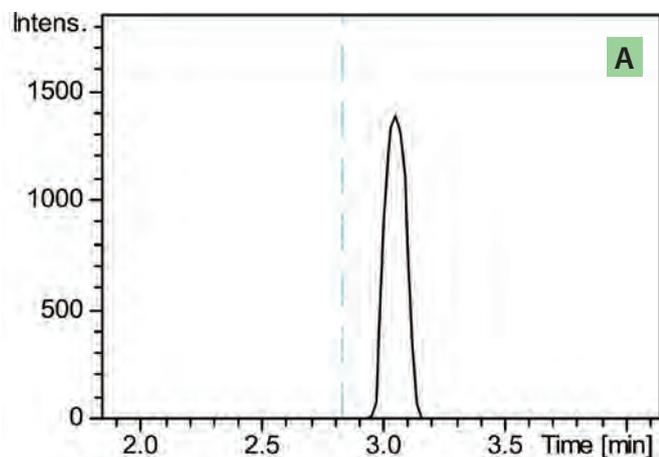


РИС. 3. Хроматограммы: А – сыворотки крови, содержащей 5 нг/мл γ -ГТ (LLOD); Б – сыворотки крови, содержащей 10 нг/мл γ -ГТ (LLOQ)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предел обнаружения, предел количественного определения

Предел обнаружения (LLOD) и предел количественного определения (LLOQ) γ -ГТ в сыворотке крови при помощи данной методики равны 5 нг/мл и 10 нг/мл соответственно (рис. 3).

Калибровочная кривая

Семь калибровочных стандартов с концентрацией γ -ГТ от 10 до 5000 нг/мл анализировали 3-кратно. Выявлена линейная зависимость отклика детектора от концентрации аналита с взвешиванием $1/x^2$, которая описывалась уравнением $y = 746,302305 \times x + 5937,918441$. Коэффициент корреляции составил $>0,999$. Отклонения от номинальной концентрации для всех калибровочных стандартов не превышали допустимых значений [7]: 20% для LLOQ и 15% для остальных стандартов.

Воспроизводимость и точность

Определение точности и воспроизводимости метода проводили в течение 3-х независимых серий на 4-х концентрационных уровнях по 6 проб. Полученные результаты, представленные в табл. 1, демонстрируют, что значения внутри- и межсерийной воспроизводимости

Таблица 1

ВНУТРИ- И МЕЖСЕРИЙНАЯ ТОЧНОСТЬ И ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ

	Точность, %				Воспроизводимость, %			
	QC 1	QC 2	QC 3	QC 4	QC 1	QC 2	QC 3	QC 4
Истинная конц., нг/мл	10	25	2500	3750	10	25	2500	3750
Серия 1	96,7	99,1	94,6	96,8	13,5	4,6	8,7	4,8
Серия 2	104,2	101,2	93,8	100,9	13,3	11,3	9,6	7,5
Серия 3	106,3	103,0	109,1	102,6	13,0	5,2	2,5	1,0
Между сериями	102,4	101,1	99,2	100,1	4,9	2,0	8,7	3,0

для образцов QC не превышали 15% (20% для QC 1, соответствующего LLOQ), внутри- и межсерийная точность полученных значений укладывалась в диапазон 85–115% (80–120% для QC 1).

Эффект влияния матрицы и степень извлечения

В исследованиях использовали три типа образцов: образцы QC, водные растворы сравнения и референтные образцы. Водные растворы сравнения готовили разведением стандартного раствора аналита водой 1:9. Референтные получали разведением стандартного раствора аналита 1:9 супернатантом бланковой сыворотки, полученной после экстракции ацетонитрила хлористым метиленом.

Полученные результаты (табл. 2) показывают, что эффект влияния матрицы значительно больше на высоких концентрациях γ -ГТ. Рассчитанные матричные факторы (MF) для высоких и низких концентраций равны 0,61 и 0,79 соответственно. CV<15% доказывает, что влияние матрицы на масс-детектирование γ -ГТ в сыворотке крови стабильно.

Степень извлечения одинакова на низких и высоких концентрациях γ -ГТ (табл. 2). CV<15% доказывает стабильность и воспроизводимость методики извлечения γ -ГТ из биоматрицы.

Стабильность γ -ГТ

Доказали стабильность стандартных растворов γ -ГТ при комнатной температуре в течение 5 часов. Отклонения площадей

Таблица 2

ЭФФЕКТ ВЛИЯНИЯ МАТРИЦЫ И СТЕПЕНЬ ИЗВЛЕЧЕНИЯ Г-ГТ

Истинные конц. γ -ГТ, нг/мл	25	2500
MF*	0,79 (CV 5,0%)	0,61 (CV 1,3%)
Извлечение, %**	71,6 (CV 6,3%)	71,8 (CV 3,4%)

*MF = Средние площади пиков аналита в референтных образцах/Средние площади пиков аналита в водных образцах

**Извлечение = Средние площади пиков аналита в образцах QC/Средние площади пиков аналита в референтных образцах

СТАБИЛЬНОСТЬ Г-ГТ

Истинные конц. (разведенные 1:9), нг/мл	25	500	2500
Стабильность стандартных растворов (5 ч, комн. условия), %	102,7	103,3	102,9
Истинные конц. образцов QC, нг/мл	25	2500	
Стабильность в автосамплере (19 ч, 10°C), %	114,4	100,2	
Стабильность при замораживании/размораживании в 2-х циклах, %	109,5	101,9	

хроматографических пиков составили не более 3,3% (табл. 3).

Исследование стабильности готовых проб в автосамплере показало, что влияние внешних факторов на подготовленные пробы значительно только для низких концентраций γ-ГТ (табл. 3).

При многократном замораживании/размораживании сыворотки крови (2 цикла) отклонения концентраций не превышали 10% (табл. 3).

Фармакокинетические исследования на животных

Разработанную методику применили для количественного определения γ-ГТ в сыво-

ротке крови кроликов, получавших препарат «Тимодепрессин» (порошок для ингаляций) интратрахеально в дозе 0,06 мг/кг (рис. 4).

ВЫВОДЫ

1. Разработана биоаналитическая методика определения γ-ГТ в сыворотке крови кроликов с применением ВЭЖХ-МС/МС.
2. Методика валидирована по следующим показателям: предел обнаружения, предел количественного определения, селективность, линейность, точность и воспроизводимость, эффект влияния матрицы, степень извлечения, стабильность [7].
3. Разработанная методика пригодна для широких фармакокинетических исследований препаратов на основе γ-ГТ.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП (НОЦ) РУДНИ при финансовой поддержке Государственного контракта №14411.2049999.19.070 Минпромторга

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Короткий Н.Г., Шарова Н.М., Сидоренко О.А., Кашперова О.Г. Перспективы иммуносупрессивной терапии псориаза и атопического дерматита // Альманах

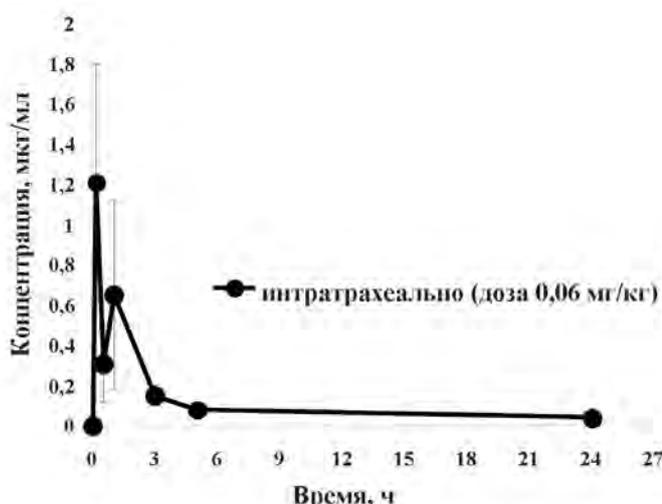


РИС. 4. Фармакокинетическая кривая γ-ГТ при интратрахеальном введении ингаляционного порошка «Тимодепрессин»

- клинической медицины, 2006, №9, с. 186–189.
2. Сергеева Т., Сайкова Л. Новый синтетический пептидный иммунодепрессант «Тимодепрессин» в лечении больных миастенией // *Врач*, 2009, №2, с. 30–32.
 3. Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Абдуллаева А.Э. Терапевтические возможности «Тимодепрессина» у больных псориазом и механизмы его лечебного действия // *Вестник дерматологии и венерологии*, 2002, №4, с. 58–60.
 4. Бутов Ю.С., Васенова В.Ю. Возможности применения препарата «Тимодепрессин» для терапии экземы // *Поликлиника*, 2014, №5 (1), с. 77–78.
 5. Инструкция по медицинскому применению препарата «Тимодепрессин»®, спрей назальный дозированный. ЛСР-001836/08–170308.
 6. Кашперова О.Г. Клиническая эффективность и переносимость «Тимодепрессина» в терапии детей с псориазом // *Клиническая дерматология и венерология*, 2009, №3, с. 41–45.
 7. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. – М.: Гриф и К, 2014, с. 201–207.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF HPLC–MS/MS METHODS FOR THE DETERMINATION OF THYMODEPRESSIN IN THE SERUM OF BLOOD RABBITS

E. S. Stepanova, L. M. Makarenkova, R. A. Abramovich, V. V. Chistyakov

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia» (RUDN University), Moscow, Russia

The publication has been prepared with the support of the «RUDN University Program 5–100»

The HPLC–MS/MS method for the determination of gamma-D-glutamyl-D-tryptophan (γ -HT) in serum was developed and validated. Target transition in MS/MS mode for γ -HT was m/z 334.0→188.1. The extraction of γ -HT from the serum was carried out by acetonitrile precipitation of the proteins with further extraction using methylene chloride. The calibration curve in the concentration range 10–5000 ng/ml was linear, the correlation coefficient was >0.999. The limit of detection was 5.0 ng/ml, the limit of quantification was 10 ng/ml. The developed method was used for quantitative determination of γ -HT in the serum of blood rabbits which received a new dosage form of Thymodepressin – a powder for inhalation.

Keywords: peptide immunosuppressant, Thymodepressin, gamma-D-glutamyl-D-tryptophan, HPLC–MS/MS, validation

УДК 631.53.011.3

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ ДИКОРАСТУЩЕГО ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО (*CICHORIUM INTYBUS L.*)

О. Л. Сайбель, канд. фарм. наук, руководитель Центра химии и фармацевтической технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

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

В. Ю. Масляков, канд. геогр. наук, заместитель руководителя Центра растениеводства ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Проведены исследования по подбору оптимальных условий анализа и разработки методики количественного определения суммы флавоноидов в траве цикория обыкновенного. Изучена динамика накопления флавоноидов в различных частях растения, а также в зависимости от места произрастания растения. В результате проведенных исследований установлено, что наибольшее количество флавоноидов накапливается в листьях – $3,35 \pm 0,06\%$. Учитывая, что вся надземная часть имеет большую биомассу, в качестве сырья для заготовки выбрана трава. Содержание флавоноидов в траве разных мест заготовки составило от $1,15 \pm 0,02$ до $2,50 \pm 0,04\%$.

Ключевые слова: цикорий обыкновенный, флавоноиды, лютеолин

С давних времен растения использовались населением разных стран не только как источник питательных веществ, но и как незаменимое сырье для получения лечебных средств. Благодаря гармоничному комплексу биологически активных веществ, содержащемуся в растениях, экстракты и извлечения обладают

высокой лечебной эффективностью и профилактическим действием. В этой связи поиск новых видов лекарственных растений или новое использование известных видов, их детальное изучение с целью создания лекарственных средств представляется актуальным направлением современной науки.

Одним из таких растений является многолетнее травянистое растение цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus L.*) семейства астровые (*Asteraceae* или *Compositae*). В роде *Cichorium* порядка 10 видов, 4 из них произрастают на территории России и стран ближнего зарубежья (бывшего СССР). Цикорий обыкновенный – широко распространенный вид в Евразии. На территории РФ распространен в европейской части (в Центральной России во всех областях), Западной и Восточной Сибири. На Дальнем Востоке он является заносным видом. Встречается на полях, пустырях, по краям лесных опушек, около дорог, канав, по берегам рек. Лечебные средства на основе травы данного растения используются в народной и традиционной медицине многих стран, применяются в гомеопатической практике [1–4]. Культивируется и как салатное растение (Средиземноморье).

Современный уровень исследования цикория обыкновенного, основываясь на опыте практического использования, подразумевает научно обоснованный подход к созданию эффективных лекарственных средств со стабильными показателями, одним из ключевых моментов которого является решение вопросов стандартизации.

Согласно данным литературы и нашим предварительным исследованиям, основной группой биологически активных веществ цикория являются фенольные соединения, представленные оксикумаринами, флавоноидами и фенолкарбоновыми кислотами [5]. Учитывая свойства данных соединений и их вклад в фармакотерапевтический эффект, нами проведена оценка содержания флавоноидов в траве цикория обыкновенного.

Целью исследования явилась разработка методики количественного определения суммы флавоноидов и изучение динамики их накопления в зависимости от места произрастания растения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили образцы высушенной травы цикория обыкновенного, заготовленной в 2016–2017 гг. в различных регионах РФ (Московская, Липецкая, Архангельская, Тульская, Курская области, Республика Башкортостан).

Для проведения качественных реакций использовали извлечение из травы, полученное путем экстракции сырья 70% спиртом в соотношении 1:50 на водяной бане в течение 1 часа.

Наличие флавоноидов устанавливали по реакции с 1% спиртовым раствором железа окисного хлорида, по реакции с порошком цинка в концентрированной соляной кислоте и реакции с 2% спиртовым раствором алюминия хлорида.

Спектры поглощения снимали на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu) и Cary 100Scan (Varian) в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см. В качестве стандарта использован лютеолин (ФС 42-0174-06).

Валидацию методики количественного определения проводили согласно ГФ XIII, т. 1, ОФС.1.1.0012.15 [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительный анализ с помощью качественных реакций подтвердил наличие в траве цикория обыкновенного флавоноидов.

Для количественной оценки содержания флавоноидов в данном сырье выбран метод дифференциальной спектрофотометрии, основанный на измерении оптической плотности комплекса суммы флавоноидов с алюминия хлоридом при одной длине волны. Использование реакции комплексообразования позволяет определить сумму флавоноидов в присутствии других фенольных соединений. Метод широко используется при анализе флавоноидов, специфичен и легко воспроизводим [6]. При этом в качестве стандарта используется флавоноид, максимум поглощения комплекса которого наиболее соответствует максимуму поглощения комплекса исследуемого образца. Для выбора стандарта был получен спектр поглощения комплекса флавоноидов травы цикория обыкновенного с алюминия хлоридом (см. рис.) и установлено, что максимум поглощения наблюдается при длине волны 400 ± 3 нм, аналогичный максимум имеет лютеолин.

В ходе дальнейших исследований были изучены условия проведения анализа и определено, что оптимальными параметрами являются: использование в качестве экстрагента спирта этилового 70%, экстракция на водяной бане в течение 1 часа в соотношении 1:100,

время проведения реакции комплексообразования 40 мин.

Методика проведения анализа: аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстия 0,5 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в коническую колбу вместимостью 200 мл и добавляют 100 мл спирта этилового 70%, колбу закрывают пробкой и взвешивают с точностью $\pm 0,01$ г. Колбу присоединяют к обратному холодильнику, и нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 часа с момента закипания растворителя. Колбу охлаждают до комнатной температуры, доводят растворителем до первоначальной массы, перемешивают. Извлечение фильтруют через бумажный складчатый фильтр «синяя лента» (раствор А).

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2 мл раствора А, 1 мл алюминия хлорида спиртового раствора 2% и доводят объем раствора спиртом этиловым 70% до метки. Через 40 мин. измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 400 ± 3 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 2 мл раствора А, доведенный спиртом этиловым 70% до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца (СО) лютеолина. При этом в мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1 мл раствора А СО лютеолина, 1 мл алюминия хлорида спиртового раствора 2% и доводят объем раствора

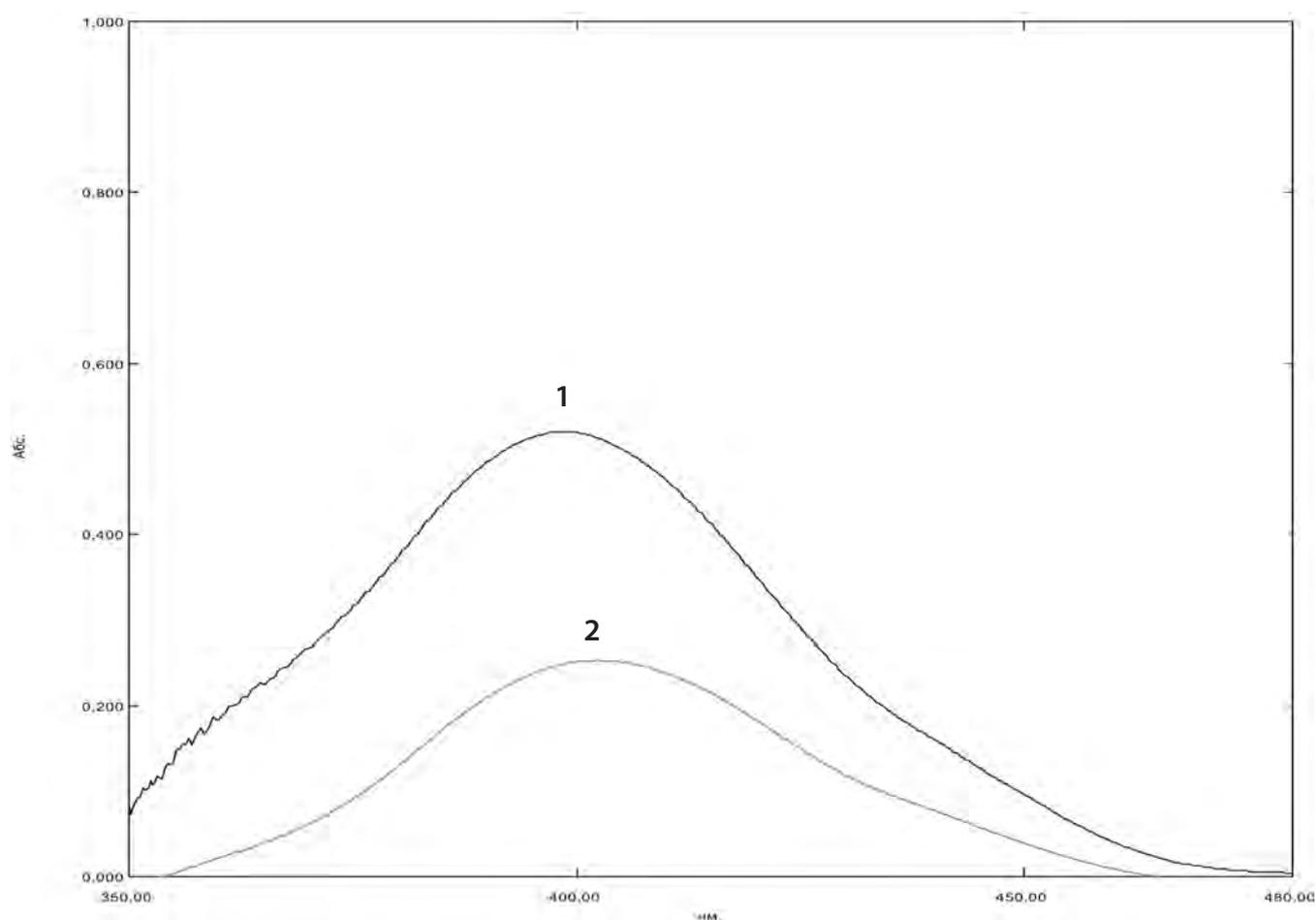


РИС. Спектр поглощения комплекса флавоноидов травы цикория обыкновенного (1) и лютеолина (2) с алюминия хлоридом

спиртом этиловым 70% до метки. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 2 мл раствора А СО лютеолина, доведенный спиртом этиловым 70% до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин и абсолютно сухое вещество (X%) вычисляют по формуле:

$$X\% = \frac{A \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 0,5 \cdot 100 \cdot 100,}{A_0 \cdot a \cdot 0,5 \cdot 25 \cdot 25 \cdot (100 - W)},$$

где А – оптическая плотность испытуемого раствора; А₀ – оптическая плотность СО лютеолина; а – масса навески цикория обыкновенного травы, г; а₀ – масса навески СО лютеолина, г; W – потеря в массе при высушивании сырья, %.

В соответствии с современными требованиями, проведена валидация разработанной методики по таким показателям, как специфичность, линейность, правильность и воспроизводимость.

Специфичность методики определяется соответствием максимумов поглощения комплекса флавоноидов травы цикория обыкновенного и СО лютеолина с алюминия хлоридом.

Определение линейности проводили на 6 уровнях концентрации комплекса лютеолина

Таблица 1

**СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ
В РАЗЛИЧНЫХ ЧАСТЯХ РАСТЕНИЯ**

Часть растения	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин, %
Трава	1,22 ± 0,02
Корни	0,53 ± 0,009
Листья	3,35 ± 0,06
Цветки	3,10 ± 0,05

с алюминия хлоридом в диапазоне 8–24,8 мкг/мл. Коэффициент корреляции составил 0,998, что соответствует критерию приемлемости линейности (не менее 0,995).

Средний процент восстановления при подтверждении правильности имеет среднее значение 97,39%, что соответствует требованиям критерия приемлемости (95–105%). Коэффициент вариации при определении воспроизводимости составил 3,17%.

С использованием разработанной методики нами определено содержание суммы флавоноидов в различных частях растения. Исследование проведено на образце сырья, заготовленного в Московской области (Серпуховский район) в 2017 г., в трех повторностях.

Таблица 2

**СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕСТА ПРОИЗРАСТАНИЯ**

Место произрастания	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин, %
Московская область, Шатурский район, с. Кривандино, фаза массового цветения, 2016 г.	2,00 ± 0,04
Республика Башкортостан, Уфимский район, фаза массового цветения, 2016 г. (верхняя часть с цветоносами)	1,59 ± 0,03
Тульская область, д. Крюково, фаза массового цветения, 2016 г.	2,5 ± 0,04

Место произрастания	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин, %
Московская область, Серпуховский район, д. Волково, фаза массового цветения, 2017 г.	1,22 ± 0,02
Средне-Волжский филиал ВИЛАР, фаза конца вегетации, 2017 г.	1,15 ± 0,02
Средне-Волжский филиал ВИЛАР, фаза массового цветения, 2017 г.	2,38 ± 0,04
Липецкая область, Галичья гора, с. Чечеры, фаза массового цветения, 2017 г.	1,20 ± 0,02
Республика Башкортостан, Туймазинский район, фаза массового цветения, 2017 г.	2,24 ± 0,04
Курская область, фаза массового цветения, 2017 г.	2,20 ± 0,04
Республика Башкортостан, Уфимский район, фаза массового цветения, 2017 г.	1,65 ± 0,03
Московская область, Шатурский район, с. Кривандино, фаза массового цветения, 2017 г.	2,42 ± 0,04
Архангельская область, Каргопольский район, фаза массового цветения, 2017 г.	1,61 ± 0,03

В результате установлено, что наибольшее содержание флавоноидов наблюдается в листьях и цветках (табл. 1). Однако, учитывая, что вся надземная часть имеет большую биомассу, в качестве сырья для заготовки выбрана трава.

При изучении накопления флавоноидов в траве цикория различных мест произрастания определено, что содержание данной группы биологически активных соединений колеблется от 1,15 ± 0,02% до 2,50 ± 0,04% (табл. 2).

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в траве цикория

обыкновенного. Установлено, что наибольшее количество флавоноидов накапливается в листьях, при этом в качестве сырья рациональнее заготавливать траву в фазу цветения. Оценка результатов анализа образцов, заготовленных в разных регионах РФ, позволила определить ориентировочную норму содержания данных веществ – не менее 1%.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sezik E., Yeşilada E., Honda G., Takaishi Y., Takeda Y., and Tanaka T. *Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia // Journal of Ethnopharmacology.* – 2001. – Vol. 75. – №2–3. – P. 95–115.
2. Tetik F. *Traditional uses of some medicinal plants in Malatya (Turkey) / F. Tetik, S. Civelek,*

- and U. Cakilcioglu // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2013. – Vol. 146. – №1. – P. 331–346.
3. Патудин А.В., Терешина Н.С., Мищенко В.С., Ильенко Л.И. Биологически активные вещества гомеопатического лекарственного сырья. – Москва, 2009. – С. 122–123.
 4. Street R.A. *Cichorium intybus: Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology* / R.A. Street, J. Sidana, and G. Prinsloo // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/579319>
 5. Зузук Б.М. Цикорий дикий (цикорий обыкновенный) *Cichorium intybus* L. (Аналитический обзор) / Б.М. Бузук, Р.В. Куцук // *Провизор* [Электронный ресурс]. – 2002. – №22. – Режим доступа: http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N22/art_27.php
 6. Государственная фармакопея РФ XIII издания, 2015 г., Москва [Электронный ресурс] / Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [Офиц. сайт]. – Режим доступа: <http://femb.ru/feml>

ASSESSMENT OF THE CONTENT OF FLAVONOIDS IN THE GRASS WILD CHICORY (*CICHORIUM INTYBUS* L.)

O.L. Saybel, T.D. Dargaeva, V. Yu. Maslyakov

Federal State Budgetary Scientific Institution «All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants» (VILAR), Moscow, Russia

Researches on selection of optimum conditions of the analysis and development of a technique of quantitative determination of the sum of flavonoids in a grass of chicory ordinary are carried out. The dynamics of the accumulation of flavonoids in different parts of the plant, as well as depending on the place of growth of the plant. As a result of the conducted researches it is established that the greatest quantity of flavonoids accumulates in leaves – $3,35 \pm 0,06\%$. Considering that all above-ground part has the big biomass, as raw materials for preparation the grass is chosen. The content of flavonoids in the grass is ranged from $1,15 \pm 0,02$ to $2,50 \pm 0,04\%$ and depends of the workpiece.

Keywords: chicory, flavonoids, luteolin

УДК 614.2

РОЛЬ ОФИЦИАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ В СОБЛЮДЕНИИ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКИ

А. И. Кудряшова, канд. фарм. наук, ассистент кафедры организации экономики и истории фармации факультета очного образования ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрав России, г. Пермь, gruplife@mail.ru

Н. Б. Ростова, доктор фарм. наук, профессор кафедры управления экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрав России, г. Пермь, n-rostova@mail.ru

В статье представлены результаты оценки содержания информации в официальных источниках информации – инструкциях по медицинскому применению на лекарственные препараты и их влияния на выполнение (соблюдение) правил надлежащей аптечной практики фармацевтическими специалистами; обозначена значимость четкой регламентации систем информации и информирования специалистов о лекарственных препаратах в эффективной организации как фармацевтической деятельности, так и лекарственного обеспечения населения.

Ключевые слова: правила надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения; рациональное использование лекарственных средств; информация о лекарственных средствах

Вопросы совершенствования лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации являются одним из приоритетных направлений государственной политики на современном этапе развития. Министерством здравоохранения РФ принята «Стратегия лекарственного обеспечения населения до 2025 года» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения

населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации»), для достижения целей которой предусмотрено решение ряда задач, таких как: создание системы обеспечения рационального использования лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского обеспечения; обеспечение безопасности, эффективности и качества ЛП для медицинского применения, повышение квалификации медицинских и фармацевтических работников и др. В свою очередь, документами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определена значимость четко организованной системы информации о лекарственных средствах (ЛС) и системы информирования специалистов, без чего невозможны эффективная регламентация деятельности в сфере обращения ЛС, формирование системы рационального использования ЛС и повышение уровня образованности населения по вопросам использования лекарств и охраны здоровья в целом [1].

Во исполнение поставленной государством задачи в части лекарственного обеспечения населения принят ряд документов, одним из которых является Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» [2]. Внедрение данных правил направлено

на обеспечение населения качественными, эффективными и безопасными ЛП и другими товарами аптечного ассортимента. Правилами обозначен комплекс мероприятий по осуществлению розничной торговли товарами аптечного ассортимента с обозначением ролей, прав и обязанностей каждого из участников данного процесса, что в целом повышает роль и значимость фармацевтического работника в процессе лекарственного обеспечения.

Наиболее значимыми функциями фармацевтических работников в сфере лекарственного обеспечения населения, предусмотренными правилами НАП, можно выделить следующие: «предоставление достоверной информации о товарах аптечного ассортимента, их стоимости, фармацевтическое консультирование» и «информирование о рациональном применении ЛП в целях ответственного самолечения». Указанные функции фармацевтических специалистов определяют необходимость глубоких знаний о ЛП и возможность информирования фармацевтическим работником по любому запросу о ЛП. При этом правилами НАП прописаны обязательные образовательные меры, возложенные на руководителей аптечных организаций (АО) и обязывающие руководителей субъектов розничной торговли обеспечивать условия для фармацевтических работников по совершенствованию знаний о ЛП, в том числе воспроизведенных ЛП, взаимозаменяемых ЛП, формировать умения представлять сравнительную информацию по ЛП и ценам, в том числе ЛП нижнего ценового сегмента, о новых ЛП, лекарственных формах ЛП, показаниях к применению ЛП. Безусловно, в целом эффективное осуществление профессиональных функций фармацевтическими специалистами невозможно без владения необходимой информацией.

Проведенное исследование по использованию основных источников информации о ЛП фармацевтическими специалистами показало, что 73% опрошенных в своей практике в качестве базового источника информации

предпочитают инструкции по медицинскому применению ЛП. Изучение содержания информации в инструкциях по медицинскому применению показало, что в ряде инструкций на ЛП с одинаковым международным непатентованным наименованием (МНН) разных производителей информация не идентична между собой и не соответствует данным клинико-фармакологических статей [3]. Стоит отметить, что в самих инструкциях по медицинскому применению ЛП с одинаковым МНН в одинаковой лекарственной форме и дозировке отличаются данные даже по такому параметру, как условия отпуска из АО. Наглядные примеры выявленных расхождений приведены в табл. 1.

Выявленные в процессе анализа расхождения содержания информации по показателю «условия отпуска ЛП» с одинаковым МНН и схожими формами выпуска не способствуют эффективной деятельности фармацевтических специалистов как при соблюдении правил хранения, так и правил отпуска ЛП. В рамках существующей реальности и правил НАП возникают два базовых вопроса: как организовывать процесс хранения и как соблюдать условия отпуска ЛП из АО. Имеющиеся расхождения в содержании официальных источников информации вызывают ряд вопросов у специалистов: почему действующая система регламентации источников информации о ЛС допускает такую ситуацию?

С точки зрения юридически закрепленных норм, согласно рассматриваемому документу, прописана важность размещения ЛП, отпускаемых по рецепту, отдельно от ЛП, отпускаемых без рецепта врача, в закрытых шкафах с отметкой «по рецепту на ЛП», нанесенной на полку или шкаф, в которых размещены такие ЛП. В то же время ЛП, отпускаемые без рецепта врача, допускается хранить на витринах, в стеклянных и открытых шкафах при условии отсутствия доступа к ним покупателей. Несмотря на то что правила НАП нацелены на оптимизацию процесса обеспечения населения качественными, эффективными и безопасными ЛП,

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА СОДЕРЖАНИЯ ИНФОРМАЦИИ В ИНСТРУКЦИЯХ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ НА ЛП С ОДИНАКОВЫМ МЕЖДУНАРОДНЫМ
НЕПАТЕНТОВАННЫМ НАИМЕНОВАНИЕМ (МНН)**

№	МНН	Торговое название препарата	Лекарственная форма	Дозировка	Производитель	Условия отпуска
1	Калия и магния аспаргинат	Аспаркам	Таблетки	по 175 мг №10, 20, 50	ОАО «Биосинтез»	По рецепту
2	Калия аспаргинат и магния аспаргинат	Панангин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	140 мг и 158 мг соответственно №50	ОАО «Гедеон Рихтер»	Без рецепта
3	Магния сульфат	Магния сульфат	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь	10, 20, 25 г	ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»	По рецепту
4	Магния сульфат	Магния сульфат	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь	10, 20, 25 г	ООО «Аромасинтез»	Без рецепта
5	Домперидон	Мотилак	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	10 мг №10, 30	АО «Верофарм»	По рецепту
6	Домперидон	Мотилиум	Таблетки, покрытые оболочкой	10 мг №10, 30	«Янссен Фармацевтика Н.В.»	Без рецепта
7	Ранитидин	Ранитидин-АКОС	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	150 мг 300 мг №10, 20	ОАО «Синтез»	По рецепту
8	Ранитидин	Ранитидин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	150 мг №10, 20, 25, 30, 40, 50, 60	ООО «Озон»	Без рецепта
9	Таурин	Тауфон	Капли глазные	4% раствор по 5 или 10 мл	ФГУП «Армавирская биологическая фабрика»	По рецепту
10	Таурин	Таурин-СОЛОфарм	Капли глазные	4% раствор по 5 или 10 мл	ООО «Гротеск»	Без рецепта
11	Декскетопрофен	Фламадекс	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	25 мг №10, 30, 50	Лабораториос ЛЕСВИ, С. Л.	По рецепту
12	Декскетопрофен	Дексалгин 25	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	25 мг №10, 30, 50	Лабораториос Менарини С. А.	Без рецепта

разногласия в инструкциях по медицинскому применению на ЛП с одним и тем же МНН в одной и той же дозировке по показателю «условия отпуска» не способствуют эффективной организации выполнения правил НАП.

Введение новых правил надлежащей аптечной практики и результаты проведенного анализа инструкций по медицинскому применению предопределили необходимость проведения экспертной оценки влияния содержания данных в официальном источнике информации о ЛП (инструкциях по медицинскому применению ЛП с одинаковым МНН) на выполнение требований и правил НАП при осуществлении профессиональной деятельности фармацевтических специалистов как при соблюдении правил хранения и отпуска ЛП, так и для информирования потребителей о ЛП. Организованная экспертная оценка включала в себя следующие этапы:

1. Определение цели и формирование процедуры/структуры проведения экспертной оценки.
2. Разработка формы и содержания анкеты для проведения экспертной оценки.
3. Обоснование оптимального количества экспертов для получения репрезентативных данных.
4. Подбор членов экспертной комиссии и проведение процедуры анкетирования.
5. Обработка и анализ результатов проведенной процедуры экспертной оценки.

- Параметры проведения экспертной оценки:
- отсутствие факторов, которые могут оказать воздействие на искренность суждений экспертов;
 - независимость мнения членов экспертной комиссии;
 - четкость и однозначность используемых в вопросах анкеты формулировок;
 - высокий уровень навыков и компетенций членов экспертной комиссии;
 - однозначность и единообразность ответов экспертов с возможностью их обработки.

Цель проведения экспертизы – оценка влияния выявленных расхождений в инструкциях по медицинскому применению на ЛП с одинаковым МНН на профессиональную деятельность фармацевтических специалистов. Для проведения оценки была разработана анкета, структура которой отражена на рисунке.

Важным для получения репрезентативных данных является установление числа экспертов, расчет которого был произведен с помощью формулы [4]:

$$n \geq \frac{t(P)^2}{\epsilon^2} \quad D^2 \geq \frac{t(P)^2}{q^2}, \quad (1)$$

где n – число экспертов, необходимое для получения репрезентативных данных; $t(P)$ – функция вероятности, табличная величина (для рассматриваемого случая вероятность задана 0,95, при которой функция вероятности

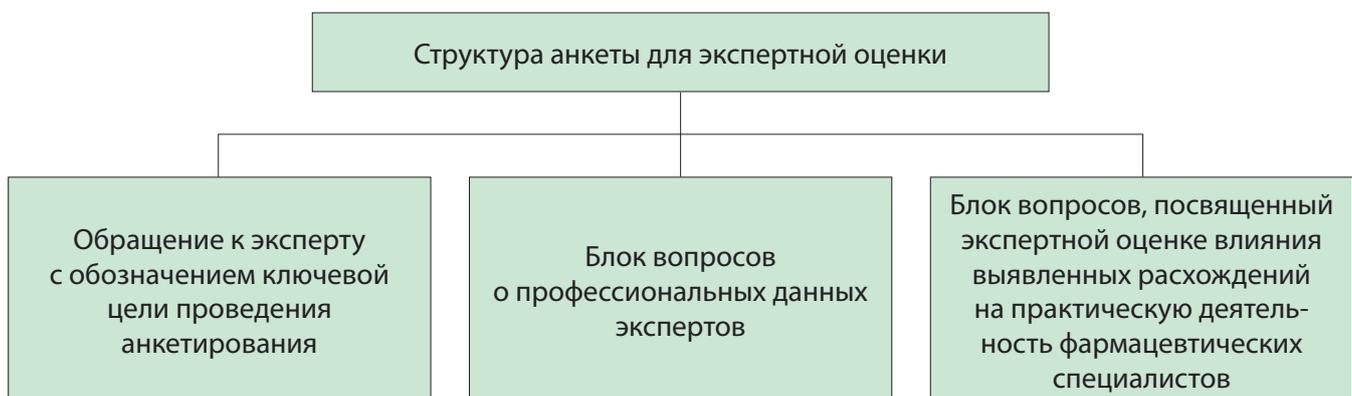


РИС. Структура анкеты для проведения экспертной оценки

$t(P)$ равна 1,960); ε – доверительная оценка точности; D – среднее квадратичное отклонение; q – отношение доверительного интервала к среднему квадратичному отклонению (для рассматриваемого случая равно 0,5).

Расчетами установлено, что для получения репрезентативных данных минимальное число экспертов должно быть 15. Для проведения экспертной оценки нами была собрана экспертная комиссия в составе 20 человек. Обязательными критериями включения специалиста в экспертную комиссию были определены требования, предъявляемые к стажу работы по специальности (не менее 5 лет), а также практическая деятельность в должности заведующей АО.

Исходные показатели профессиональной характеристики членов экспертной комиссии оценивались по балльной системе в соответствии с установленной шкалой.

1. Стаж работы по специальности:

- от 5 до 10 лет – 1 балл;
- от 11 до 20 лет – 2 балла;
- от 21 до 30 лет – 3 балла;
- более 31 года – 4 балла.

2. Стаж работы в указанной должности:

- от 5 до 10 лет – 1 балл;
- от 11 до 20 лет – 2 балла;
- от 21 до 30 лет – 3 балла;
- более 31 года – 4 балла.

3. Степень влияния различных источников аргументации на мнение эксперта при ответе на вопросы:

- практический опыт (низкая степень влияния = 0,5 балла; средняя степень влияния = 1 балл; высокая степень влияния = 1,5 балла);
- теоретическое представление (низкая степень влияния = 0,5 балла; средняя степень влияния = 1 балл; высокая степень влияния = 1,5 балла).

Итоговая профессиональная компетентность каждого эксперта была рассчитана по следующей формуле:

$$K_j = K_1 + K_2 + K_3 + K_4, \quad (2)$$

где K_j – профессиональная компетентность эксперта; K_1 – количество баллов за стаж работы; K_2 – количество баллов за врачебную категорию; K_3 – количество баллов за ученую степень; K_4 – количество баллов за степень влияния различных источников аргументации на мнение эксперта (считается суммированием баллов, полученных по всем видам источников аргументации: $A_1 + A_2$).

Блок вопросов, посвященных экспертной оценке влияния выявленных расхождений в инструкциях по медицинскому применению ЛП с одним МНН в одинаковой лекарственной форме на практическую деятельность фармацевтических специалистов, содержит следующие вопросы:

- Как вы считаете, затрудняют ли расхождения в инструкциях по применению на ЛП с одинаковым МНН разных производителей процесс организации хранения данных ЛП в соответствии с их одинаковыми характеристиками, но разными условиями хранения?
- Как вы считаете, затрудняют ли расхождения в инструкциях по применению на ЛП с одинаковым МНН разных производителей процесс фармацевтического консультирования населения о таких ЛП?
- Как вы считаете, могут ли возникнуть конфликтные ситуации в случае запроса от пациента рецепта на какой-либо из ЛП в случае, если пациент уже покупал ЛП с таким же МНН, но другого производителя без рецепта, в соответствии инструкцией производителя?
- Как вы считаете, затрудняют ли расхождения в инструкциях по применению на ЛП с одинаковым МНН разных производителей процесс информирования специалистов здравоохранения о правилах выписывания данных ЛП?
- Как вы считаете, нарушается ли процесс осуществления рационального выбора, назначения и использования ЛС в связи с разными данными по отпуску ЛП с одинаковым МНН?

- Как вы считаете, требуется ли корректировка регламентации процессов лекарственного обеспечения населения с учетом разногласий в инструкциях по медицинскому применению на ЛП с одинаковым МНН?
- Как вы считаете, необходимо ли введение единых норм и правил отпуска ЛП с одним МНН в одинаковой лекарственной форме?
- Как вы считаете, необходима ли четкая регламентация не только отпуска, Правил надлежащей аптечной практики, но также и системы информирования (структура и содержание официальных источников информации) в целях оптимизации как профессиональной деятельности, так и обеспечения населения товарами аптечного ассортимента?

При ответе на данные вопросы были возможны три варианта ответов, в соответствии с которыми присваивались баллы: ответ «нет» оценивался в -0,5 балла, ответ «затрудняюсь ответить» оценивался в 0 баллов, ответ «да» оценивался в 0,5 балла.

Итоговые данные определялись посредством подсчета средней арифметической величины от сложения баллов по каждому из вопросов по следующей формуле:

$$P_i = \frac{P_1 + P_2 + \dots + P_8}{8}, \quad (3)$$

где P_i – итоговый оценочный балл; P_{1-8} – оценочный балл за каждый вопрос.

Итоговая оценка влияния выявленных расхождений в инструкциях по медицинскому применению на ЛП с одинаковым МНН на практическую профессиональную деятельность фармацевтических специалистов производилась по следующей формуле:

$$C_{ji} = K_j \times P_i, \quad (4)$$

где C_{ji} – оценка влияния расхождений в инструкциях по медицинскому применению

на ЛП с одинаковым МНН на профессиональную деятельность фармацевтических специалистов с учетом компетенций экспертов; K_j – оценка профессиональной характеристики членов экспертной комиссии; P_i – оценка содержания информации в инструкциях по медицинскому применению ЛП.

В связи с тем, что на итоговую оценку влиял балл профессиональной компетенции эксперта, в качестве сравнения был выбран балл с максимальным значением за профессиональную компетентность – это 11, тогда итоговая максимальная оценка составила 44 балла.

Итоговая оценочная шкала была сформирована в зависимости от % соотношения к максимально возможному значению (т.е. к 44).

Если общий результат по всем экспертам составил бы от 75% и более – это оценка «4» – максимально возможный балл, свидетельствующий о высоком уровне влияния выявленных расхождений в инструкциях по медицинскому применению на ЛП с одинаковым МНН на практическую профессиональную деятельность фармацевтических специалистов, требующих решения сложившейся ситуации.

Общий результат в диапазоне от 50% до 75% соответствовал оценке «3», что говорит о влиянии выявленных расхождений, однако отражает возможность приспособиться к сложившейся ситуации. Общий результат в диапазоне от 25% до 50% оценивался нами на «2», что отражает уровень влияния выявленных расхождений лишь по ряду вопросов. Результат от 0% до 25% оценивался на «1» – неудовлетворительная оценка свидетельствовала бы об отсутствии корректировки регламентации процесса лекарственного обеспечения с учетом выявленных расхождений.

Итоговый результат составил 88,7% (39 баллов), что говорит о высокой оценке «4» со стороны экспертов и требует совершенствования регламентации содержания сведений о ЛП в официальных источниках информации.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование подтвердило значимость систем информации о ЛП и информирования специалистов в организации лекарственного обеспечения населения, а также необходимость совершенствования регламентации системы информации в части содержания информационных данных о ЛП в официальных источниках информации, а именно в урегулировании вопроса информационного наполнения инструкций по медицинскому применению ЛП с одинаковым МНН с точки зрения идентичности и полноты данных о ЛП в соответствии с данными, определенными в официальном источнике – клинико-фармакологической статье. Кроме того, в условиях действующей системы информации о ЛС и необходимости соответствия компетенций фармацевтических специалистов динамично меняющимся правилам осуществления профессиональной деятельности predetermined необходимость непрерывного повышения уровня профессиональной компетентности фармацевтических специалистов по вопросам обращения и использования ЛП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ростова Н.Б. Рекомендации ВОЗ по рациональному использованию лекарственных препаратов / Н.Б. Ростова, А.И. Кудряшова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2015. – Т. 23. – №3. – С. 29–32.
2. Приказ МЗ РФ от 31.08.2016 №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».
3. Кудряшова А.И. Организационные технологии оптимизации информационного обеспечения специалистов в целях рационального использования лекарств: дисс. ... канд. фарм. наук: 14.04.03 / Кудряшова Алена Игоревна. – Пермь, 2017. – 181 с.
4. Королюк В.С. Справочник по теории вероятностей и математической статистике / В.С. Королюк, И.И. Портенко, А.В. Скороход и др. – Москва: Наука. Главная редакция физико-математической литературы, 1985. – 640 с.

THE ROLE OF OFFICIAL INFORMATION ON MEDICINES IN COMPLIANCE WITH THE RULES OF GOOD PHARMACY PRACTICE

A. I. Kudryashova, N. B. Rostova

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russia

The article presents the results of the evaluation of the content of information in official sources of information – the instructions for medical use for drugs and their impact on the implementation (compliance) of the rules of good pharmacy practice pharmaceutical professionals; indicated the importance of precise regulation of the systems of information and informing professionals about the medications in the effective organization of pharmaceutical activity and medicinal maintenance of the population.

Keywords: rules of good pharmacy practice of medicinal products for medical use; rational use of medicines; information about medicines

УДК 614.2

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ О ПРЕДПОЧТЕНИЯХ ВРАЧЕЙ ПРИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ «ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ»

О.С. Левин, доктор мед. наук, профессор кафедры неврологии Российской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, oslevin@mail.ru

О.В. Матвиевская, канд. мед. наук, врач-психотерапевт высшей категории, «Клиника профилактической медицины» Региональной общественной организации инвалидов «Здоровье человека», г. Москва, multis1973@mail.ru

Статья содержит комплексный анализ сводных эпидемиологических данных, полученных в ходе открытой неинтервенционной наблюдательной программы для оценки предпочтений врачей при назначении терапии пациентам с диагнозом: «Хроническая недостаточность мозгового кровообращения». Были изучены и оценены критерии предпочтений врача и пациента при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК.

Ключевые слова: Вазобрал®, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, предпочтения врачей, предпочтения пациентов

Разработка патогенетического лечения хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний головного мозга является актуальнейшим направлением неврологии. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) – это синдром прогрессирующего поражения головного мозга, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения. Цереброваскулярные заболевания являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в России,

их последствия носят не только медицинский, но и медико-социальный, экономический характер [1]. Социально значимыми являются и последствия инсультов: развитие стойкой инвалидности с потерей трудоспособности, повторных нарушений мозгового кровообращения, сосудистой деменции [2]. Значительные сложности вызывает выбор адекватной терапевтической тактики, позволяющей, с одной стороны, снизить риск развития эпизодов острой церебральной ишемии, а с другой – замедлить прогрессирование хронического сосудистого поражения головного мозга [3]. В последнее время в профилактике инсульта нашли широкое применение препараты, обладающие нейротрофическими свойствами, улучшающие нейропластичность и метаболические процессы в нервной системе, а также препараты комбинированного действия, нормализующие микроциркуляцию: Вазобрал (Vasobral®), Мексидол® (Mexidol®), Танакан® (Tanakan®) и другие. Так, Вазобрал® оказывает стимулирующее влияние на дофаминергические и серотонинергические рецепторы ЦНС, обладает нейропротективным, антигипоксическим и вазоактивным действием. Отечественными и зарубежными исследователями накоплен определенный опыт использования

препарата Вазобрал® в терапии различных неврологических заболеваний [4,5].

Целью настоящего исследования было оценить эпидемиологические данные о предпочтениях врачей при выборе лекарственной терапии пациентам с хронической недостаточностью мозгового кровообращения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первая часть отчета по наблюдательной программе содержала сводные данные, полученные в результате открытой неинтервенционной наблюдательной программы для оценки предпочтений врачей при назначении терапии пациентам с диагнозом: «Хроническая недостаточность мозгового кровообращения». Были изучены и оценены критерии предпочтений врача и пациента при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК. В программе на первом этапе приняли участие 300 врачей из 26 регионов Российской Федерации, были проанализированы индивидуальные регистрационные карты 15 650 пациентов, страдающих ХНМК. В качестве сравнения использовались лекарственные препараты для лечения хронической недостаточности мозгового кровообращения: Вазобрал®, Мексидол®, Танакан®.

На втором этапе наблюдательной программы в ходе статистического анализа анкет был отобран 5771 клинический случай – только те пациенты, в анамнезе которых уже присутствовал на момент включения клинический опыт лечения одним из трех препаратов (Вазобрал®, Танакан®, Мексидол®) и которым было рекомендовано продолжить лечение этими препаратами на протяжении второй волны программы. В качестве критериев оценки предпочтений пациента при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК использовались такие показатели, как: удовлетворенность проводимым лечением,

удобство применения препарата, оценка его доступной стоимости и наличия в аптеках. В качестве критериев предпочтений врача при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК использовались такие показатели, как: общая терапевтическая эффективность препарата, быстрота наступления эффекта, переносимость, приверженность, влияние на выбор препарата указания о включении его в стандарты лечения. Полученные данные были статистически обработаны при помощи компьютерной программы Statistica 5.0 for Windows; проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась при помощи теста Колмогорова – Смирнова; сравнение производилось с применением U-критерия Манна – Уитни; анализ различия частот признаков в группах производился с использованием критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего во второй волне наблюдательной программы был проанализирован 5771 клинический случай, из них 2180 (~38%) мужчин и 3591 (~62%) женщина. Средний возраст пациентов составил $58,17 \pm 9,69$ лет. В исследование были включены пациенты из 45 регионов Российской Федерации.

Из всех 5771 проанализированного клинического случая примерно с одинаковой частотой (~40% и ~50%) врачи отметили дисциркуляторную энцефалопатию I и II степени, гораздо реже (6%) встречалась энцефалопатия III степени. Наиболее часто (84% и 70% случаев соответственно) дисциркуляторная энцефалопатия была обусловлена артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом, остальные этиологические причины ХНМК примерно равнозначно распределились между сахарным диабетом, ХСН и патологией МАГ.

Неравномерное процентное соотношение в группах было обусловлено полиморбидными причинами мозговой сосудистой недостаточности.

Все проанализированные индивидуальные карты пациентов и данные из анкет врачей были разделены на три основные группы (Вазобрал®, Мексидол® и Танакан®) в зависимости от препарата, который принимал пациент. Учитывая, что некоторые врачи оценивали по одному, а некоторые – по два или три препарата одновременно, следует сразу отметить, что корреляция абсолютных цифр с относительными (в процентах) во второй волне наблюдательной программы не проводилась. Поскольку по количественному составу три группы пациентов, принимавших Вазобрал®, Мексидол® и Танакан®, оказались статистически несопоставимы, то была выбрана минимальная по количеству группа, а две другие группы были количественно выравнены между собой случайной репрезентативной выборкой.

Таким образом, в заключительной части финального отчета по программе были

проанализированы сравнительным статистическим анализом три группы пациентов: принимавшие Вазобрал® – 1192 анкеты, принимавшие Мексидол® – 1188 анкет, принимавшие Танакан® – 1190 анкет.

Сравнительный анализ оценки предыдущего опыта лечения ХНМК

Как видно из данных табл. 1, наиболее часто в анамнезе пациенты применяли Мексидол®, однако наименьшая частота НЯ ими была отмечена у препарата Вазобрал® (~3% по сравнению с ~10% у Танакан® и ~8% у Мексидол®).

Сравнительный анализ оценки предпочтений пациента

Были проанализированы индивидуальные регистрационные карты пациентов, принимавших препараты: Вазобрал® – 1192 карты, Мексидол® – 1188, Танакан® – 1190. Оценивались такие параметры, как удовлетворенность пациента, удобство применения, ценовая и шаговая доступность препарата. Результаты представлены в табл. 2–5 и на диаграммах 1–4.

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ОПЫТА ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ВАЗОБРАЛ®, МЕКСИДОЛ® И ТАНАКАН® В ГРУППАХ

Количество пациентов, применявших препарат	Есть опыт применения, из них	Наличие эффекта	Наличие НЯ, продолжили лечение	Наличие НЯ, не продолжили лечение
Вазобрал®	1925	1915	60	10
Вазобрал®, %	33,36%	33,18%	3,11%	0,52%
Мексидол®	2484	2444	199	40
Мексидол®, %	43,04%	42,35%	8,01%	1,61%
Танакан®	1190	1145	125	45
Танакан®, %	20,62%	19,84%	10,5%	3,78%

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИЕЙ.
СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ А 1×3 (P = 0,0007); Г 1×3 (P = 0,0000), 2×3 (P = 0,0048);
Д 1×3 (P = 0,0044), Е 1×2, 1×3 (P = 0,0000)**

Оценка	Вазобрал®1		Мексидол®2		Танакан®3	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
0 ^А	19	0,99	148	5,96	174	14,62
1 ^Б	0	0,00	5	0,20	9	0,76
2 ^В	5	0,26	20	0,81	63	5,29
3 ^Г	32	1,66	236	9,50	295	24,79
4 ^Д	192	9,97	466	18,76	426	35,80
5 ^Е	944	49,04	313	12,60	223	18,74

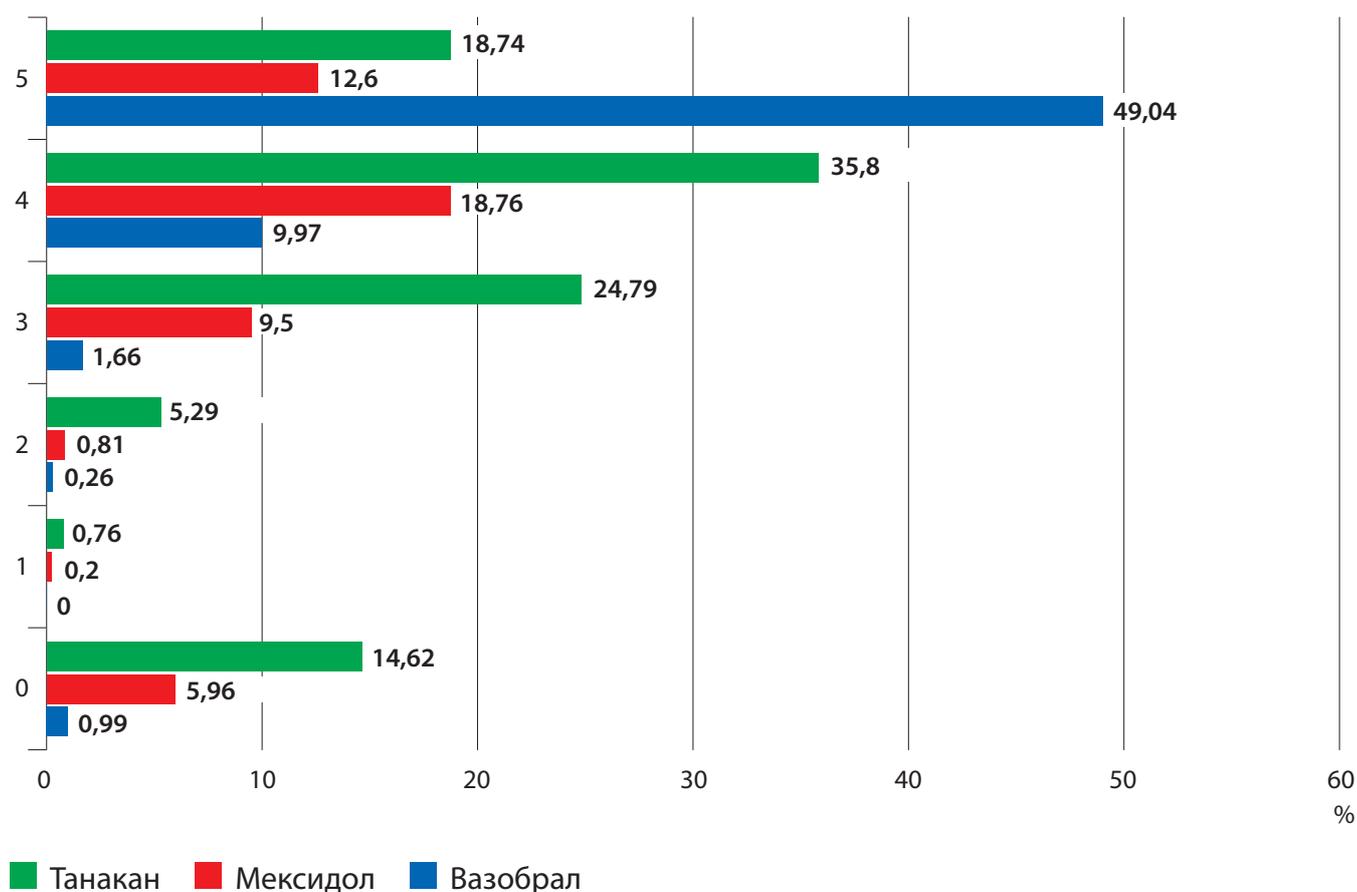


РИС. 1. Сравнительный анализ удовлетворенности проводимой терапией.
Статистическая значимость А 1×3 (p = 0,0007); Г 1×3 (p = 0,0000), 2×3 (p = 0,0048);
Д 1×3 (p = 0,0044), Е 1×2, 1×3 (p = 0,0000)

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УДОБСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРИ ТЕРАПИИ ХНМК.
СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ А 1×3 (P = 0,0007); Г 1×3 (P = 0,0000), 2×3 (P = 0,0160);
Д 1×3 (P = 0,0016), 2×3 (P = 0,0196); Е 1×2 (P = 0,0000), 1×3 (P = 0,0005)**

Оценка	Вазобрал®1		Мексидол®2		Танакан®3	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
0 ^А	21	1,09	149	6,00	174	14,62
1 ^Б	0	0,00	7	0,28	0	0,00
2 ^В	1	0,05	46	1,85	94	7,90
3 ^Г	17	0,88	198	7,97	254	21,34
4 ^Д	186	9,66	391	15,74	369	31,01
5 ^Е	967	50,23	397	15,98	299	25,13

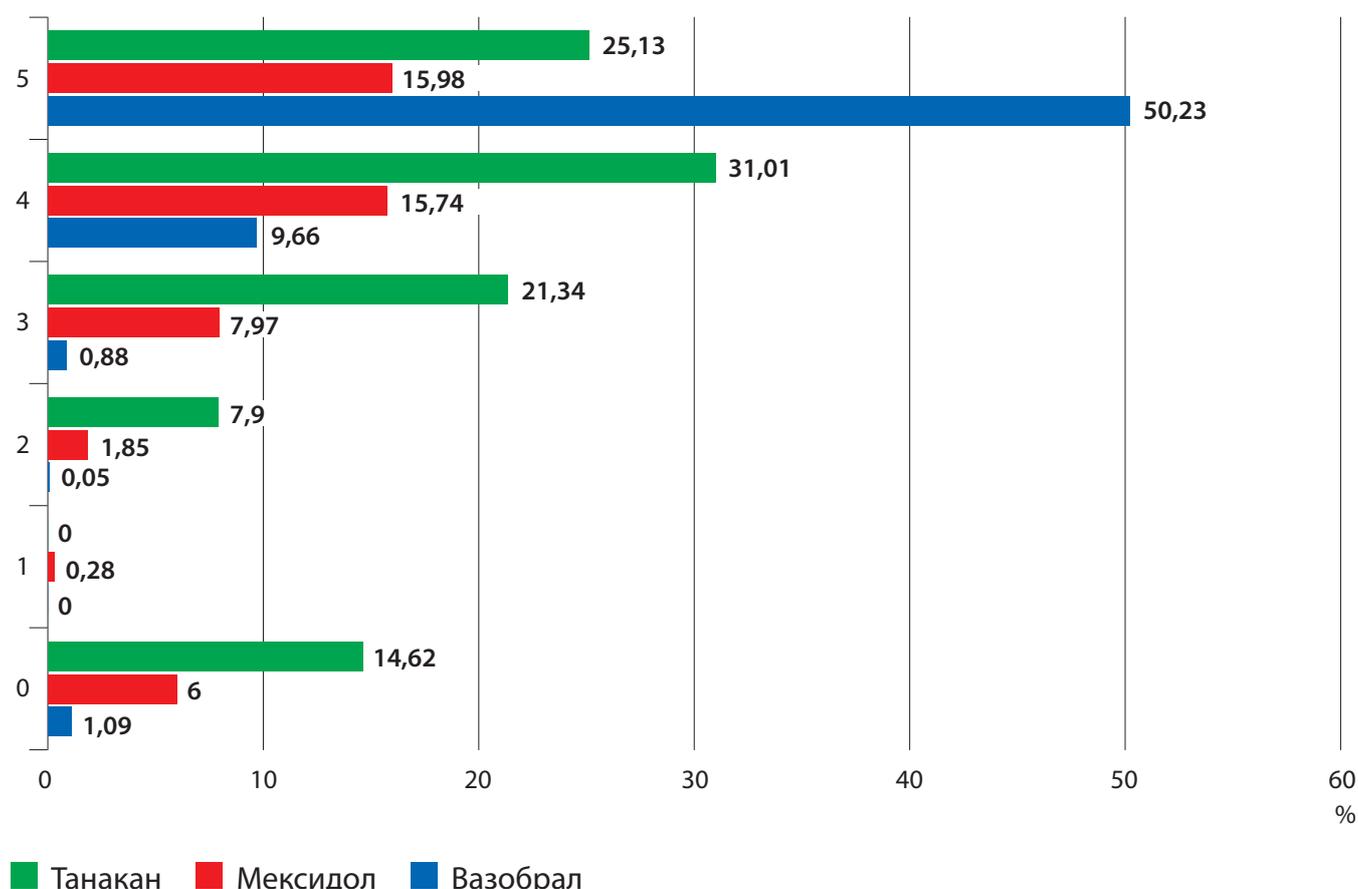


РИС. 2. Сравнительный анализ удобства применения препарата при терапии ХНМК.
Статистическая значимость А 1×3 (p = 0,0007); Г 1×3 (p = 0,0000), 2×3 (p = 0,0160);
Д 1×3 (p = 0,0016), 2×3 (p = 0,0196); Е 1×2 (p = 0,0000), 1×3 (p = 0,0005)

Таблица 4

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДОСТУПНОСТИ СТОИМОСТИ ПРЕПАРАТА ПРИ ТЕРАПИИ ХНМК. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ А 1×3 (P = 0,0007); В 1×3,2×3 (0,0001); Г 1×3 (P = 0,0029), 2×3 (P = 0,0002); Е 1×2 (P = 0,0338), 1×3 (P = 0,0012)

Оценка	Вазобрал®1		Мексидол®2		Танакан®3	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
0 ^А	20	1,04	149	6,00	174	14,62
1 ^В	4	0,21	1	0,04	92	7,73
2 ^В	31	1,61	46	1,85	246	20,67
3 ^Г	168	8,73	139	5,60	314	26,39
4 ^Д	353	18,34	401	16,14	217	18,24
5 ^Е	616	32,00	452	18,20	147	12,35

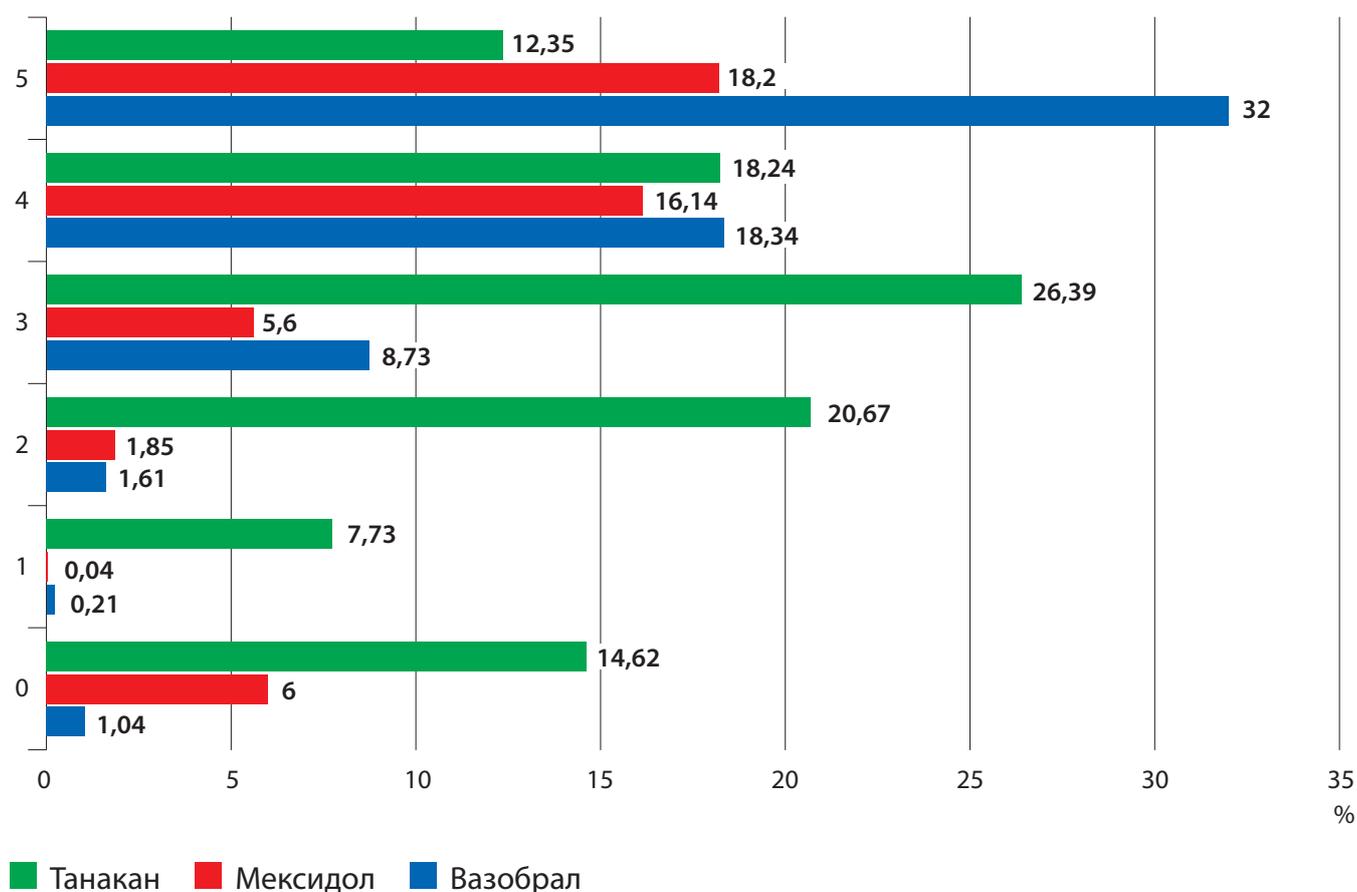


РИС. 3. Сравнительный анализ доступности стоимости препарата при терапии ХНМК. Статистическая значимость А 1×3 (p = 0,0007); В 1×3,2×3 (0,0001); Г 1×3 (p = 0,0029), 2×3 (p = 0,0002); Е 1×2 (p = 0,0338), 1×3 (p = 0,0012)

Таблица 5

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НАЛИЧИЯ В АПТЕКЕ ШАГОВОЙ ДОСТУПНОСТИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ХНМК. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ А 1×3 (P = 0,0007); Д 1×3 (0,0009), 2×3 (P = 0,0191); Е 1×2 (P = 0,0010), 1×3 (P = 0,0026)

Оценка	Вазобрал®1		Мексидол®2		Танакан®3	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
0 ^А	21	1,09	150	6,04	175	14,71
1 ^Б	0	0,00	0	0,00	2	0,17
2 ^В	1	0,05	2	0,08	34	2,86
3 ^Г	16	0,83	46	1,85	79	6,64
4 ^Д	103	5,35	217	8,74	265	22,27
5 ^Е	1051	54,60	773	31,12	635	53,36

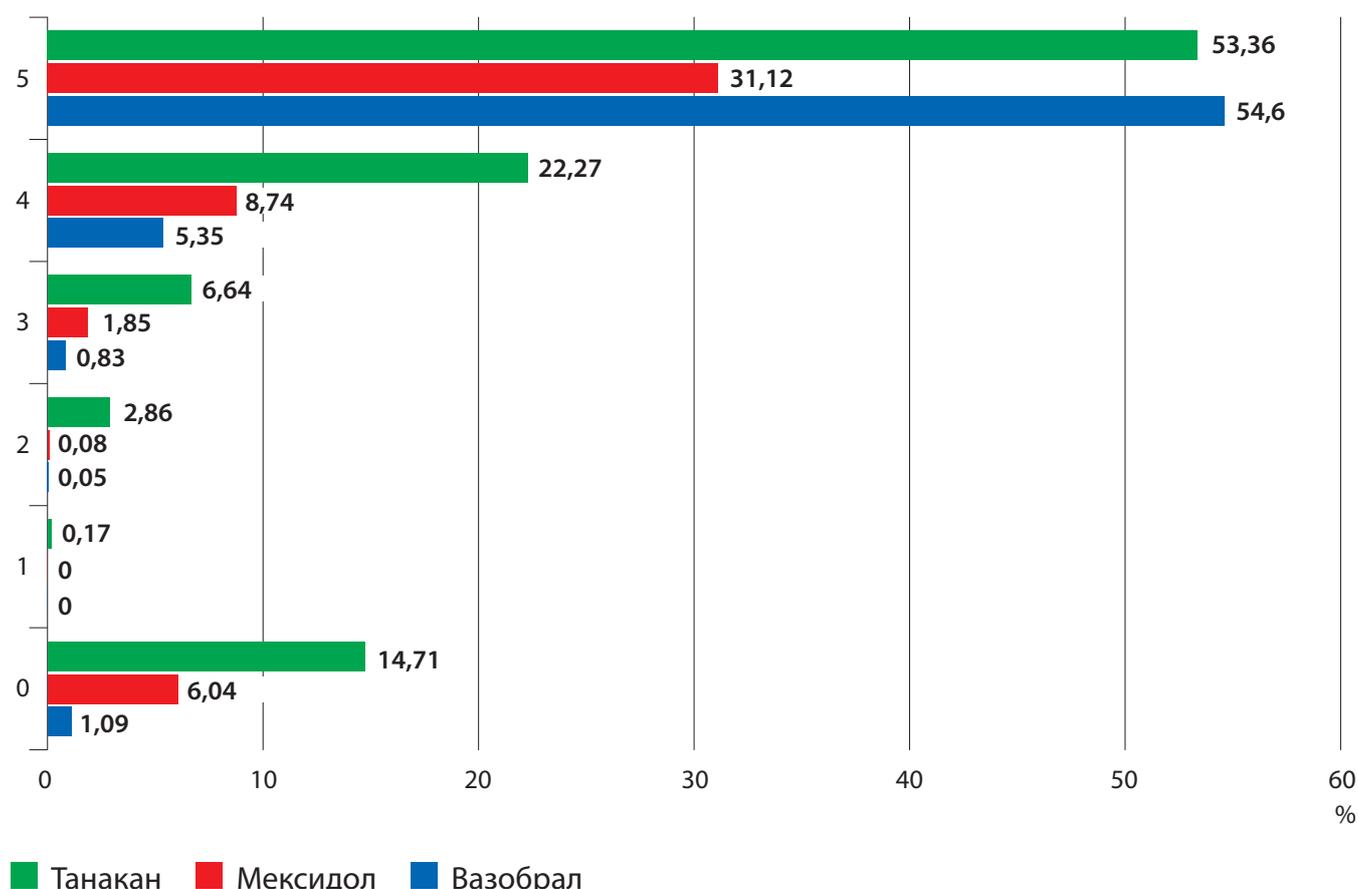


РИС. 4. Сравнительный анализ наличия в аптеке шаговой доступности препарата для терапии ХНМК. Статистическая значимость А 1×3 (p = 0,0007); Д 1×3 (0,0009), 2×3 (p = 0,0191); Е 1×2 (p = 0,0010), 1×3 (p = 0,0026)

Сравнительный анализ оценки предпочтений врача при выборе препарата для лечения ХНМК

Были проанализированы такие параметры анкеты врача, как терапевтическая эффективность и переносимость, скорость наступления эффекта и приверженность пациента проводимому лечению. Данные представлены в табл. 6–9 и на диаграммах 5–8.

Таблица 6

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБЩЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ХНМК, С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ВРАЧА. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ А 1×2, 1×3 (P = 0,0000); Д 1×2 (0,0063), 1×3 (P = 0,0004); Е 1×2, 1×3 (P = 0,0000)

Оценка	Вазобрал®1		Мексидол®2		Танакан®3	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
0 ^А	412	7,14	4794	83,07	5352	92,74
1 ^Б	2	0,03	0	0,00	7	0,12
2 ^В	5	0,09	13	0,23	12	0,21
3 ^Г	142	2,46	123	2,13	53	0,92
4 ^Д	1147	19,88	366	6,34	179	3,10
5 ^Е	4058	70,32	469	8,13	163	2,82
Нет данных	5	0,09	6	0,10	5	0,09

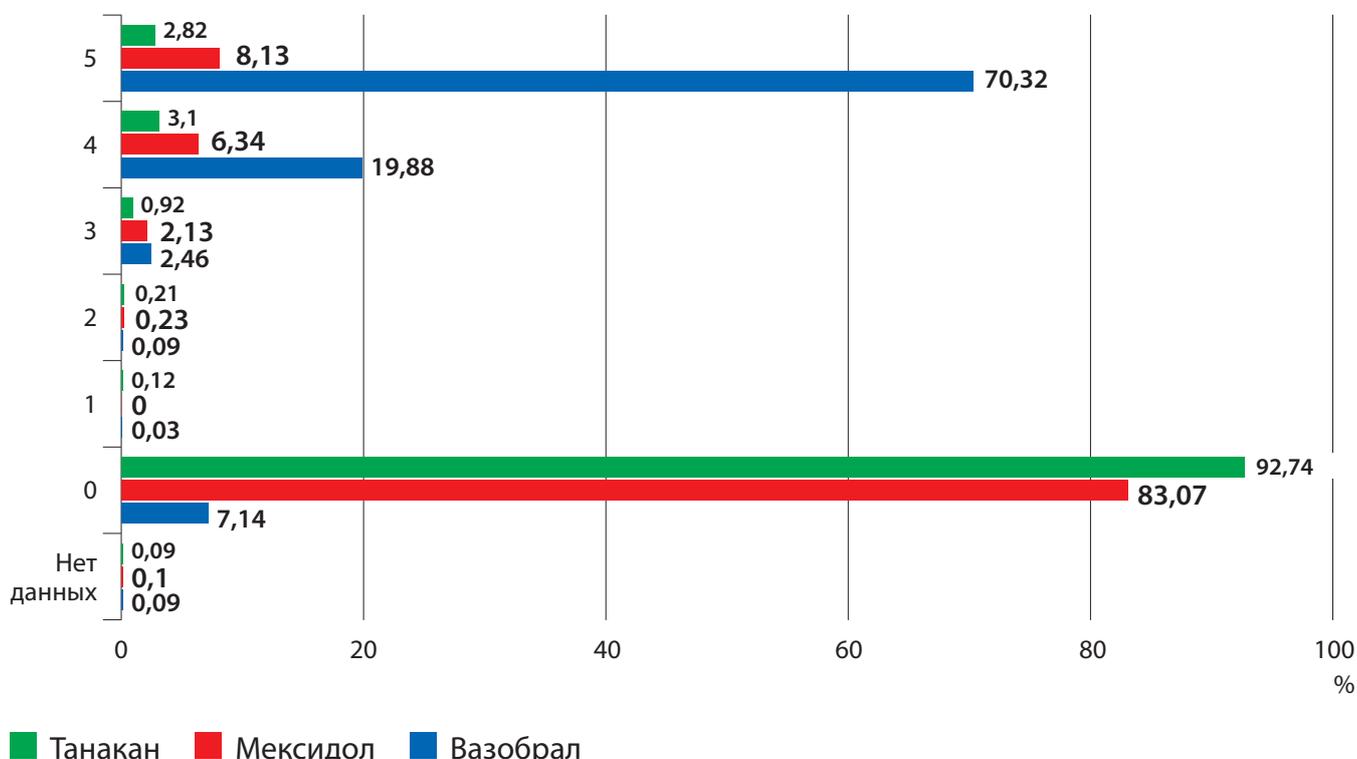


РИС. 5. Сравнительный анализ общей терапевтической эффективности препарата для терапии ХНМК, с точки зрения врача. Статистическая значимость А 1×2, 1×3 (p = 0,0000); Д 1×2 (0,0063), 1×3 (p = 0,0004); Е 1×2, 1×3 (p = 0,0000)

Таблица 7

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СКОРОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ ЭФФЕКТА ПРЕПАРАТА
ДЛЯ ТЕРАПИИ ХНМК, С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ВРАЧА. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
А 1×2, 1×3 (P = 0,0000); Д 1×2 (0,0008), 1×3 (P = 0,0000); Е 1×2, 1×3 (P = 0,0000)**

Оценка	Вазобрал®1		Мексидол®2		Танакан®3	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
0 ^А	412	7,14	4797	83,12	5351	92,72
1 ^Б	2	0,03	3	0,05	2	0,03
2 ^В	39	0,68	53	0,92	25	0,43
3 ^Г	338	5,86	115	1,99	102	1,77
4 ^Д	1502	26,03	371	6,43	172	2,98
5 ^Е	3473	60,18	426	7,38	114	1,98
Нет данных	5	0,09	6	0,10	5	0,09

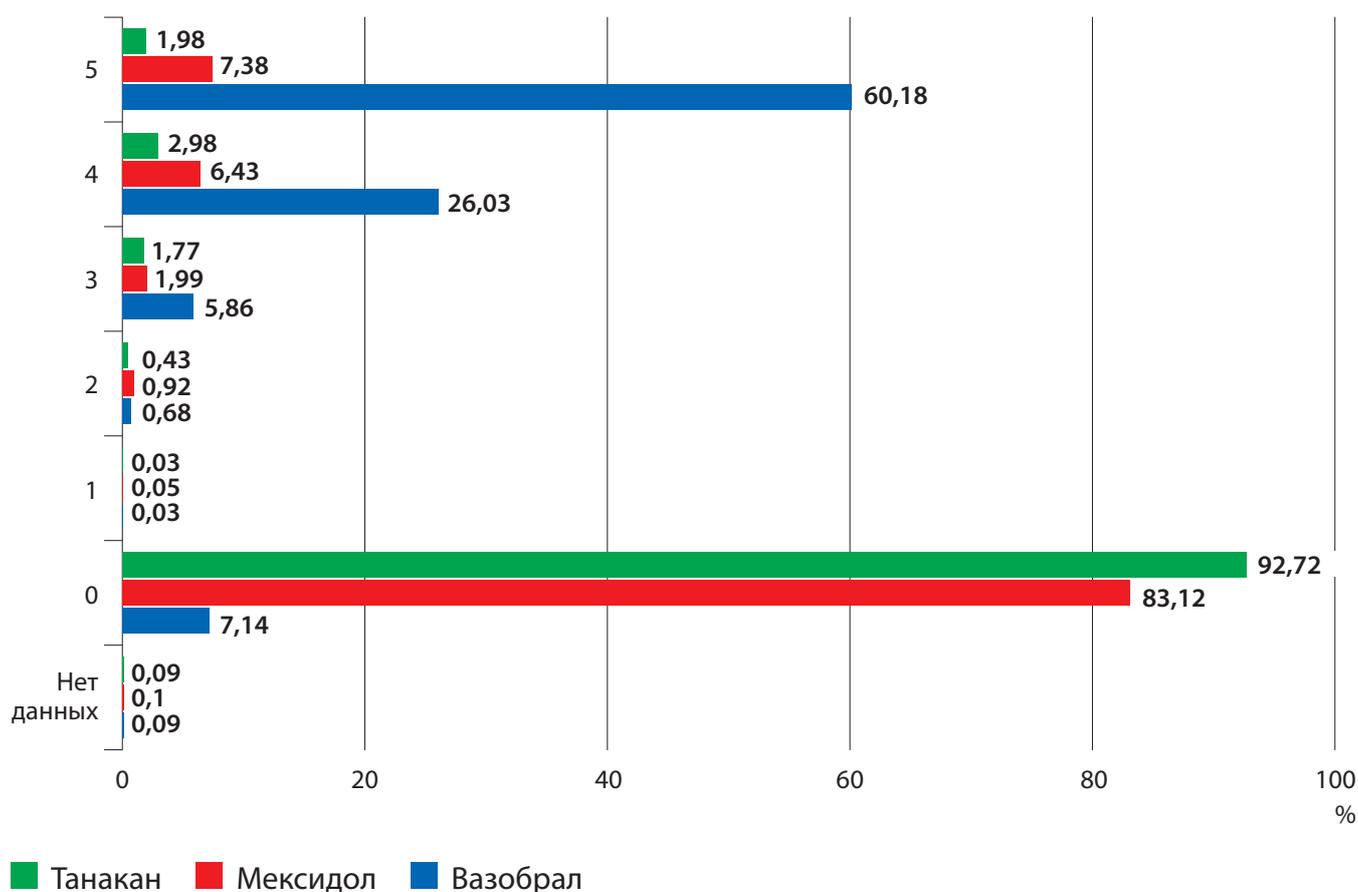


РИС. 6. Сравнительный анализ скорости наступления эффекта препарата для терапии ХНМК, с точки зрения врача. Статистическая значимость А 1×2, 1×3 (p = 0,0000); Д 1×2 (0,0008), 1×3 (p = 0,0000); Е 1×2, 1×3 (p = 0,0000)

Таблица 8

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОЦЕНКИ ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ХНМК, С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ВРАЧА. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ А 1×2, 1×3 (P=0,0000); Д 1×2 (0,0181), 1×3 (P=0,0027); Е 1×2, 1×3 (P=0,0000)

Оценка	Вазобрал®1		Мексидол®2		Танакан®3	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
0 ^А	416	7,21	4797	83,12	5350	92,70
1 ^Б	0	0,00	0	0,00	0	0,00
2 ^В	23	0,40	14	0,24	3	0,05
3 ^Г	223	3,86	69	1,20	35	0,61
4 ^Д	930	16,12	260	4,51	135	2,34
5 ^Е	4170	72,26	625	10,83	243	4,21
Нет данных	9	0,16	6	0,10	5	0,09

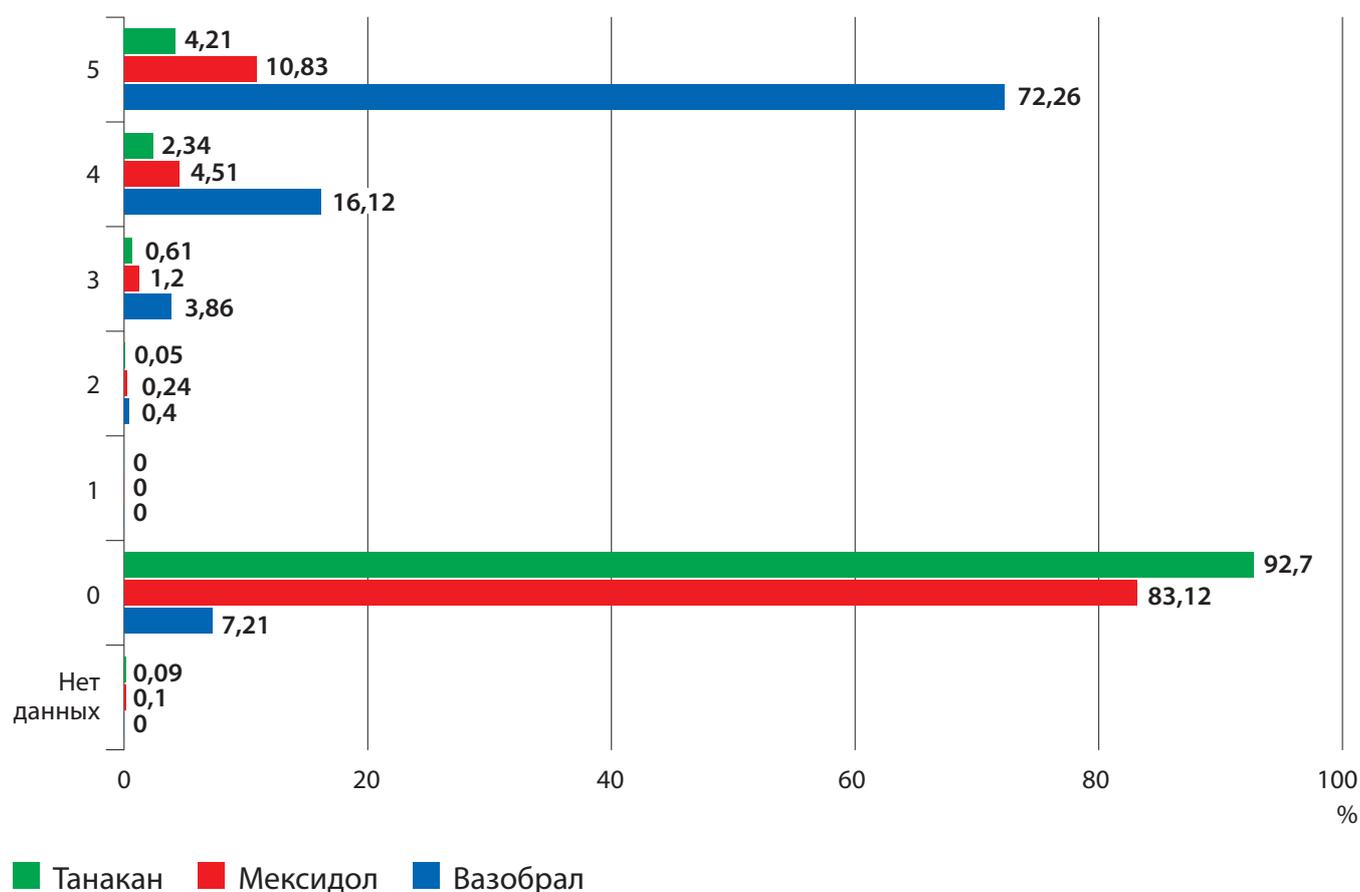


РИС. 7. Сравнительный анализ оценки переносимости препарата для терапии ХНМК, с точки зрения врача. Статистическая значимость А 1×2, 1×3 (p = 0,0000); Д 1×2 (0,0181), 1×3 (p = 0,0027); Е 1×2, 1×3 (p = 0,0000)

Таблица 9

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОЦЕНКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ХНМК, С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ВРАЧА. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ А 1×2, 1×3 (P = 0,0000); Д 1×2 (0,0047), 1×3 (P = 0,0002); Е 1×2, 1×3 (P = 0,0000)

Оценка	Вазобрал®1		Мексидол®2		Танакан®3	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
0 ^А	414	7,17	4802	83,30	5351	92,72
1 ^Б	29	0,50	0	0,00	1	0,02
2 ^В	38	0,66	28	0,49	31	0,54
3 ^Г	296	5,13	96	1,67	76	1,32
4 ^Д	1102	19,10	285	4,94	134	2,32
5 ^Е	3886	67,34	554	9,61	173	3,00
Нет данных	6	0,1	6	0,10	5	0,09

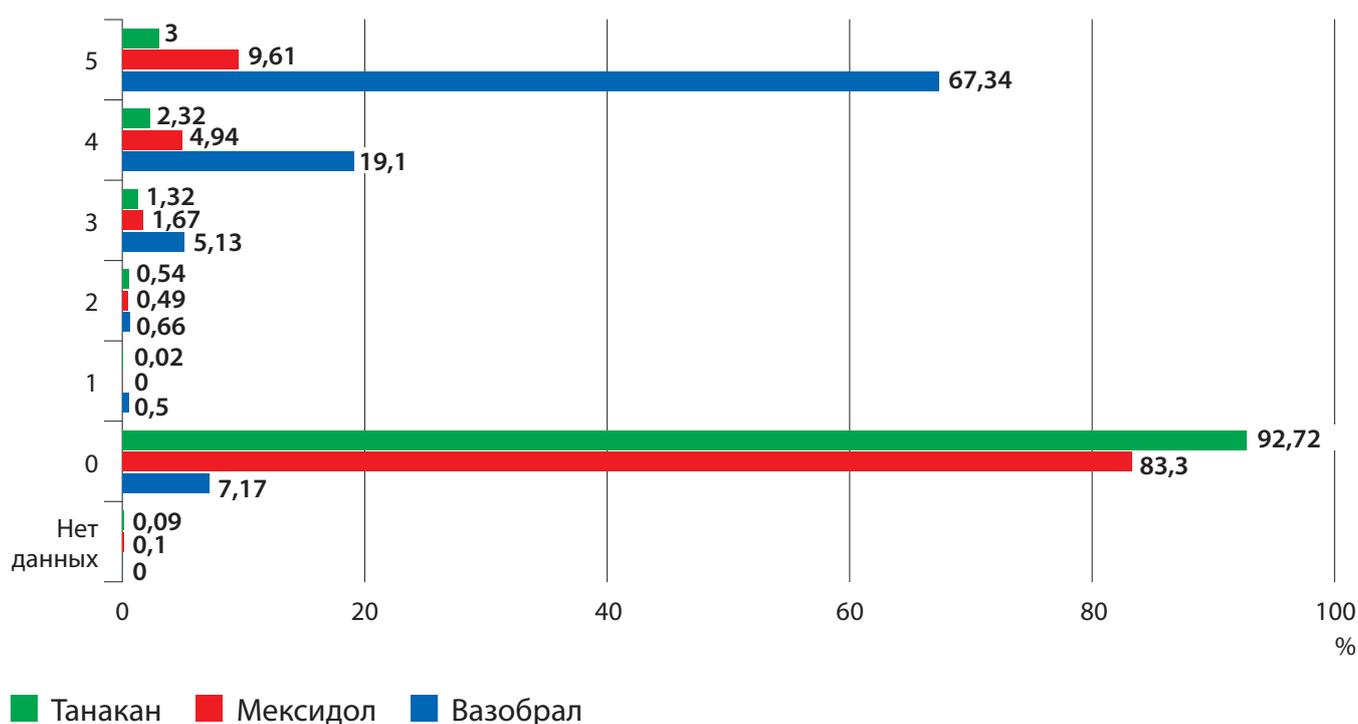


РИС. 8. Сравнительный анализ оценки приверженности препарата для терапии ХНМК, с точки зрения врача. Статистическая значимость А 1×2, 1×3 (p = 0,0000); Д 1×2 (0,0047), 1×3 (p = 0,0002); Е 1×2, 1×3 (p = 0,0000)

ВЫВОДЫ

1. В соответствии с целью наблюдательной программы были проанализированы сводные эпидемиологические данные о предпочтениях врачей и пациентов при назначении

лекарственной терапии больным с диагнозом: «Хроническая недостаточность мозгового кровообращения», дана качественная и количественная оценка критериям предпочтений пациента и врача при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК.

2. Комплексный анализ полученных данных показал высокую оценку предпочтений пациента при выборе Вазобрал® для лечения ХНМК по таким критериям, как доступная стоимость и наличие в аптеках шаговой доступности. При этом достоверно лидирующие позиции Вазобрал® занял в соответствии с такими показателями, как удовлетворенность проводимым лечением и удобство применения препарата.

3. При анализе критериев предпочтений врача при выборе препарата для терапии ХНМК высокую оценку врачебного сообщества получили все три препарата по таким критериям, как терапевтическая эффективность и переносимость препарата; быстрота наступления эффекта; приверженность пациента проводимому лечению. Статистически достоверных отличий в предпочтениях врача к тому или иному препарату выявлено не было.

4. Отмечена хорошая переносимость препарата Вазобрал® и отсутствие серьезных нежелательных явлений. Таким образом, Вазобрал® в полной мере может быть показан как препарат выбора для лечения пациентов, страдающих хронической недостаточностью мозгового кровообращения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Ганжула П.А. и др. Комплексная программа вторичной профилактики инсульта: место комбинированного препарата Вазобрал® // *Consilium medicum*. 2007. Т. 2. №2. С. 93–96.
2. Аведисова А.С., Файзуллоев А.А., Бугаева Т.П. Динамика когнитивных функций у больных с эмоционально-лабильными расстройствами сосудистого генеза при лечении Вазобрал®ом // *Клиническая фармакология и терапия*. 2004. Т. 13. №2. С. 42–47.
3. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Е. Профилактическое лечение мигрени Вазобрал®ом: многоцентровое исследование // *Журнал неврологии и психиатрии С.С. Корсакова*. 2010, 110 (11, ч. 2): 26–30.
4. Левин О.С., Баранцевич Е.Р., Бельская Г.Н., Васенина Е.Е. Эффективность комбинированного препарата Вазобрал® при дисциркуляторной энцефалопатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114 (10): 25–29.
5. Nyholm D. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease: an update // *Clin. Pharmacokinet*. 2006; 45:2:109–136.

A COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF EPIDEMIOLOGICAL DATA ABOUT THE PREFERENCES OF DOCTORS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF «CHRONIC INSUFFICIENCY OF CEREBRAL CIRCULATION»

O.S. Levin¹, O.V. Matvievskaia²

¹ *Russian Academy of continuing professional education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

² *Regional public organization of disabled people «Human Health», Moscow, Russia*

The article contains summary epidemiological information obtained as a result of open reinterventions observational program to assess preferences of physicians in prescribing therapy for patients with a diagnosis of «Chronic insufficiency of cerebral circulation». Was examined and evaluated the criteria preference of the doctor and the patient when selecting a drug for this therapy.

Keywords: vazobral, chronic cerebrovascular insufficiency, doctor's preferences, patient's preferences

УДК 615.038

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ДИИНДОЛИЛМЕТАНА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ С ОПУХОЛЮ ЯИЧНИКОВ ЛИНИИ A2780CIS

О.И. Пчелинцева, научный сотрудник Института медико-биологических проблем ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва, *pchelintseva87@mail.ru*

В.И. Киселев, член-корреспондент РАН, профессор, доктор биол. наук, советник директора НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва

В.В. Удут, член-корреспондент РАН, профессор, доктор мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск

В.М. Друх, доктор мед. наук, руководитель научных проектов Института медико-биологических проблем ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва

И.Н. Кузнецов, канд. биол. наук, ассистент кафедры ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Е.Л. Муйжнек, канд. биол. наук, директор по науке АО «МираксБиоФарма»

Ввиду увеличивающийся резистентности к препаратам химиотерапии высокий интерес представляет проведение исследований мультитаргетных лекарственных препаратов, с изученным механизмом действия. В настоящей работе оценивается эффективность новой формуляции высокобиодоступного дииндолиметана на ксенографтной модели цисплатин-резистентной линии рака яичников A2780cis.

В работе удалось доказать эффективность новой формуляции дииндолиметана в отношении увеличения продолжительности жизни лабораторных животных с цисплатин-резистентной линией рака яичника.

Ключевые слова: мультитаргетная терапия, дииндолиметан, рак яичников, ксенографты рака яичника, доклинические исследования.

В последние годы отмечается тенденция к росту числа вновь выявленных

онкологических заболеваний органов репродуктивной системы.

По данным официальной статистики Министерства здравоохранения Российской Федерации, 5,8% смертей от новообразований репродуктивной системы приходится на рак яичников [1]. Ввиду бессимптомного течения и обнаружения на поздних стадиях, данная патология считается врачами онкологами одной из самых сложных для лечения.

Современные тенденции поддержания полноценной жизни онкологических пациентов направлены на проведение органосохраняющих манипуляций и вмешательств, с сочетанным использованием химиотерапевтических средств [2]. Внедряются в практику и совершенствуются все более тщательно продуманные, персонализированные схемы введения противоопухолевых препаратов, а также применение мультитаргетных лекарственных средств для терапии пациентов.

Наиболее распространенной терапией пациенток с раком яичников является комбинация препаратов платины и токсанов [3]. В то же время, у пациенток с раком яичников наблюдаются случаи лекарственной резистентности к препаратам платины и увеличения частоты рецидивов заболевания. В качестве одной из причин резистентности авторами [4,5,6] выделяются опухолевые стволовые клетки.

Успешно применяемый таргетный (целевой) подход в терапии онкологических пациентов постепенно должен трансформироваться и привести к появлению новых, мультитаргетных лекарственных препаратов.

Одним из перспективных наиболее изученных мультитаргетных противоопухолевых соединений является дииндолилметан.

Целью настоящей работы являлось изучение влияния новой формуляции высокобиодоступного дииндолилметана в отношении продолжительности жизни лабораторных животных с перевитыми клетками опухоли линий рака яичника, устойчивой к препаратам платины (A2780cis).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Формуляция дииндолилметана была предоставлена АО «МираксБиоФарма», Россия, (г.Москва).

Клеточные линии

Клеточные культуры цисплатин-резистентной линии рака яичников A2780cis были транспортированы в жидком азоте и получены в замороженном состоянии из НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ (г. Санкт-Петербург).

Животные

В исследовании использовано 26 самок мышей линии C 57 BL/6 в возрасте 5–6 недель, полученных из питомника «Рапполово», (г. Санкт-Петербург). После получения из питомника

все животные помещались в 14-ти дневный карантин. В ходе профилактического карантинного периода животным проводили анализы на выявление эндо- и эктопаразитов (клещей, гельминтов и простейших). В случае выявления заражения животные проходили соответствующее лечение, после которого животные могли участвовать в эксперименте. В ходе карантина все животные ежедневно осматривались ветеринарным врачом. Основными параметрами при осмотре служили: масса животных, температура тела, состояние слизистых оболочек и кожного покрова, оценка эмоционального состояния.

В эксперимент включены животные без каких-либо отклонений от нормальных показателей, различие по массе тела грызунов не более 5%. Животные не испытывали эмоционального стресса и были клинически здоровы и свободны от паразитов. Мыши помещались в клетки 30×40×25 см, по 4–5 животных в клетке (всего 6 клеток). Световой режим 12/12 часов регулировался автоматически, температура и влажность воздуха поддерживались на уровне 20–22°C, 45–55% соответственно. Животные имели свободный доступ к воде и сухому корму.

Эксперимент состоял из двух частей – в первой части производили подготовку клеточных культур: в растворе Хенкса осуществляли разморозку и разведение клеточных культур. Пасаж клеток в количестве 20000 клеток предварительно осуществляли 6 мышам, выбранных их общей популяции случайным образом (по одной мыши из каждой клетки). Животным внутрибрюшинно перевивали клеточную культуру цисплатин-резистентной линии рака яичников A2780cis для роста опухолевой ткани. Мыши с перевитыми клетками отсаживались от основной популяции. На 10 день производился отбор опухолевой ткани, затем животные выводились из эксперимента путем передозировки эфира.

Опухолевую ткань гомогенизировали и осуществляли внутрибрюшинное перевивание

20 мышам в количестве $3,5 \times 10^6$ клеток (объем введения составил 0,2 мл) для проведения второй части эксперимента.

После введения опухолевой ткани, мышей разделили случайным образом на 2 группы (опытная и контрольная, по 10 грызунов в каждой). Каждая клетка имела бирку с номерами содержащихся животных, а также указанием исследуемой группы. Животные имели порядковые отметки на хвосте.

Животных содержали в клетках по 5 мышей в каждой, в стандартных условиях. Ежедневный осмотр ветеринаром включал: контроль наличия павших особей, визуальный осмотр животных, взвешивание животных, а также контроль возможных токсических проявлений.

Формуляцию дииндолилметана эмульгировали в водном растворе крахмала непосредственно перед введением. Всем животным опытной группы введение формуляции осуществляли ежедневно, внутривенно, через атравматичный металлический зонд. Первое введение формуляции проводили через 24 часа после введения опухолевых клеток из расчета 133 мг/кг дииндолилметана [7,8]. Мыши контрольной группы получали в аналогичном периоде соответствующий объем плацебо – раствор картофельного крахмала в воде (дистиллированная вода).

Процент увеличения продолжительности жизни животных (УПЖ) вычисляли по формуле:

$$\text{УПЖ} = 100\% \times ((\text{СПЖ}_{\text{опыт}} - \text{СПЖ}_{\text{контроль}}) / \text{СПЖ}_{\text{контроль}})$$

где $\text{СПЖ}_{\text{опыт}}$ – средняя продолжительность жизни в опытной группе в днях;

$\text{СПЖ}_{\text{контроль}}$ – средняя продолжительность жизни в контрольной группе в днях.

Статистическая обработка проводилась с использованием описательной статистики (расчет среднего и среднеквадратичного отклонения), оценивалось количество суток жизни животных. Учитывая, что распределение

продолжительности жизни не подлежало нормальному закону распределения, сравнение групп проводилось непараметрическим критерием Манна-Уитни.

Все исследования и манипуляции с животными проводились в строгом соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (GLP), а также действующим законодательством Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение первых 20-ти дней наблюдения не отмечалось павших животных в обеих группах. Начиная с 21-го дня в группе контроля, получавшей плацебо, отмечается гибель животных. В опытной группе, первое животное пало на 36-й день после перевивки опухолевой ткани. В ходе наблюдения за животными отмечалось увеличение продолжительности жизни мышей опытной группы. Средняя продолжительность жизни составила $62,4 \pm 0,49$ дней в опытной группе и $30,5 \pm 0,37$ дней в контрольной группе. Таким образом, в опытной группе животных, которым вводили формуляцию дииндолилметана, отмечалось увеличение продолжительности жизни на 104,5% по сравнению с группой, получавшей плацебо. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,01$). Следует отметить, что в опытной группе не наблюдалось токсических проявлений применения формуляции.

Полученные результаты согласуются с ранее проведенным экспериментом в аналогичном дизайне, но с иными клеточными линиями. Эффективность изучаемой формуляции обусловлена мультитаргетной противоопухолевой активностью дииндолилметана. Известно, что дииндолилметан обладает свойством ингибирования опухолевого процесса за счет влияния на различные механизмы канцерогенеза. Имеются данные, что дииндолилметан является также селективным ингибитором особой

минорной субпопуляции недифференцированных туморогенных клеток, т. н. «опухолевых стволовых клеток» [9,10]. В условиях *in vitro* и *in vivo* дииндолилметан подавляет гормон-зависимую и гормон-независимую клеточную пролиферацию, стимулирует апоптоз опухолевых клеток, подавляет воспаление, а также оказывает антиангиогенный и антиметастатический эффекты [11]. Так в экспериментах *in vivo* дииндолилметан, введенный подкожно экспериментальным животным (5 мг/кг, ежедневно), на 76% подавлял патологический неоангиогенез [12,13]. Авторским коллективом [14] показано, что дииндолилметан способен индуцировать апоптоз опухолевых клеток. Исследование влияния дииндолилметана *in vivo* на клеточные линии рака яичника проведено нами впервые. Учитывая положительные результаты проведенных ранее исследований токсичности [15] изучаемая формуляция может быть перспективным прототипом лекарственного препарата. В составе новой фармацевтической композиции активное вещество дииндолилметан, благодаря повышенной биодоступности, способно максимально реализовать свой уникальный терапевтический потенциал.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведена сравнительная доклиническая оценка продолжительности жизни животных с перевитым раком яичника линии A2780cis.

2. Новая фармацевтическая композиция высокобиодоступного дииндолилметана при однократном ежедневном введении достоверно увеличивает СПЖ животных опытной группы на 104,5% по сравнению с продолжительностью жизни животных в группе контроля.

3. Эффективность формуляции обусловлена мультитаргетным действием дииндолилметана в высокой концентрации благодаря хорошей биодоступности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/health-care/#
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Герфанова Е.В., Антонова И.Б., Кузнецов И.Н., Алешикова О.И. Современные принципы эффективной терапии рака яичников // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015; 11 (2): 68–75.
3. Тюляндина А.С. Настоящее и будущее таргетной терапии в первой линии лечения рака яичников // *Фарматека*, 2013, №8 (261), с. 39–42.
4. Голубцова Н.В., Барышникова М.А. Маркеры стволовых опухолевых клеток рака яичника // *Онкогинекология*, 2016, №4, с. 18–25.
5. Ahmed N., Abubaker K., Findlay J., Quinn M. Cancerous ovarian stem cells: Obscure targets for therapy but relevant to chemoresistance // *Cell. Biochem.*, 2013, 114, p. 21–34.
6. Liao J., Qian F., Tchabo N. et al. Ovarian cancer spheroid cells with stem cell-like properties contribute to tumor generation, metastasis and chemotherapy resistance through hypoxia-resistant metabolism // *PLoS One*, 2014, 7; 9 (1). – e84941.
7. Прозоровский В.Б. // *Фармакология и токсикология*, 1978, №4.
8. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Москва: Медицина, 2005 г.
9. Киселев В.И., Алахов В.Ю., Семов А.Б. с соавт. 3,3' – дииндолилметан – селективный ингибитор активности опухолевых стволовых клеток // *Молекулярная медицина*, 2012, №4, с. 32–40.
10. Semov A., Iourtchenko L., Lin Fang Liu et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012. V. 424. P. 45–51.
11. Banerjee S., Kong D., Wang Z. et al. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling

- by 3,3' – diindolymethane (DIM): from bench to clinic // *Mutation Research*, 2011. V. 728. №2. P. 47–66.
12. Chang X., Tou J.C., Hong C. et al. 3,3' – Diindolymethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice // *Carcinogenesis*, 2005. V. 26. №4. P. 771–778.
13. Kong D., Li Y., Wang Z. et al. Inhibition of angiogenesis and invasion by 3,3' – Diindolymethane is mediated by the nuclear factor- κ B downstream target genes MMP-9 and uPA that regulated bioavailability of vascular endothelial growth factor in prostate cancer // *Cancer Research*, 2007. V. 67. №7. P. 3310–3319.
14. Ge X., Yannai S., Rennert G. et al. 3,3' – Diindolymethane induces apoptosis in human cancer cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1996. V. 228. P. 153–158.
15. Киселев В.И., Друх В.М., Кузнецов И.Н. и др. Изучение репродуктивной токсичности новой фармацевтической композиции на основе 3,3' – дииндолилметана // *Медицина и образование в Сибири*, 2014, №2, с. 10.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF A NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF DIINDOLYLMETHANE ON THE LIFE SPAN OF LABORATORY ANIMALS WITH A TUMOR OF THE OVARIES OF THE A2780CIS LINE

O.I. Pchelintseva¹, V. I Kiselev¹, V.V. Udut², V. M Drukh¹, I. N Kuznetsov³, E. L Muizhnek⁴

¹ «Peoples' Friendship University of Russia», Russia, Moscow

² Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Russia, Tomsk

³ «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Russia, Moscow

⁴ MiraxBioPharma JSC, Russia, Moscow

In view of the increasing resistance to chemotherapy drugs, it is of great interest to conduct studies of multitargeted drugs, with the studied mechanism of action. In this paper we evaluate the effectiveness of the new formulation of highly available diindolymethane on the xenographt model of cisplatin-resistant ovarian cancer line A2780cis. In work it was succeeded to prove efficiency of new diindolymethane formulation concerning increase in life expectancy of laboratory animals with cisplatin-resistant line of ovarian cancer.

Keywords: multitargeted therapy, diindolymethane, ovarian cancer, xenograft ovarian cancer, preclinical studies.



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер: ЛП-002662.

Торговое наименование: Иннонафактор. МНН: фактор свертывания крови IX (нонаког альфа). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD09.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество: нонаког альфа (rFIX)	250 МЕ	500 МЕ	1000 МЕ
--	--------	--------	---------

Вспомогательные Вещества, мг:

гистидин (Eur. Ph.)	3,88	7,76	15,52
сахароза (Eur. Ph.)	25,00	50,00	100,00
глицин (Eur. Ph.)	48,80	97,60	195,20
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,85	11,70	23,40
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56

250 МЕ эквивалентны 1 мг rFIX.

Растворитель — вода для инъекций по Р №001670/01-170708, Изменения №№1-3 (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия). Описание: аморфная масса белого цвета.

Показания к применению

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией В (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови IX) в возрасте 18 лет и старше.

Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к белкам хомячков или непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст моложе 18 лет (опыт применения отсутствует).

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия

Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу: АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицилглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций. 1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия
Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу:
АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



Generium
Pharmaceutical

**Рекомбинантные
технологии
для полноценной
жизни**



Октофактор

Мороктоког альфа

Регистрационный номер: ЛП-002015 от 26.02.2013
Торговое название препарата: Октофактор. МНН: мороктоког альфа.
Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество: мороктоког альфа	250 ME	500 ME	1000 ME	2000 ME
--	--------	--------	---------	---------

Вспомогательные вещества, мг:

натрия хлорид (Eur. Ph.)	36,00
сахароза (Eur. Ph.)	12,00
гистидин (Eur. Ph.)	6,00
кальция хлорид (Eur. Ph.)	1,00
полксамер 407 (Eur. Ph.)	0,40

1 флакон с растворителем содержит:
натрия хлорида раствор 0,9 % для инъекций – 5 мл.
Фармакотерапевтическая группа: Гемостатическое средство.
Код АТХ: B02BD02

Описание: Аморфная масса от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

Характеристика препарата:

Активное вещество препарата – рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 165 000 дальтон. Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII продуцируется модифицированной линией клеток яичников китайского хомячка СНО 2Н5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

Показания к применению:

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII) в возрасте 12 лет и старше.
Примечание: препарат Октофактор не содержит фактор Виллебранда, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам хомячков, а также непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст младше 18 лет (опыт применения отсутствует).

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия
Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу:
АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Пешушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



≡ Vifor Pharma

**Инновационная форма
внутривенного железа**

**Возможность вводить
до 1000 мг железа
за одну короткую
инфузию (15 мин.)
без введения
тест-дозы**

Не содержит декстран

**Оригинальный препарат
из Швейцарии**



Искусство ферротерапии

Сокращенная информация по применению.

Торговое название препарата: Феринжект® (Ferinjekt®). **Регистрационный номер:** ЛСП-008848/10. **МНН или группировочное название:** железа карбоксимальтозат. **Активное действующее вещество:** железа карбоксимальтозат 156–208 мг; эквивалентно содержанию железа 50 мг в 1 мл. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** Железодефицитная анемия в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. **Способ применения и дозы:** Феринжект® может вводиться внутривенно капельно (инфузионно) в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (максимально 20 мг железа/кг массы тела). Нельзя вводить внутривенно капельно 1000 мг железа (20 мл Феринжект®) более 1 раза в неделю. Феринжект® может вводиться внутривенно струйно в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; дети в возрасте до 14 лет. **С осторожностью:** Нарушение функции печени, хронические заболевания почек, пациенты на гемодиализе, получающие однократные дозы железа более 200 мг, острая и хроническая инфекция, бронхиальная астма, экзема, atopическая аллергия, натрий-контролируемая диета (1 мл препарата содержит до 5,5 мг натрия). Прекратить применение при текущей бактериемии. Феринжект® не исследовался у детей до 14 лет. **Побочное действие:** часто – головная боль, головокружение, повышение артериального давления, тошнота, реакции в области инъекции. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.

Полная информация содержится в инструкции по применению.

Дата выхода рекламы: март 2018 г.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1,
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru.

Информация для специалистов здравоохранения.
Пер. уд. ЛСП-008848/10. Имеются противопоказания.

На правах рекламы

Оригинальное гемостатическое средство для местного применения на основе фибриногена, тромбина и коллагена

- Состав и адгезивные свойства обеспечивают быстрый и надёжный окончательный гемостаз в среднем за 4 минуты¹
- Обеспечивает герметизацию тканей, предотвращает утечку жидкости и воздуха^{2,3}
- В организме подвергается прогрессивной биodeградации⁴
- Готов к применению, не требует подготовки⁴



Реклама

1. Frilling A, Stavrou G, Mischinger H.J., de Hemptinne B., Rokkjaer M., Klemptner J., et al. Effectiveness of a new carrierbound fibrin sealant versus argon beamer as hemostatic agent during liver resection: a randomized prospective trial. *Langenbeck's Arch Surg.* 2005; 390 (2): 114–120. 2. Cormio, Luigi, et al. Tachosil® sealed tubeless percutaneous nephrolithotomy to reduce urine leakage and bleeding: outcome of a randomized controlled study. *The Journal of urology* 188.1 (2012): 145–150. 3. Anegg, Udo, et al. Efficiency of fleece-bound sealing (TachoSil®) of air leaks in lung surgery: a prospective randomised trial. *European journal of cardio-thoracic surgery* 31.2 (2007): 198–202. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тахокомб®.

Сокращённая информация по применению: Торговое название препарата: Тахокомб®.

Активные компоненты: фибриноген 5,5 мг, тромбин 2 МЕ. **Лекарственная форма:** губка. **Показания к применению:** Тахокомб® показан для вспомогательного применения у взрослых при хирургических вмешательствах с целью улучшения гемостаза, обеспечения соединения тканей, а также для укрепления швов в сосудистой хирургии тогда, когда результаты стандартных методов недостаточны. Тахокомб® может использоваться для создания герметичности при хирургических вмешательствах на лёгких. **Способ применения и дозы:** только для местного применения. Тахокомб® следует наносить на хирургические раневые поверхности в стерильных условиях. Перед наложением губки раневая поверхность должна быть очищена от крови, дезинфицирующая и других жидкостей. Размер и количество губок зависят от величины раневой поверхности. Край раны должны быть перекрыты губкой на 1–2 см. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, дети младше 18 лет. **Побочные реакции:** губка Тахокомб® может вызывать у пациентов аллергические реакции, например крапивницу, обструкцию дыхательных путей, снижение артериального давления и анафилактический шок. Часто – гипертермия. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **Особые указания:** внутрисосудистое применение препарата недопустимо. При случайном попадании внутрь сосуда возможно развитие угрожающих жизни тромбоэмболических осложнений. В случае развития анафилактического шока должна проводиться неотложная терапия по стандартным алгоритмам. **Полная информация содержится в инструкции по применению.**



ООО «Такэда Фармасьютикалс»: ул. Усачёва, 2, стр. 1, 119048, Москва, т.: +7 (495) 933 5511, 502 1626, ф.: (495) 502 1625. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. МЗ РФ: П № 012888/01 от 19.12.2007. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Имеются противопоказания. www.takeda.com.ru. Дата выхода рекламы: март 2018 г.

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.

Короткий курс терапии ОИКМТ^{*,#}, 1-3

Сивекстро предлагает короткий 6-дневный курс лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей (ОИКМТ)[#], в том числе вызванных MRSA, 1 раз в день с возможностью прямого перехода с внутривенной формы на пероральную¹

ОДИН РАЗ В ДЕНЬ
СИВЕКСТРО
 (тедизолид фосфат) 200 мг
 Для терапии инфекций кожи

*В исследования III фазы были включены пациенты с острыми бактериальными инфекциями кожи и мягких тканей (ОБИКМТ) – вид осложненной инфекции кожи и мягких тканей, который включает целлюлит/рожистое воспаление, обширный абсцесс кожи и раневую инфекцию, и определяется как бактериальная инфекция кожи с площадью очага поражения ≥ 75 см² (размер очага измеряется по площади эритемы, отека или уплотнения)⁴; MRSA – метициллин-резистентный *S. aureus*.

[#]Среди зарегистрированных в РФ препаратов с активностью против MRSA для лечения ОИКМТ из групп гликопептидов, липопептидов и липогликопептидов.

СИВЕКСТРО/SIVEXTRO. Международное непатентованное наименование: Тедизолид / Teditolid. **Лекарственная форма:** 1) Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. Один флакон содержит тедизолида фосфат 200 мг (210 мг с учетом избытка наполнения); 2) Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит: тедизолида фосфат 200 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными микроорганизмами: *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентный [MRSA] и метициллин-чувствительный [MSSA] штаммы); *Streptococcus pyogenes* (группа А бета-гемолитические стрептококки); *Streptococcus agalactiae* (группа В бета-гемолитические стрептококки); группа *Streptococcus anginosus*, включая *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* и *Streptococcus constellatus*; *Enterococcus faecalis*. Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность у данной возрастной группы не установлены). Повышенная чувствительность к тедизолиду или вспомогательным веществам препарата. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Повышенная чувствительность к другим оксазолидинонам в анамнезе. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** 1) Препарат в форме лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий предназначен для внутривенного инфузионного введения. Рекомендуемый режим дозирования у пациентов в возрасте 18 лет и старше: при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей 200 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней, продолжительность инфузии – 60 мин; 2) При переходе с внутривенного на пероральное применение препарата Сивекстро коррекции дозы не требуется. Для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, рекомендуемый режим дозирования у пациентов в возрасте 18 лет и старше: при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей 200 мг (1 таблетка, п/л/об) 1 раз в сутки в течение 6 дней. Может приниматься независимо от приема пищи. Если пациент пропустил прием препарата, пропущенную таблетку следует принять как можно скорее, но не позднее 8 часов до следующего планового приема. Если до следующего приема осталось менее 8 часов, пропущенную таблетку принимать не следует. Подробная информация содержится в полной версии инструкции по применению препарата для медицинского применения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями, развившимися у пациентов, получавших препарат Сивекстро, были тошнота, головная боль, диарея, рвота. Также часто отмечались головокружение, генерализованный зуд и общее недомогание. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер Фарма АГ, Германия. **Регистрационный номер:** 1) Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий – ЛП-003660. Актуальная версия инструкции от 02.11.2016. 2) Таблетки, покрытые пленочной оболочкой – ЛП-003761. Актуальная версия инструкции от 24.01.2017. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Актуальная инструкция по медицинскому применению препарата Сивекстро ЛП-003660 от 02.11.2016 (для внутривенного инфузионного введения) и ЛП-003761 от 24.01.2017 (для перорального приема). 2. Prokocimer P. et al. JAMA, 2013; 309: 559–69. 3. Moran G.J. et al. Lancet Infect Dis. 2014; 14(8): 696–705. 4. US Food and Drug Administration, Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment, October 2013. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071185.pdf>. Accessed March 13, 2015.

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >