



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

В 2018 году нам исполнилось 5 лет. Первый серьёзный рубеж для нового научно-практического журнала, который мы прошли вместе с нашим редакционным составом и партнерскими организациями. За отчетный срок нам удалось войти в перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Мы отражены в РИНЦ, а также скрупулезно работаем для будущего индексирования в известных международных базах данных. Начиная с 2019 года запланирован выпуск англоязычной версии и более широкого привлечения к сотрудничеству европейских специалистов. Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц для продуктивного взаимодействия и наполнения контента издания.

С уважением,

Главный редактор, профессор

А.А. Маркарян

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

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661

от 10 апреля 2013 года

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

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

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

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

Корректор:

Дидевич Алексей Владимирович

Верстка:

Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22

8 (926) 917 61 71

E-mail: journal@humanhealth.ru

www.humanhealth.ru

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

Издательство

РООИ «Здоровье человека»

E-mail: izdat@humanhealth.ru

Полиграфическое сопровождение:

типография

«Московский печатный двор»

Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,

www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.

Заказ №2602-19

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

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЭКСТРАКТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ	4
Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева	
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА НА ПОВЕДЕНИЕ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ	11
С.В. Тишковец, А.А. Торопова, Ю.А. Тишковец, Я.Г. Разуваева, А.К. Лобанов, В.Ф. Корсун	
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК-ЛИОФИЛИЗАТОВ ГК-2	18
Е.В. Блынская, С.В. Тишков, К. В. Алексеев, В.К. Алексеев, С.В. Минаев	
МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЯКОРЦЕВ СТЕЛЮЩИХСЯ ТРАВЫ	26
А.Г. Анисимова, О.Л. Блинова, В.Д. Белоногова, Абдулкарим Аффуф	
ОЦЕНКА РАДИОНУКЛИДНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ЧЕРНОЗЕМЬЕ НА ПРИМЕРЕ ТРАВЫ ПОЛЫНИ ГОРЬКОЙ	36
В.Н. Бубенчикова, Н.А. Дьякова, С.П. Гапонов, А.И. Сливкин	
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ	45
Г.Л. Кашапова, Д.Р. Сафина, С.Ю. Гармонов, Т.Н. Светлакова	
О КОНФЛИКТОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ И ПРОГРАММЕ АДАПТАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ	53
Е.С. Ворожцова, А.В. Солонина	
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: МЕЖЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ	59
Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич	
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ УСЛУГИ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОДУКТОВ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ	66
Т.Л. Малеева, С.В. Шильникова	
АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: НЕОБХОДИМОСТЬ ГАРМОНИЗАЦИИ ТРЕБОВАНИЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ XIV ИЗДАНИЯ И НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫХ АКТОВ МИНЗДРАВА РОССИИ	72
С.Н. Егорова, С.С. Камаева, Г.Ю. Меркурьева, Н.В. Воробьева	

CONTENTS

RESEARCH OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF MULTICOMPONENT EXTRACT IN THE EXPERIMENT ON ANIMALS	4
E.V. Ferubko, S.M. Nikolaev, T.D. Dargayeva	
THE EFFECT OF DRY COMPLEX PLANT REMEDY EXTRACT ON BEHAVIOR OF WHITE RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM	11
S.V. Tiskovets, A.A. Toropova, Yu.A. Tishkovets, Ya.G. Razuvaeva, A.K. Lobanov, V.F. Korsun	
DEVELOPMENT FORMULATION AND TECHNOLOGY TABLETS-LYOPHILISATES GK-2	18
E.V. Blynskaya, S.V. Tishkov, K.V. Alekseev, V.K. Alekseev, S.V. Minaev	
MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL RESEARCH TRIBULUS TERRESTRIS GRASS	26
A.G. Anisimova, O.L. Blinova, V.D. Belogonova, Abdulkarim Affouf	
ASSESSMENT OF RADIO NUCLIDE POLLUTION OF MEDICINAL VEGETABLE RAW MATERIALS IN THE CENTRAL BLACK-SOIL REGION ON THE EXAMPLE OF THE GRASS OF THE SAGE-BRUSH BITTER	36
N.A. Dyakova, S.P. Gaponov, A.I. Slivkin	
DETERMINATION OF BACTERIAL ENDOTOXIN CONTENT IN RADIOPHARMACEUTICAL DRUGS	45
G.L. Kashapova, D.R. Safina, S.Yu. Garmonov, T.N. Svetlakova	
ABOUT CONFLICT COMPETENCE AND THE ADAPTATION PROGRAM OF PHARMACISTS	53
E.S. Vorozhtsova, A.V. Soloninina	
THE STATE DRUG REGISTER: REFERENCE DRUG INTERACTION	59
G.N. Kovalskaya, E.N. Mikhalevich	
PHARMACEUTICAL SERVICES IN THE IMPLEMENTATION OF BABY FOOD: PROBLEMS AND SOLUTIONS	66
T.L. Maleeva, S.V. Shilnikova	
THE DRUG MANUFACTURING IN THE PHARMACY: THE NECESSITY OF HARMONIZATION THE REQUIREMENTS OF THE STATE PHARMACOPOEIA XIV EDITION AND THE NORMATIVE LEGAL ACTS OF THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF RUSSIAN FEDERATION	72
S.N. Egorova, S.S. Kamaeva, G.U. Mercur'eva, N.V. Vorobyova	

УДК 615; 616.33; 616.34; 615.243

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЭКСТРАКТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ

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 ФГБНУ Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (ФГБНУ ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ

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

В работе представлены результаты изучения гепатопротекторной и желчегонной активности многокомпонентного растительного экстракта, полученного из следующих видов растительного сырья: цветки бессмертника песчаного, цветки пижмы обыкновенной, плоды шиповника, листья крапивы двудомной, листья мяты, корни солодки. Установлено, что курсовое введение *per os* экстракта в дозе 250 мг/кг лабораторным животным – белым нелинейным крысам с D-галактозаминным повреждением печени – оказывает гепатопротекторное и желчегонное действия, превосходя по некоторым показателям эффект аллохола. Фармакотерапевтическое влияние экстракта при повреждении печени обусловлено наличием в нем комплекса биологически активных веществ, прежде всего соединений фенольной природы. Благодаря их доминирующему содержанию обеспечивается ингибирующее действие растительного экстракта на свободнорадикальное окисление липидов, стабилизацию биологических мембран клеток печени с последующим повышением функциональной активности печени. При введении экстракта

в экспериментально-терапевтической дозе животным с повреждениями печени предотвращается выраженная дисфункция печени и дезорганизация структуры органа. Полученные результаты исследований аргументируют целесообразность применения многокомпонентного экстракта, содержащего биологически активные вещества фенольной природы, в профилактике и лечении заболеваний печени.

Ключевые слова: многокомпонентный экстракт, экспериментальный гепатит, гепатопротекторное действие, желчегонное действие

В настоящее время арсенал лекарственных средств, применяемых в медицине, включает около 40% препаратов растительного происхождения. Особо значима фитотерапия при заболеваниях гепатобилиарной системы, обеспечивающая многостороннее воздействие фитопрепаратов на основные факторы патогенеза [1].

Актуальность разработки лекарственных средств растительного происхождения,

обладающих малой токсичностью и не оказывающих побочного действия при длительном применении, продиктована многообразием патогенеза заболеваний гепатобилиарной системы [2].

Поиск и разработка новых эффективных средств для профилактики и лечения заболеваний печени и желчного пузыря обусловлены широким распространением и особой тяжестью их течения, приводящей к инвалидизации в том числе трудоспособного населения.

Следует отметить, что при лечении заболеваний печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей применяется ограниченный набор лекарственных средств растительного происхождения. Большинство из них представлены очищенными экстракционными препаратами и содержат группу природных веществ из одного растения [1].

С целью профилактики сезонных обострений хронических заболеваний гепатобилиарной системы целесообразно, на наш взгляд, применять многокомпонентные растительные лекарственные средства.

Преимущества таких средств – усиление полезных фармакологических свойств каждого входящего ингредиента, соответствие поливалентности патогенеза заболевания, воздействие в целом на организм больного как корригирующей системы [2].

Таким образом, поиск и разработка новых эффективных средств гепатопротекторного действия является **целью** нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании информационно-аналитического анализа литературы и данных предварительного фитохимического изучения растительного сырья нами подобраны компоненты для экстракта с учетом вклада каждого ингредиента.

Объект исследований – экстракт сухой, полученный из следующих видов растительного сырья: цветки бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* L.) – 300 г, цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) – 100 г, плоды шиповника (*Rosa* sp.) – 100 г, листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) – 100 г, листья мяты (*Mentha piperita* L.) – 50 г, корни солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.) – 50 г.

Экстракт получен при совместном экстрагировании компонентов горячей водой 75–85°C. В полученном экстракте содержатся полисахариды, флавоноиды, каротиноиды, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация экстракта осуществлена по сумме флавоноидов в пересчете на лютеолин-стандарт и изосалипурпозид-стандарт, при этом регламентируется содержание суммы флавоноидов не менее 4% в первом случае и не менее 15% во втором случае. Наличие указанного спектра биологически активных веществ предполагает потенциальную гепатопротекторную активность полученного экстракта.

Работа выполнена в соответствии с федеральным законом «О лекарственных средствах», «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Эксперименты проведены на 40 нелинейных крысах-самцах с исходной массой 180–200 г. Животных получали из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России и содержали в условиях вивария со свободным доступом к корму и воде. Фармакологические исследования проводили согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986), Приказу МЗ РФ за №199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Исследования одобрены Биоэтической комиссией института (протокол № 7 от 1 октября 2018 года).

Острое поражение печени вызывали у крыс путем однократного внутрибрюшинного введения D-галактозамина в дозе 1,0 г/кг массы животного [3]. Экстракт вводили в подобранной дозе 250 мг/кг животным в желудок накануне за 2 часа и спустя 12 часов после инъекции D-галактозамина. В качестве препарата сравнения использовали растительный препарат аллохол в дозе 250 мг/кг. Животные контрольной группы получали воду очищенную в соответствующем объеме по аналогичной схеме.

Изучение биохимических показателей сыворотки крови, желчи и патоморфологическое исследование печени проводили через 24 часа после введения указанного гепатропного яда. Функциональное состояние печени у животных оценивали по активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы с использованием диагностических наборов реактивов фирмы «Диакон» и анализатора для клинической химии Clima MC-15. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови. Определяли в сыворотке крови концентрацию МДА по Р.А. Темирбулатову и Е.И. Селезневу [4]. Концентрацию ДК ненасыщенных высших жирных кислот в сыворотке крови животных измеряли по И.Д. Стальной [5].

Желчь у наркотизированных животных (тиопентал натрия, 45 мг/кг) получали по общепринятой методике Н.П. Скакуна и А.Н. Олейник [6] с помощью полиэтиленовой канюли, вставленной в общий желчный проток. О степени желчегонной активности экстракта судили по скорости секреции и общему количеству выделенной желчи,

а также по содержанию в желчи основных ее ингредиентов: билирубина, желчных кислот и холестерина. Количественное содержание индивидуальных желчных кислот оценивали по методу Я.И. Карбача [7].

Для оценки морфофункционального состояния печени подопытных животных использовали ряд гистологических, гистохимических и гистоэнзимологических методик [8].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10,0 (США). В таблицах: * – значения достоверны от контроля при $p \leq 0,05$; ** – значения достоверны от контроля при $p \leq 0,01$. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, m – ошибка средней арифметической [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

D-галактозаминовый гепатит воспроизводит модель вирусных повреждений печени [3]. Механизм повреждающего действия D-галактозамина обусловлен усилением свободнорадикального окисления биомолекул, однако основное значение в патогенезе имеют угнетение синтеза РНК, белка, гликогена, гликопротеидов, дефицит уридиндифосфата. В нашем эксперименте введение D-галактозамина животным сопровождалось структурно-метаболическими нарушениями в печени животных. Проведено изучение влияния экстракта на основные биохимические показатели сыворотки крови при D-галактозаминовом гепатите у белых крыс. Результаты эксперимента представлены в табл. 1.

Результаты, представленные в табл. 1, свидетельствуют о снижении уровней АЛТ на 46%, АСТ на 19%, ЩФ на 14% и ЛДГ на 19% по сравнению с контролем. Наряду с этим отмечается уменьшение содержания ДК на 16%

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА НА ОСНОВНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ D-ГАЛАКТОЗАМИНОВОМ ГЕПАТИТЕ У БЕЛЫХ КРЫС

№ п/п	Основные биохимические показатели	Интактные крысы	Крысы с D-галактозамино-вым гепатитом (контроль)	Крысы с D-галактозамино-вым гепатитом при введении экстракта	Крысы с D-галактозамино-вым гепатитом при введении аллохола
1.	АЛТ, мкМ	1,21 ± 0,09	3,00 ± 0,15	1,62 ± 0,07*	1,72 ± 0,07*
2.	АСТ, мкМ	0,90 ± 0,10	1,28 ± 0,15	1,04 ± 0,06	1,00 ± 0,05
3.	Щелочная фосфатаза, ед.	321,0 ± 23,1	457,0 ± 15,2	392,5 ± 5,8**	400,0 ± 10,0*
4.	Лактатдегидрогеназа, ед.	100,0 ± 5,1	241,0 ± 24,7	196,6 ± 12,0	190,1 ± 14,1
5.	МДА, мкМ/л	73,0 ± 3,4	239,0 ± 12,2	174,3 ± 5,5**	185,3 ± 7,3*
6.	Диеновые конъюгаты, мкМ/л	0,60 ± 0,04	1,01 ± 0,06	0,85 ± 0,03*	0,87 ± 0,03*
7.	Гликоген в печени, г %	2,53 ± 0,2	0,73 ± 0,05	1,30 ± 0,15**	1,40 ± 0,1*

по отношению к контролю. А также при этом наблюдается повышение уровня гликогена на 44%.

Введение полученного экстракта при D-галактозамино-вом повреждении печени у белых крыс в указанной дозе характеризовалось выраженным гепатозащитным эффектом: отчетливо снижалась активность ферментов в сыворотке крови, повышалось содержание гликогена, уменьшалась концентрация диено-вых конъюгатов. На фоне введения аллохола другой группе животных наблюдали сходное действие.

Проведено изучение влияния экстракта на желчеобразовательную функцию печени при D-галактозамино-вом гепатите у белых крыс. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 2.

Исследование желчеобразовательной функции печени показало повышение скорости секреции желчи при введении исследуемо-го экстракта на 63% по сравнению с контролем. Было установлено увеличение в желчи глико-

холевой и таурохенодезоксихолевой желчных кислот на 133% и 68% соответственно, а также было отмечено ускоренное выведение холе-стерина с желчью на 60% по сравнению с кон-тролем. Препарат сравнения аллохол также оказывал желчегонное действие.

Патоморфологически в контроле наблю-дали грубые изменения в структурной ор-ганизации печени, выражающиеся в прояв-лении крупно- и среднекапельной жировой дистрофии. В опыте при введении экстракта наблюдали лишь отдельные участки с мелко-капельной жировой дистрофией. В контроле отмечали слабо выраженную инфильтрацию полиморфоядерными клетками, нарушенным было балочное строение, наблюдали явления кариолизиса, а на фоне введения исследуемо-го экстракта радиальная направленность пе-ченочных балок сохранялась.

Полученные результаты указывают, что экс-тракт при D-галактозамино-вом гепатите огра-ничивает дисфункцию печени и дезорганиза-цию структуры органа. При этом эффективность

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА НА ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ ПРИ D-ГАЛАКТОЗАМИНОВОМ ГЕПАТИТЕ У БЕЛЫХ КРЫС

№ п/п	Показатели холереза	Интактные крысы	Крысы с D-галактозамино-вым гепатитом (контроль)	Крысы с D-галактозамино-вым гепатитом при введении экстракта	Крысы с D-галактозамино-вым гепатитом при введении аллохола
1.	Скорость секреции желчи мг/мин на 100,0 г массы	3,2 ± 0,1	3,0 ± 0,1	4,9 ± 0,3**	4,0 ± 0,3*
2.	Содержание желчных кислот в желчи, мг %	1453 ± 14,4	843 ± 60,4	1150 ± 50,0**	1900 ± 55,0*
3.	Содержание таурохолевой кислоты в желчи, мг %	716 ± 86,3	373 ± 35,2	617 ± 46,0**	627 ± 50,0*
4.	Содержание таурохено-дезоксихолевой кислоты в желчи, мг %	356 ± 32,4	116 ± 16,8	195 ± 44,0	215 ± 40,5
5.	Содержание гликохолевой кислоты в желчи, мг %	266 ± 28,8	80 ± 26,8	187 ± 12,9**	197 ± 20,1*
6.	Содержание гликохено-дезоксихолевой кислоты в желчи, мг %	70 ± 17,9	60 ± 13,4	85 ± 12,9	95 ± 15,2
7.	Концентрация билирубина в желчи, мкМ/л	165,0 ± 10,0	230,0 ± 16,7	164,0 ± 5,5**	175,2 ± 9,8*
8.	Концентрация холестерина в желчи, мкМ/л	300,0 ± 28,1	140,0 ± 6,7	225,0 ± 14,4**	234,3 ± 10,3*

исследуемого экстракта по ряду показателей сопоставима с таковой у препарата сравнения аллохола. По результатам проведенных исследований можно отметить, что введение экстракта при повреждении печени у белых крыс характеризуется выраженной позитивной динамикой в инволюции патологического процесса при отравлении животных D-галактозамином. Выраженная способность экстракта повышать гепатозащитную и желчегонную функции печени связана в определенной мере со стабилизацией мембранных образований гепатоцитов [10]. Благодаря этим

особенностям в действии экстракта обуславливается восстановление функционального состояния и предотвращаются глубокие деструктивные нарушения структуры печени.

ВЫВОДЫ

Таким образом, фармакотерапевтическое влияние многокомпонентного растительного экстракта в дозе 250 мг/кг при повреждении печени D-галактозамином обусловлено наличием в нем комплекса биологически

активных веществ, прежде всего соединений фенольной природы [11]. Благодаря их доминирующему содержанию обеспечивается ингибирующее действие растительного экстракта на свободнорадикальное окисление липидов, стабилизацию биологических мембран гепатоцитов с последующим повышением функциональной активности печени [10]. При введении многокомпонентного растительного экстракта в экспериментально-терапевтической дозе животным с повреждением печени предотвращается грубая деструкция и ускоряется инволюция нарушений в печени. Полученные результаты исследований аргументируют целесообразность применения многокомпонентного растительного экстракта, содержащего биологически активные вещества фенольной природы, в комплексной профилактике и лечении заболеваний печени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Реестр <https://grls.rosminzdrav.ru/> (доступ 07.06.2019).
2. Лубсандоржиева П.-Н.Б. Разработка и стандартизация фитосредств для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения. – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2016. – 280 с.
3. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – С. 683–691.
4. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лабораторное дело. – 1981. – №4. – С. 209–211.
5. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. – М. – 1977. – С. 66–68.
6. Скакун Н.П., Олейник А.Н. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени // Фармакология и токсикология. – 1967. – Т. 30. – №3. – С. 334–337.
7. Карбач Я.И. Количественное определение желчных кислот в желчи и крови с применением хроматографического метода // Биохимия. – 1961. – №2. – С. 305–307.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев и др. – М.: Медицина, 2012. – 832 с.
9. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия. Телеком, 2014. – 288 с.
10. Николаев С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний. – Улан-Удэ, 2012. – 286 с.
11. Лекарственные растения в гепатологии. Под редакцией В.Ф. Корсуна. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2005. – 274 с.

RESEARCH OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF MULTICOMPONENT EXTRACT IN THE EXPERIMENT ON ANIMALS

E.V. Ferubko¹, S.M. Nikolaev², T.D. Dargayeva¹

¹ All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

² IOEB Siberian Branch of the Russian Academy of Science, Ulan-Ude, Russia

The results of studying of the hepatoprotective and choleric activities of a plant extract obtaining from following types of raw materials: flowers of Helichrysum arenarium L. and Tanacetum vulgare L., fruits of Rosa sp., leaves of Urtica dioica L. and Mentha piperita L. and radices of Glycyrrhiza glabra L. were received. It is established that extract per os administration of dose of 250 mg/kg to non-linear white rats with D-galactozamine induced liver injury has hepatoprotective and choleric effects, exceeding Allochololum effect by some data. Pharmacotherapeutic effect of the extract in model of liver injury is due to the presence in it of a complex of biologically active substances, primarily compounds of phenolic nature. The inhibitory effect of plant extract on free radical oxidation of lipids, stabilization of the biological membranes of liver cells with a subsequent increase in the functional activity of the liver is provided due to their dominant content. Severe liver dysfunction and disorganization of the structure of the organ is prevented by extract per os administration extract in an experimental therapeutic dose to animals with liver damage. The obtained research results argue the expediency of the use of extract containing biologically active substances of a phenolic nature in the prevention and treatment of liver diseases.

Keywords: extract, experimental hepatitis, hepatoprotective activity, choleric activity

УДК 615.32

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА НА ПОВЕДЕНИЕ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

С.В. Тишковец, преподаватель Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (ФГБОУ ВО БГУ), г. Улан-Удэ, tcb-amur@yandex.ru

А.А. Торопова, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (ФГБУН ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ, anyuta-tor@mail.ru

Ю.А. Тишковец, студент Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (ФГБОУ ВО БГУ), г. Улан-Удэ, holyroetlion@gmail.com

Я.Г. Разуваева, доктор биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (ФГБУН ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ, tatur75@mail.ru

А.К. Лобанов, фитотерапевт, г. Геленджик

В.Ф. Корсун, доктор мед. наук, профессор кафедры фитотерапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН), г. Москва, korsun_vf@pfur.ru

В опытах на белых крысах линии Wistar исследовали влияние экстракта сухого комплексного растительного средства на поведение белых крыс в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» при экспериментальном гипотиреозе, индуцированном введением мерказолила. Установлено, что экстракт сухой комплексного растительного средства в дозах 200 и 300 мг/кг в тесте «открытое поле» увеличивает количество заходов животных в центральные квадраты установки (в 3,6 и 5 раз; $p \leq 0,05$) и норковый рефлекс (в 4 и 4,6 раза; $p \leq 0,05$); в приподнятом крестообразном лабиринте – количество заходов (1,9 и 2,2 раза; $p \leq 0,05$) и время нахождения животных в открытых рукавах лабиринта (в 2 и 2,8 раза; $p \leq 0,05$). Таким образом, исследуемое средство нивелирует анксиогенный эффект, развивающийся на фоне экспериментального гипотиреоза, и способствует повышению двигательной и ориентировочно-исследовательской активности животных.

Ключевые слова: комплексное растительное средство, *Juglans regia*, *Corylus avellana*, *Agrimonia eupatoria*, *Bidens tripartita*, *Xanthium strumarium*, *Urtica dioica*, *Lemna minor*, *Cichorium intybus*, *Onopordum acanthium*, гипотиреоз, анксиогенный эффект, двигательная активность, исследовательская активность

Тиреоидные гормоны являются эссенциальными как для развития и созревания центральной нервной системы, так и для ее дальнейшего функционирования. При их отсутствии в критический период развития мозга происходят необратимые изменения задержки психического развития, сопровождаемая выраженными неврологическими дефектами и глухотой [1,2]. У больных гипотиреозом уже на субклинической стадии развивается ухудшение когнитивной функции, которая восстанавливается после нормализации уровня ТТГ на фоне лечения левотироксином [3]. Также

при недостатке тиреоидных гормонов происходит повреждение периферической нервной системы – нейропатические симптомы в виде дистальной парестезии, болезненной дизестезии, моно-, полинейропатии [4,5].

При этом длительная терапия левотироксина не всегда приводит к ожидаемой существенной регрессии функциональных нарушений в психоневрологической сфере, что может быть связано не только с дефицитом тиреоидных гормонов, но и с развитием системной патологии при гипотиреозе [6].

В связи с этим актуальным является использование в комплексном лечении гипотиреоза средств растительного происхождения, которые за счет широкого спектра биологически активных веществ, входящих в их состав, оказывают комплексное воздействие на основные звенья патогенеза гипотиреоза [7,8,9]. Интерес представляет комплексное растительное средство, разработанное на основе традиций тибетской медицины, в состав которого входят: *Juglans regia*, *Corylus avellana*, *Agrimonia eupatoria*, *Bidens tripartita*, *Xanthium strumarium*, *Urtica dioica*, *Lemna minor*, *Cichorium intybus*, *Onopordum acanthium*.

Ранее в экспериментах на животных было установлено, что экстракт сухой данного комплексного растительного средства (ЭСКРС) оказывает выраженную фармакотерапевтическую эффективность при экспериментальном гипотиреозе, увеличивая синтез тиреоидных гормонов, периферическую конверсию FT4 в FT3, а также нормализуя показатели сердечно-сосудистой системы [10].

Цель исследования – оценить влияние ЭСКРС на поведение белых крыс при экспериментальном гипотиреозе, индуцированном введением мерказолила.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследований являлся экстракт сухой из следующих растений: листьев

грецкого ореха (*Juglans regia* L.), листа лещины (*Corylus avellana* L.), листьев репешка (*Agrimonia eupatoria* L.), надземной части череды (*Bidens tripartita* L.), надземной части дурнишника колючего (*Xanthium strumarium* L.), листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), надземной части ряски (*Lemna minor* L.), корней цикория (*Cichorium intybus* L.), надземной части татарника (*Onopordum acanthium* L.), приобретенных через аптечные и розничные сети. Экстракт сухой получен в лаборатории медико-биологических исследований ИОЭБ СО РАН путем последовательной экстракции разными типами экстрагентов с последующей вакуумной сушкой. Способ получения экстракта находится на этапе патентирования.

Экспериментальные исследования выполнены на 60 крысах-самках с исходной массой 180–200 г. Эксперименты проводили в соответствии с Правилами лабораторной практики (GLP) и Приказом МЗ РФ №199Н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Протокол исследования согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол № 3 от 12.10.2016 г.).

Животные были разделены на 6 групп: I – интактные животные; II – контрольные животные; III, IV и V – животные опытных групп, получавшие экстракт сухой комплексного средства, VI – животные опытной группы, получавшие препарат сравнения. В каждую группу входило по 10 животных. Гипотиреоз у животных контрольной и опытных групп моделировали путем внутрижелудочного введения мерказолила («Акрихин», Россия) в дозе 10 мг/кг за 1 час до кормления в течение 28 дней [11]. Далее животным I–III опытных групп внутрижелудочно вводили водный раствор ЭСКРС в дозах 100, 200 и 300 мг/кг 1 раз в сутки в течение 20 дней; животным IV опытной группы – водный раствор порошка ламинарии в дозе 6,2 мг/кг в перерасчете на йод 7,5 мкг/кг («Эвалар», Россия). Животные контрольной и интактной групп получали

эквивалентное количество воды, очищенной по аналогичной схеме.

Действие фитосредства на эмоциональную стабильность, двигательную активность и ориентировочно-исследовательское поведение оценивали в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) [12]. В тесте ПКЛ регистрировали время пребывания животных в открытых и закрытых рукавах, а также на центральной площадке, количество заходов в открытые и закрытые рукава. Время тестирования животных составляло 5 минут. В тесте «открытое поле» в течение 3 минут регистрировали: горизонтальную активность (число пересеченных квадратов), вертикальную активность (число подъемов на задние лапы), норковый рефлекс (число заглядываний в норки), количество актов груминга (чистка) и актов дефекации. Об общей двигательной активности судили по сумме вертикального, горизонтального компонентов и норковому рефлексу.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Biostat-2006 с использованием t-критерия Стьюдента. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты тестирования животных в тестах «открытое поле» и ПКЛ показали, что длительное введение мерказолила снижает двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных и повышает уровень их тревожности (табл. 1, 2).

Установлено, что у животных контрольной группы при тестировании в «открытом поле» показатель общей двигательной активности был снижен по сравнению с таковым у животных интактной группы на 60% за счет горизонтальной (на 68%) и вертикальной (на 20%)

активностей (табл. 1). Ни одно животное контрольной группы за весь период тестирования не посетило центральные квадраты, и, как следствие, отсутствовал норковый рефлекс. Об эмоциональной нестабильности контрольных животных при экспериментальном гипотиреозе свидетельствовали увеличение актов груминга и дефекаций в 1,6 и 2,4 раза соответственно по сравнению с данными интактных животных (табл. 1).

Применение ЭСКРС нормализовало поведенческие показатели животных в тесте «открытое поле» (табл. 1). Наиболее выраженное влияние на двигательную активность животных, сопоставимое с таковым препарата сравнения, испытуемый экстракт проявлял в дозах 200 и 300 мг/кг. Так, количество периферических квадратов, посещенных животными второй-четвертой опытных групп, было в среднем в 3,3 раза выше, чем аналогичный показатель у контрольных животных; вертикальная активность во второй опытной группе – на 11%, а в третьей и четвертой опытных группах – на 26%. Вследствие чего общая двигательная активность у животных указанных групп была в 2,6; 2,8 и 2,4 раза выше таковой у контрольных животных.

Влияние ЭСКРС в дозах 200 и 300 мг/кг на ориентировочно-исследовательское поведение животных превосходило таковое препарата сравнения – ламинарии. Количество центральных квадратов, посещенных животными второй и третьей опытных групп, было в 3,6 и 5,0 раза выше такового показателя животных, получавших ламинарию, и, как следствие, норковый рефлекс – в 4,0 и 4,6 раза соответственно.

В группе животных, получавших ЭСКРС в дозе 100 мг/кг, общая двигательная активность была на 47% выше таковой контрольных животных, в основном за счет горизонтальной активности. Так, среднее количество периферических квадратов, которые посетили животные первой опытной группы, было на 68%

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА И ЛАМИНАРИИ НА ПОВЕДЕНИЕ БЕЛЫХ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Показатели	Группы животных					
	Интактная (H ₂ O), n=10	Контрольная (мерказолил + H ₂ O), n=10	Опытная I (мерказолил + ЭСКРС, 100 мг/кг), n=10	Опытная II (мерказолил + ЭСКРС, 200 мг/кг), n=10	Опытная III (мерказолил + ЭСКРС, 300 мг/кг), n=10	Опытная IV (мерказолил + ламинария, 6,2 мг/кг), n=10
Общая двигательная активность	28,8 ± 1,51	11,6 ± 1,30	17,0 ± 2,02	30,2 ± 1,74*	32,6 ± 2,14*	27,5 ± 1,66*
Периферические квадраты	19,1 ± 1,80	6,2 ± 0,63	10,9 ± 1,83	21,2 ± 1,77*	21,4 ± 1,04*	20,0 ± 0,95*
Центральные квадраты	2,0 ± 0,42	0	1,0 ± 0,12*	1,8 ± 0,75*	3,0 ± 0,67*	0,5 ± 0,95
Вертикальная активность	6,5 ± 0,59	5,4 ± 1,13	5,8 ± 0,82	6,0 ± 0,50	6,8 ± 1,24	6,8 ± 1,07
Норковый рефлекс	1,2 ± 0,27	0	0	1,2 ± 0,60	1,4 ± 0,30*	0,3 ± 0,18
Количество актов груминга	1,4 ± 0,42	2,2 ± 0,43	1,6 ± 0,65	1,4 ± 0,30	1,4 ± 0,37	1,5 ± 0,24
Количество актов дефекации	0,7 ± 0,23	1,7 ± 0,21	0,3 ± 0,18*	0,8 ± 0,27*	0,4 ± 0,27*	1,3 ± 0,18

Примечание. Здесь и далее: * различия статистически значимы по сравнению с данными контрольной группы животных при $p \leq 0,05$; n – количество животных в группе

выше показателя в контроле; 50% животных указанной группы зашли на центральные квадраты установки, тогда как в контрольной группе ни одно животное не посетило центральную область установки.

Повышение у животных опытных групп двигательной и ориентировочно-исследовательской активности можно объяснить снижением у них уровня тревожности (табл. 1). Количество актов груминга у животных, получавших фитоэкстракт, было на 27–36% ниже

такового показателя контрольных животных, количество актов дефекации – на 53–82%. Применение ламинарии снижало данные показатели относительно контроля соответственно на 32% и 24%.

Результаты тестирования в ПКЛ показали, что курсовое введение животным мерказолила вызывало снижение количества заходов в открытые рукава лабиринта и время, проведенное в них, соответственно на 54% и 65% по сравнению с таковыми показателями

интактных животных (табл. 2). У контрольной группы также отмечалось снижение (на 60%) количества заходов в закрытые рукава лабиринта, что свидетельствует о снижении у животных двигательной активности.

Применение ЭСКРС нивелировало анксиогенный эффект, развивающийся на фоне экспериментального гипотиреоза. Количество заходов в открытые рукава лабиринта у животных, получавших экстракт сухой в дозах 100–300 мг/кг, увеличивалось в 1,8; 1,9 и 2,2 раза, время пребывания в них – в 1,9; 2,0 и 2,8 раза соответственно по сравнению с таковыми контрольных животных. У животных данных

опытных групп количество заходов в закрытые рукава лабиринта было в 2,2; 2,0 и 2,6 раза соответственно выше показателя животных контрольной группы.

На фоне введения животным ламинарии количество заходов в открытые и закрытые рукава ПКЛ, а также время их пребывания в открытых рукавах увеличивались в среднем в 1,5 раза по сравнению с аналогичными данными контрольных животных.

Таким образом, экстракт сухой комплексного растительного средства в дозах 200 и 300 мг/кг способствует повышению двигательной и ориентировочно-исследовательской

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА И ЛАМИНАРИИ НА ПОВЕДЕНИЕ БЕЛЫХ КРЫС В ТЕСТЕ «ПРИПОДНЯТЫЙ КРЕСТООБРАЗНЫЙ ЛАБИРИНТ» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Показатели	Группы животных					
	Интактная (H ₂ O), n=10	Контрольная (мерказолил + H ₂ O), n=10	Опытная I (мерказолил + ЭСКРС, 100 мг/кг), n=10	Опытная II (мерказолил + ЭСКРС, 200 мг/кг), n=10	Опытная III (мерказолил + ЭСКРС, 300 мг/кг), n=10	Опытная IV (мерказолил + ламинария, 6,2 мг/кг), n=10
Количество заходов						
Открытые рукава	1,8 ± 0,14	0,83 ± 0,21	1,5 ± 0,08*	1,6 ± 0,15*	1,8 ± 0,13*	1,3 ± 0,13
Закрытые рукава	5,0 ± 0,33	2,0 ± 0,17	4,3 ± 0,19*	4,0 ± 0,25*	5,2 ± 0,37*	3,0 ± 0,08*
Время нахождения, с						
Открытые рукава	49,8 ± 10,05	17,2 ± 4,31	32,0 ± 1,59*	33,8 ± 3,39*	47,8 ± 3,38*	25,8 ± 3,05
Закрытые рукава	218,3 ± 24,91	268,0 ± 6,27	244,5 ± 4,56	270,2 ± 3,54	238,8 ± 2,63*	248,0 ± 2,42*
Центральная площадка	31,8 ± 2,22	14,8 ± 2,13	23,5 ± 3,05	15,6 ± 2,40	13,4 ± 1,22	26,3 ± 0,63

активности на фоне снижения уровня тревожности у белых крыс при экспериментальном гипотиреозе. Результаты исследования позволяют рассматривать комплексное растительное средство в качестве перспективного ЛП, корригирующего поведенческие реакции в комплексном лечении субклинического и манифестного гипотиреоза.

ВЫВОДЫ

1. Экстракт сухой комплексного растительного средства в дозах 200 и 300 мг/кг нивелирует анксиогенный эффект, развивающийся на фоне гипотиреоза, индуцированного мерказолилом, увеличивая число выходов и время пребывания животных в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта, а также снижая вегетативные проявления тревоги – акты груминга и дефекаций в тесте «открытое поле».

2. Исследуемое средство на фоне экспериментального гипотиреоза нормализует поведенческие реакции, повышая ориентировочно-исследовательскую активность и уровень мотивации у животных.

Исследования проведены в рамках выполнения темы госзадания № АААА-А17-117011810037-0.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1112 с.
2. Куташов В.А., Будневский А.В., Ульянова О.В., Припутневич Д.Н. К вопросу о нервно-психических расстройствах у больных гипотиреозом // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, №3. – С. 375–378.
3. Малев А.Л., Репинская И.Н., Мельник Н.Ю., Калиберденко В.Б., Захарова А.Н., Кузнецов Э.С. Когнитивно-психометрические показатели пациентов с первичным гипотиреозом до и после лечения // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 8, №62. – С. 123–131.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреологическая. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.
5. Сеницина Ю.В. Особенности психоэмоциональных нарушений у пациентов с гипотиреозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2017. – 24 с.
6. Шпрах В.В., Нефедова Е.В., Курильская Т.Е., Рунович А.А., Пивоваров Ю.И. Влияние заместительной гормональной терапии левотироксина на состояние когнитивной функции и психоэмоциональные нарушения у больных первичным гипотиреозом // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2011. – №4. – С. 24–31.
7. Кравченко В.Н., Георгиянц В.А., Владимирова И.Н., Кононенко А.Г., Орлова В.А., Щербак Е.А. Влияние лекарственных растений на уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови у крыс // Биологический журнал Армении. – 2014. – Т. 4, №66. – С. 17–21.
8. Архипова Э.В., Дамдинова Г.Х. Влияние «Тиреотона» на морфофункциональное состояние щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Т. 88, №6. – С. 55–59.
9. Ashwini S., Bobby Z., Sridhar M.G., Cleetus C.C. Insulin Plant (*Costus pictus*) Extract Restores Thyroid Hormone Levels in Experimental Hypothyroidism // Pharmacognosy Res. – 2017. – Т. 9, №1. – P. 51–59.
10. Тишковец С.В., Мондодоев А.Г., Разуваева Я.Г., Торопова А.А. Фитокоррекция нарушений гормонального статуса и показателей сердечно-сосудистой системы у белых крыс при экспериментальном

- гипотиреозе // Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов. – Кызыл, 2017. – С. 101–104.
11. Чугунова Л.Г., Рябков А.Н., Савилов К.В. Способ моделирования гипотиреоза / Патент 2165648 РФ, МПК G 09 B 23/28, A 61 K 31/4164/ Заявитель и патентообладатель – Рязанский гос. мед. университет. – №97120428/14; заявл. 26.11.1997; опублик. 20.04.2001.
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2012. – 832 с.

THE EFFECT OF DRY COMPLEX PLANT REMEDY EXTRACT ON BEHAVIOR OF WHITE RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

S.V. Tiskovets^{1,2}, A.A. Toropova^{1,2}, Yu.A. Tishkovets², Ya.G. Razuvaeva^{1,2}, A.K. Lobanov³, V.F. Korsun³

¹ Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Russia

² Buryat State University, Ulan-Ude, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

In experiments on Wistar rats, the effect of an extract of a dry complex herbal remedy on the behavior of white rats in the open field and elevated plus-maze tests in experimental hypothyroidism induced by the administration of mercazolyl was investigated. It was established that the extract of dry complex herbal remedy in doses of 200 and 300 mg/kg in the open field test increases the number of animals' entries the central squares of the plant (3.6 and 5.0 times; $p \leq 0.05$) and the mink reflex (4.0 and 4.6 times; $p \leq 0.05$); in the elevated plus maze – the number of entries (1.9 and 2.2 times; $p \leq 0.05$) and the time the animals stay in the open arms of the maze (2.0 and 2.8 times; $p \leq 0.05$). Thus, the test remedy levels the anxiogenic effect that develops against the background of experimental hypothyroidism, and contributes to an increase in the motor and orienting-exploratory activity of animals.

Keywords: complex herbal remedy, Juglans regia, Corylus avellana, Agrimonia eupatoria, Bidens tripartita, Xanthium strumarium, Urtica dioica, Lemna minor, Cichorium intybus, Onopordum acanthium, hypothyroidism, anxiogenic effect, motor activity, exploratory behavior

УДК 615.014

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК-ЛИОФИЛИЗАТОВ ГК-2

Е.В. Блынская, канд. фарм. наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных средств опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.В. Тишков, м.н.с. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, sergey-tishkov@yandex.ru

К. В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по инновационной работе ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

В.К. Алексеев, м.н.с. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.В. Минаев, канд. фарм. наук, руководитель опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

Описана разработка состава и технологии таблеток-лиофилизатов ГК-2. Проведены исследования по подбору оптимального блистера и режима замораживания, исходя из технологических свойств модельных составов. Разработаны модельные составы из комбинации вспомогательных веществ и определены технологические свойства для составов, такие как: механическая прочность, распадаемость, остаточная влажность, гигроскопичность и сопротивление массопереносу. По полученным технологическим свойствам рассчитаны частные и обобщенная функция желательности Харрингтона, на основании чего сделан вывод о наиболее приемлемом модельном составе.

Ключевые слова: таблетки-лиофилизаты, ГК-2, лиофилизация, обобщенная функция желательности Харрингтона.

Нейродегенеративные заболевания являются одной из основных проблем медицины в России и мире. Так, за последние пять лет количество нейродегенеративных заболеваний в мире увеличилось на 17%. Сосудистая деменция, болезни Альцгеймера и Паркинсона,

рост количества инсультов и постинсультных состояний совместно с увеличением продолжительности жизни заставляют искать новые методы профилактики и лечения данных состояний. Наиболее перспективным на данный момент методом является терапия эндогенными факторами регенерации и роста нервных клеток, нейротрофинами.

Одной из таких молекул является фактор роста нервов (NGF) – потенциально эффективный в фармакотерапии хронической ишемии мозга эндогенный нейротрофактор, участвующий в поддержании жизнеспособности и функционирования периферических и центральных нейронов. Однако он обладает такими ограничениями для применения нативного NGF, как неудовлетворительные фармакокинетические свойства, ограниченная способность проникать через гематоэнцефалический барьер и плеiotропность. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в отделе химии лекарственных средств (ЛС) под руководством Т.А. Гудашевой синтезирован низкомолекулярный дипептидный миметик 4-й петли NGF – гексаметилендиамид бис- (моносукинил-глутамил-лизин), обладающий основными эффектами нативного NGF

(нейропротекторным и дифференцировочным действием при отсутствии перечисленных ранее негативных проявлений) и получивший рабочий шифр ГК-2. Представленная фармацевтическая субстанция (ФС) обладает нейропротекторной активностью, оказывая основные эффекты нативного NGF – нейропротекторное и дифференцировочное действие [5].

Наиболее актуальное значение ГК-2 имеет для гериатрических и перенесших инсульт пациентов, у которых зачастую имеются проблемы с глотанием и жеванием. К тому же ФС ГК-2 имеет пептидную структуру и высокую термоллабильность, поэтому механические и температурные воздействия на ФС, например, во время прессования или стадии высушивания при влажном гранулировании, может приводить к деградации молекулы и потере структурной целостности, снижая терапевтическую эффективность лекарственной формы (ЛФ) [1,2,3].

Для избегания всех перечисленных нежелательных эффектов предложена технология создания таблеток-лиофилизатов, распадающихся в полости рта. Таблетки-лиофилизаты представляют собой лекарственное средство (ЛС), находящееся в водорастворимой матрице, которую лиофилизируют с получением таблетки, быстро растворяющейся при размещении во рту [6,7]. Матрица состоит из водорастворимой смеси сахаров, полиолов и полимеров, обеспечивающих свойства быстрой дезинтеграции и достаточной физической прочности, чтобы выдерживать воздействия внешней среды. Из-за относительно низких показателей прочности таблетка содержится в отслаиваемой блистерной упаковке, позволяющей удалить таблетку, не повреждая ее. Поэтому необходим подбор состава и технологии, позволяющей создать ЛФ, удовлетворяющую всем требованиям ГФ XIV, имеющую наиболее приемлемые технологические характеристики и оптимизированную технологию изготовления.

Цель данной работы заключается в разработке состава и технологии таблеток-лиофилизатов ГК-2 в соответствии с ГФ XIV, обладающих наиболее оптимальными технологическими свойствами и процессом изготовления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Субстанция: ГК-2 (гексаметиленамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина)) (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Россия), вспомогательные вещества: матрицеобразующие наполнители – мальтодекстрин (MD 1925 QS, Syral®, Франция), желатин (Sigma-Aldrich, Германия), кристаллообразующий наполнитель – маннит (маннитол) (Pearlitol®, Roquette), соразтворители – полоксамер (плюроник) 188 (Lutrol F 68, BASF, Германия), полиэтиленгликоль 6000 (Polyglykol® 6000, Clariant, Франция).

Используемое оборудование и методики:

Лиофильная сушилка EF-6 (Edwards); методика определения распадаемости (ОФС.1.4.2.0011.15, ГФ XIV, том 2); методика определения прочности таблеток на раздавливание (ОФС. 1.4.1.0015.15, ГФ XIV, том 2); Copley TBF 1000 (Великобритания); методика определения потери в массе при высушивании (по ГФ XIV, том 1, ОФС 1.2.1.0010.15); влагомер Sartorius MA-35; дифференциальная сканирующая калориметрия; дифференциальный сканирующий калориметр STA 449 F1 Jupiter®.

Для обработки полученных результатов использовали математическую функцию желательности Харрингтона, отражающую зависимость оценок, или показателей желательности (d), от безразмерных показателей (y), в которые переводят размерные (натуральные) показатели качества, и позволяющую выбрать наиболее оптимальный состав, опираясь на обобщенный показатель желательности (D), стремящийся к единице [4].

Температурные режимы замораживания

«Медленное» замораживание – блистеры с разлитым по ячейкам раствором загружали на полку лиофильной сушилки при температуре $+24 \pm 2^\circ\text{C}$, охлаждали полку до $-25 \pm 2^\circ\text{C}$ за 1 ч при скорости $0,84^\circ\text{C}/\text{мин}$. Далее полки охлаждали от -25 ± 2 до $-35 \pm 2^\circ\text{C}$ за 1 ч при скорости $0,167^\circ\text{C}/\text{мин}$., затем понижали температуру полок от -35 ± 2 до $-45 \pm 2^\circ\text{C}$ за 1 ч и выдерживали 2 ч. Общее время заморозки 5 ч и средняя скорость заморозки $0,383^\circ\text{C}/\text{мин}$.

«Быстрое» замораживание – блистеры с разлитым по ячейкам раствором загружали на полку лиофильной сушилки при температуре $+24 \pm 2^\circ\text{C}$, охлаждали полку за 0,5 ч до $-25 \pm 2^\circ\text{C}$, за 1 ч – до $-45 \pm 2^\circ\text{C}$. Выдерживали при данной температуре 2 ч. Общее время заморозки 3 ч. Скорость заморозки $1,15^\circ\text{C}/\text{мин}$.

Условия проведения лиофилизации

Ячейки блистеров предварительно наполняются модельными составами ГК-2, устанавливаются на полку камеры сублимационной установки Edwards. Затем герметично закрывают сублимационную камеру и включают охлаждение полки до $-45 \pm 2^\circ\text{C}$, ведут охлаждение при описанных ранее режимах замораживания до достижения указанной температуры. Процесс заморозки идет до достижения $-45 \pm 2^\circ\text{C}$ примерно 3 часа. За 30 мин. до начала сублимации начинают охлаждение конденсатора. После охлаждения конденсатора до -60°C включают вакуумный насос. Выключают охлаждение полок, включают нагрев полок до температуры от -30 до -37°C , в зависимости от состава модельной смеси. После завершения первичной сублимации, фиксируемого манометром Пирани, поднимают температуру до $+8^\circ\text{C}$ и сушат флаконы при указанной температуре. Процесс вторичной сушки длится 12 ч.

Вакуум создают по завершении этапа замораживания, он инициирует процесс первичной сублимации – когда давление в камере падает ниже $0,01$ мбар. В течение первичной

сублимации (10–48 ч) давление в камере равно $6,8\text{--}8,0 \times 10^{-2}$ мбар. На этапе досушивания (12 ч) давление опускается примерно до $5,9\text{--}6,0 \times 10^{-2}$ мбар.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными параметрами, влияющими на качество ЛФ при создании таблеток-лиофилизатов, являются режим замораживания, температура первичной сублимации и досушивания. Температура первичной сублимации подбиралась исходя из температуры эвтектики (температура, при которой модельный состав переходит в твердое состояние), определяемой для каждой модельной смеси дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) и зависящей от состава и соотношения компонентов. Температура вторичной сушки определялась исходя из свойств субстанции подвергаться деструкции при температуре выше 10°C .

Режим замораживания подбирался на модельном составе, содержащем мальтодекстрин и маннит в различных соотношениях. В исследовании использовали два режима замораживания – «медленный» при $0,383^\circ\text{C}/\text{мин}$. и «быстрый» $1,15^\circ\text{C}/\text{мин}$., исследования проводились по двум основным характеристикам: механическая прочность и распадаемость, к тому же учитывался процент неизвлекаемых, распавшихся в блистере таблеток (неудовлетворительные таблетки). Результаты представлены в табл. 1.

По результатам исследований выбран «быстрый» режим замораживания, поскольку предпочтительной характеристикой на данном этапе исследований является механическая прочность и меньший процент неудовлетворительных по внешнему виду и структуре таблеток.

На следующем этапе разрабатывались модельные составы, содержащие кристалличе-

Таблица 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ЗАМОРАЖИВАНИЯ (СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ)

Скорость замораживания, °С/мин.	Механическая прочность, кг	Распадаемость, с	Неудовлетворительные таблетки, %
1,15	0,75 ± 0,03	15,4 ± 0,616	3 ± 0,12
0,383	0,31 ± 0,012	4,56 ± 0,182	80 ± 3,2

ский наполнитель, различные виды матрицеобразующих вспомогательных веществ (ВВ) и сорастворителей в разных соотношениях, подбираемых исходя из свойств веществ. В табл. 2 приведены ВВ и количественное соотношение компонентов, определяемых как наиболее приемлемые по требуемым технологическим свойствам.

Оптимальный состав определяли методом математической обработки данных, используя функцию обобщенной желательности Харрингтона. Для определения значения обобщенной желательности изучались следующие

характеристики: механическая прочность (кг), распадаемость (с), остаточная влажность (%), гигроскопичность (%), сопротивление массопереносу ($m^2 \cdot c \cdot Pa/kg$). Результаты изучения технологических свойств описаны в табл. 3.

Изученные характеристики переводили в частные желательности, используя формулы, описанные в разделе «Материалы и методы». Значение обобщенной желательности (D) получали путем нахождения средней арифметической из частных желательностей (d) по каждому параметру. Частная и, соответственно,

Таблица 2

МОДЕЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК ГК-2

Состав	ГК-2	Маннит	Мальтодекстрин	Желатин	Полоксамер 188	ПЭГ 6000
1	5	30	10		3	
2	5	30	10			3
3	5	30	20		3	
4	5	30	20			3
5	5	30	30		3	
6	5	30	30			3
7	5	30		1	3	
8	5	30		1		3
9	5	30		2	3	
10	5	30		2		3
11	5	30		3	3	
12	5	30		3		3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК ГК-2

Серия	Распадаемость, сек.	Механическая прочность, кг	Влажность, %	Гигроскопичность, %	Сопротивление массопереносу м ² ·сек·Па/кг
1	5 ± 0,2	0,16 ± 0,006	2,012 ± 0,080	1,626 ± 0,065	84864 ± 3395
2	11 ± 0,44	0,31 ± 0,012	1,829 ± 0,073	0,813 ± 0,033	84864 ± 3395
3	17 ± 0,68	0,8 ± 0,032	1,299 ± 0,052	4,065 ± 0,163	101736 ± 4069
4	4 ± 0,16	1,05 ± 0,042	1,220 ± 0,049	0,813 ± 0,033	101736 ± 4069
5	17 ± 0,68	1,22 ± 0,049	2,744 ± 0,110	3,252 ± 0,130	127170 ± 5087
6	6 ± 0,24	0,43 ± 0,017	2,439 ± 0,098	3,252 ± 0,130	127170 ± 5087
7	3 ± 0,12	0,28 ± 0,011	3,091 ± 0,124	1,626 ± 0,065	161082 ± 6443
8	12 ± 0,48	0,42 ± 0,017	3,073 ± 0,123	3,252 ± 0,130	161082 ± 6443
9	300 ± 12	0,96 ± 0,038	3,780 ± 0,151	6,504 ± 0,260	406944 ± 16278
10	34 ± 1,36	0,49 ± 0,020	3,720 ± 0,149	3,786 ± 0,151	406944 ± 16278
11	3600 ± 144	0,95 ± 0,038	4,024 ± 0,161	3,368 ± 0,135	406944 ± 16278
12	3600 ± 144	1,24 ± 0,050	3,963 ± 0,159	2,950 ± 0,118	406944 ± 16278

обобщенная желательности, равные нулю, определяются как абсолютно неудовлетворительные, а желательности, равные единице, – как наиболее приемлемые. Рассчитанные частные и обобщенные желательности представлены в табл. 4.

Таблица 4

ЗНАЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЧАСТНЫХ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТЕЙ И ОБОБЩЕННОЙ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ ХАРРИНГТОНА

Серия	d1	d ²	d ³	d4	d5	D
1	0,802	0,376	0,722	0,725	0,952	0,684
2	0,801	0,445	0,742	0,766	0,952	0,719
3	0,801	0,644	0,795	0,569	0,948	0,740
4	0,802	0,725	0,802	0,766	0,948	0,805
5	0,801	0,771	0,626	0,626	0,942	0,744
6	0,801	0,498	0,669	0,626	0,942	0,691
7	0,802	0,431	0,574	0,725	0,932	0,669
8	0,801	0,493	0,577	0,626	0,932	0,668
9	0,779	0,698	0,459	0,372	0,802	0,595
10	0,799	0,523	0,470	0,589	0,802	0,622
11	0,372	0,695	0,416	0,619	0,802	0,556
12	0,372	0,776	0,426	0,646	0,802	0,577

Анализ полученных значений функций частных и обобщенных желательностей показал, что абсолютно неудовлетворительные модельные составы ($D > 0,2$) отсутствуют. Состав № 4 имеет наиболее близкое значение функции обобщенной желательности (D) к единице, находящееся в интервале 0,8–1,0 и соответствующее отличному значению желательности. Модельные составы также сравнивались по параметрам лиофилизации, которые продемонстрированы на рис. 1.

Различия в температурных профилях препаратов небольшие, что обусловлено схожими эвтектическими температурами из-за преобладания в модельных составах маннита. Однако модельные составы имеют значимые различия в сопротивлении массопереносу, поскольку матрицеобразующие наполнители обуславливают размер пор таблеток-лиофилизатов. Так, например, исходя из рис. 1, составы с желатином находятся на стадии первичной сушки 48 часов, а составы с мальтодекстрином

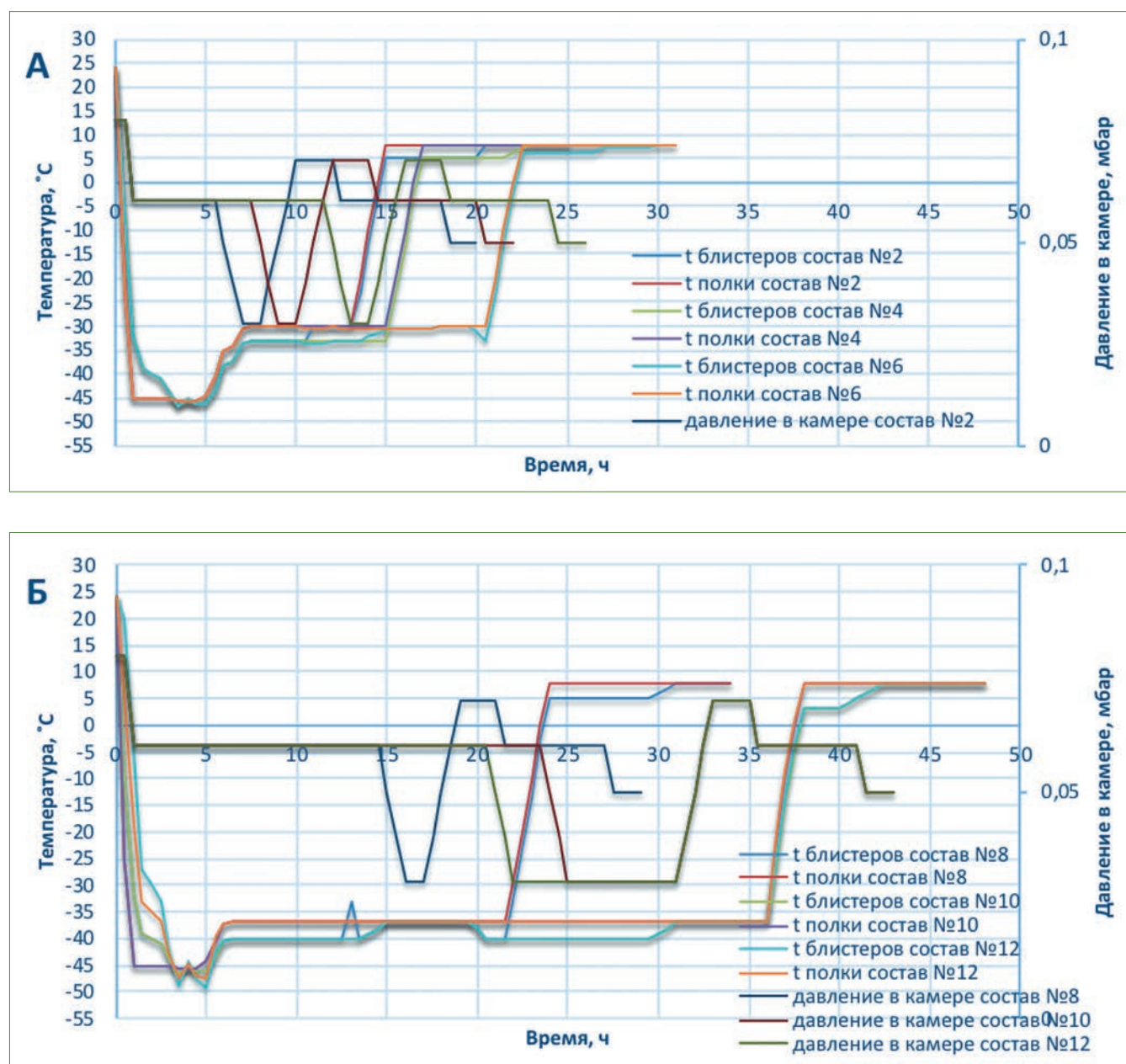


РИС. 1. Параметры лиофилизации модельных составов с различными соотношениями матрицеобразующих наполнителей: А – мальтодекстрин, Б – желатин

10 часов. Поэтому с учетом всего вышеприведенного наиболее приемлемым выбран состав № 4, поскольку он обладает наибольшим значением желательности Харрингтона и оптимальным технологическим процессом.

ВЫВОДЫ

В результате исследований технологических характеристик таблеток-лиофилизатов методом математического анализа с помощью обобщенной функции желательности Харрингтона подобран состав № 4, отвечающий всем технологическим требованиям, предъявляемым ГФ XIV, при этом имеющий наиболее оптимальный технологический процесс и наилучшие технологические свойства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Марахова А.И. Вспомогательные вещества в технологии лиофилизации пептидов и белков // *Фармация*, 2017; 66 (1): 14–18. УДК 615.31:547.96.014.4.
2. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. Технологические подходы к совершенствованию процесса лиофилизации белковых и пептидных лекарственных препаратов // *Российский биотерапевтический журнал*, 2017; 16 (1): 6–11. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-6–11.
3. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В. Математическое моделирование этапа замораживания в технологии лиофилизированных лекарственных форм // *Российский биотерапевтический журнал*, 2018; 17 (2): 15–21. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-00–00.
4. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В. Создание лиофилизата ГК-2 для приготовления раствора для инъекций с применением полиолов // *Разработка и регистрация лекарственных средств*, 2018; 2 (23): 26–31.
5. Поварнина П.Ю., Воронцова О.Н., Гудашева Т.А., Островская Р.У., Середенин С.Б. Оригинальный дипептидный миметик фактора роста нервов ГК-2 восстанавливает нарушенные когнитивные функции в крысиных моделях болезни Альцгеймера // *Acta Naturae (русскаяязычная версия)*. 2013; 5 (3): 48–52. УДК 577.112.6:615.214.31.
6. Dobbetti L. Fast-melting tablets: Developments and technologies // *Pharm. Technol. Eur.* 2000. V. 12. №9. P. 32–42.
7. Goel H. et al. Orally disintegrating systems: innovations in formulation and technology // *Recent patents on drug delivery & formulation*. 2008. V. 2. №3. P. 258–274.
8. Goel H. et al. Orally disintegrating systems: innovations in formulation and technology // *Recent patents on drug delivery & formulation*. 2008. V. 2. №. 3. P. 258–274.
9. Siow C.R. S., Wan Sia Heng P., Chan L.W. Application of freeze-drying in the development of oral drug delivery systems // *Expert opinion on drug delivery*. 2016. V. 13. №. 11. P. 1595–1608.

DEVELOPMENT FORMULATION AND TECHNOLOGY TABLETS-LYOPHILISATES GK-2

E.V. Blynskaya, S.V. Tishkov, K.V. Alekseev, V.K. Alekseev, S.V. Minaev
 FSBSI «V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology», Moscow

This article describes the development of the composition and technology of GK-2 tablets-lyophilisates. Conducted research on the selection of the optimal blister and freezing mode, based on the technological properties of model compositions. Model compositions from a combination of excipients were developed and technological properties were determined, for compositions such as: mechanical strength, disintegration, residual moisture, hygroscopicity and resistance to mass transfer. The obtained technological properties were used to calculate the particular and generalized desirability function of Harrington, on the basis of which the conclusion was drawn about the most acceptable model composition.

Keywords: lyophilisate tablets, GK-2, lyophilization, Harrington's generalized desirability function

УДК 615.322

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЯКОРЦЕВ СТЕЛЮЩИХСЯ ТРАВЫ

А.Г. Анисимова, старший преподаватель кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь

О.Л. Блинова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь

В.Д. Белоногова, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь, belonogova@pfa.ru

Абдулкарим Аффиф, аспирант кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь

Проведено морфологическое исследование якорцев стелющихся травы. Изучены анатомические признаки органов растения (лист, цветок, стебель, корень). Выявлены анатомические диагностические признаки данного вида. Выполнены микрофотографии анатомических признаков якорцев стелющихся травы. Определены основные биометрические показатели. Составлены разделы «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки» для включения в статью «Якорцев стелющихся трава – *Tribuli terrestris herba*» Государственной фармакопеи Российской Федерации.

Ключевые слова: *Tribulus terrestris* L., лекарственное растительное сырье, трава, морфология, анатомия

Род Якорцы (*Tribulus* L.) семейства парнолистниковые (*Zygophyllaceae*) включает до 20 видов растений [1]. Родовое наименование *Tribulus* происходит от греческого названия растения «tribolos», которое переводится как «шип, зубец».

Родина якорцев стелющихся – Северная Африка. Благодаря длительному расселению в качестве сорного и рудерального растения оно является космополитом, произрастает

на всех континентах, предпочитает сухие песчаные почвы. На территории Российской Федерации якорцы стелющиеся распространены в степной и полупустынной зонах, в том числе в горных степях Дагестана. Растут в полупустынях Средней Азии, в Казахстане, Узбекистане, Таджикистане, Азербайджане, южной части Болгарии, в Австралии и Индии [4,7].

Якорцев стелющихся трава обладает гиполлипидемическим, общетонизирующим действием. Оказывает обезболивающее, противовоспалительное и мочегонное действие. Трава используется для стимуляции функции половых желез, лечения андрологических заболеваний, способствует естественному производству тестостерона, а также стимулирует секрецию желудочного сока и усиливает перистальтику кишечника [5].

В Российской Федерации недостаточно изучено анатомическое строение травы якорцев стелющихся. Действующий нормативный документ на сырье – временная фармакопейная статья 42–827–79. В документе, в разделе «Внешние признаки», дано описание цельного сырья, в разделе «Микроскопия» указано описание только анатомических признаков листа. Отсутствует описание анатомических признаков других органов растения, нет

микрофотографий. Все это затрудняет диагностику сырья. Ранее исследования в соответствии с новыми требованиями нормативного документа по изучению анатомических признаков были проведены сотрудниками Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова [6].

В Российской Федерации в научной медицине применяется только один вид – *Tribulus terrestris* L., сырьем которого является трава – *Herba tribuli terrestris* [2].

Цель работы – изучение морфолого-анатомических признаков сырья якорцев стелющихся и составление разделов «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки» для фармакопейной статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили дикорастущие и культивируемые образцы травы якорцев стелющихся. Сырье заготовлено в Республике Молдове, Крыму и ботаническом саду ВИЛАР в течение 2016–2017 гг. Макроскопический и микроскопический анализ проводили согласно Государственной фармакопее XIV издания в соответствии со статьями «Травы», «Листья», «Цветки», «Плоды», «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [3]. При проведении микроскопического анализа готовили по 30 микропрепаратов листа, стебля, цветка, корня с каждого образца. Изучение анатомических признаков проводили с помощью микроскопа «Биомед-6» при увеличении $\times 160$, $\times 400$, $\times 640$. Микрофотографии выполняли с использованием цифровой камеры DCM 510, обрабатывали в программе Score Photo. Размеры клеток измеряли с помощью окуляр-микрометра. Результаты обрабатывали в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические признаки якорцев стелющихся травы.

Образцы якорцев стелющихся № 1 (Крым), № 2 (Молдова) и № 3 (ВИЛАР) имеют общие морфологические признаки: парноперистосложные листья с узкими острыми прилистниками. Листочки продолговатые, длиной от 0,6 до 0,9 мм, опушенные большей частью с нижней стороны, с верхней стороны зеленого цвета, с нижней – беловато-зеленые. Цветки немногочисленные, мелкие, одиночные, правильные, желтые, на коротких вверх стоящих цветоножках диаметром 1–1,2 см, расположены в пазухах листьев. Околоцветник легко опадающий пятичленный, чашечка состоит из 5 яйцевидно-ланцетных, длиннозаостренных, снаружи прижатоволосистых чашелистиков длиной 4–5 мм, шириной 1–1,3 мм.



РИС. 1. Якорцев стелющихся трава



РИС. 2. Плоды якорцев стелющихся: а – общий вид плода, б – шипы на плодиках

Лепестков венчика 5, они обратнойцевидной формы, длиной 5–7 мм, шириной около 3 мм, тычинок 10 (рис. 1).

Плоды – ценокарпные, сухие, твердые, дробные, дисковидной формы, соломенно-зеленого цвета, диаметром от 9 до 9,7 мм (рис. 2А). Плоды распадаются при созревании на 5 звездчато расположенных угловатых плодиков. Плодики с наружной стороны бугорчатые, покрыты мелкими и крупными щетинистыми волосками. Имеют две пары острых, горизонтально расходящихся шипов. Два верхних шипа более длинные (4,2–4,7 мм), два нижних – короткие (1,8–2,9 мм) (рис. 2Б).

Анатомические признаки якорцев стелющихся травы.

Анатомическое строение листа. Клетки эпидермы продолговатой, реже круглой формы, длиной 20,90–25,29 мкм, шириной 13,97–16,06 мкм, контур клеток слабоизвилистый, имеются утолщения в углах клеток (рис. 3А). Устьица длиной 16,30–18,06 мкм, шириной 13,37–15,94 мкм, расположены с обеих сторон листа, больше их встречается на нижней стороне. Устьица окружены 3–5 околоустьичными клетками (аномоцитный тип) (рис. 3Б). По всей поверхности листовой пластинки, с нижней и верхней стороны, расположены простые одноклеточные волоски

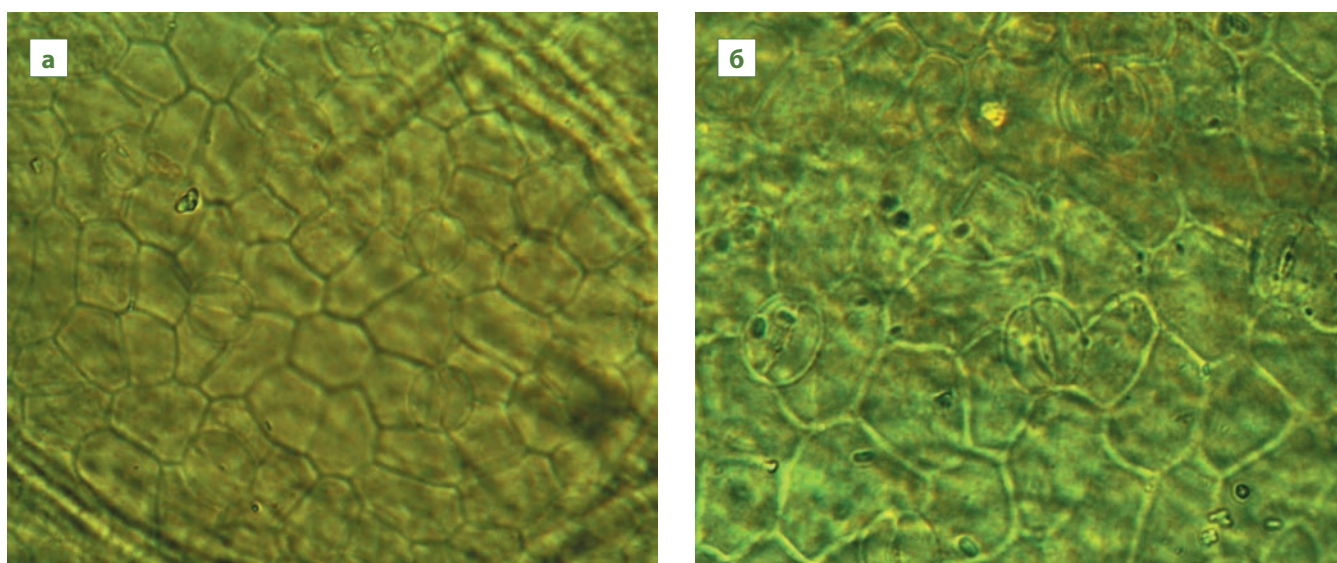


РИС. 3. Клетки эпидермы: а – верхняя эпидерма, б – нижняя эпидерма

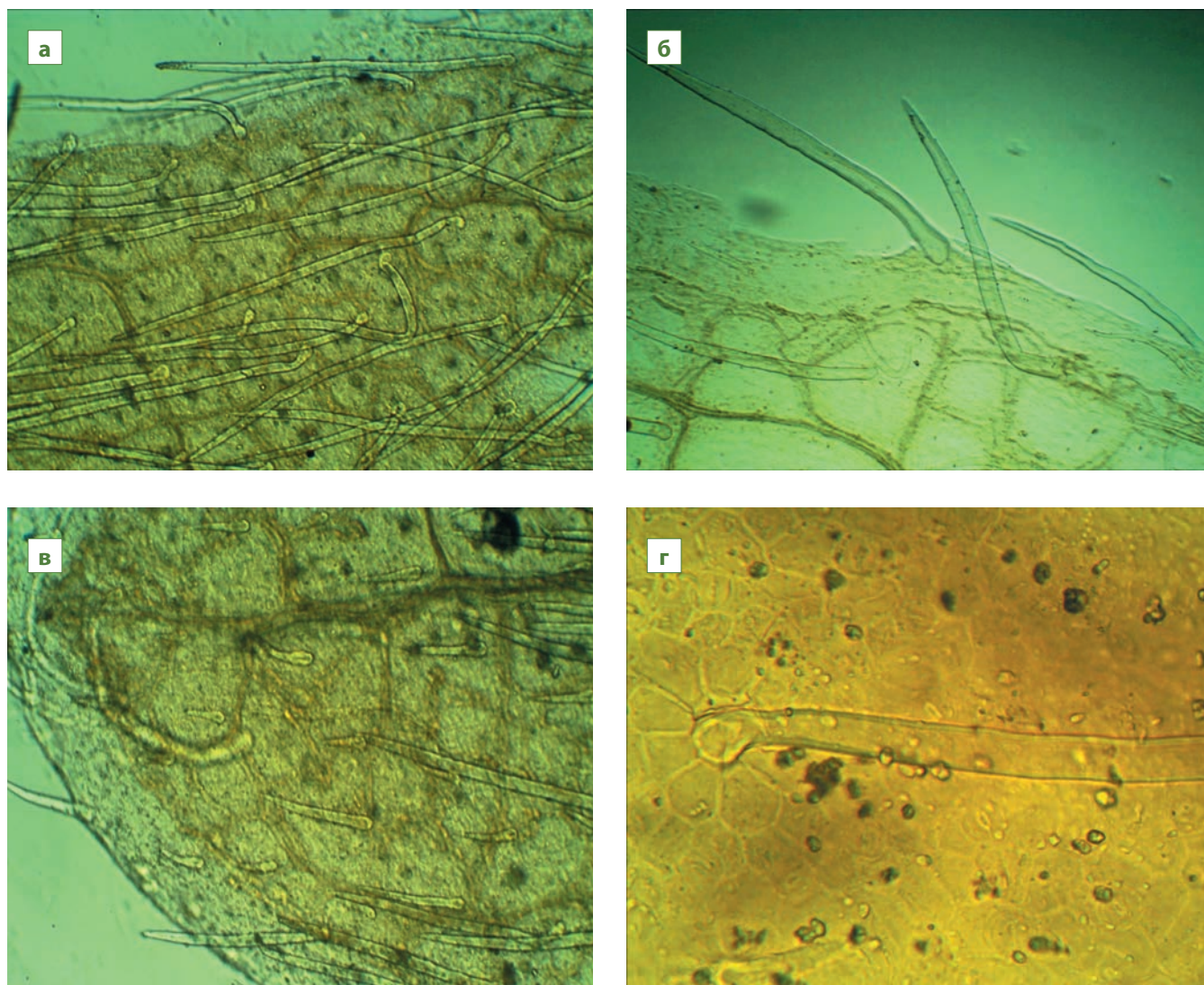


РИС. 4. Волоски листовой пластинки: а – по поверхности, б – по краю, в – на верхушке, г – основание волоска

разной длины (длинные, средние, короткие) и ширины (рис. 4А, 4Б). На верхушке листовой пластинки преимущественно встречаются короткие волоски (рис. 4В). У места прикрепления волосков клетки эпидермы располагаются радиально, образуя розетку (рис. 4Г). В мезофилле листа встречаются кристаллы оксалата кальция – друзы (рис. 5, табл. 1).

Анатомическое строение стебля (рис. 6). На поперечном срезе покровная ткань – эпидерма, которая покрыта слоем кутикулы. Первичная кора состоит из 5–8 слоев клеток паренхимы, перicycle состоит из 4–7 слоев клеток склеренхимы с небольшими межклетниками.

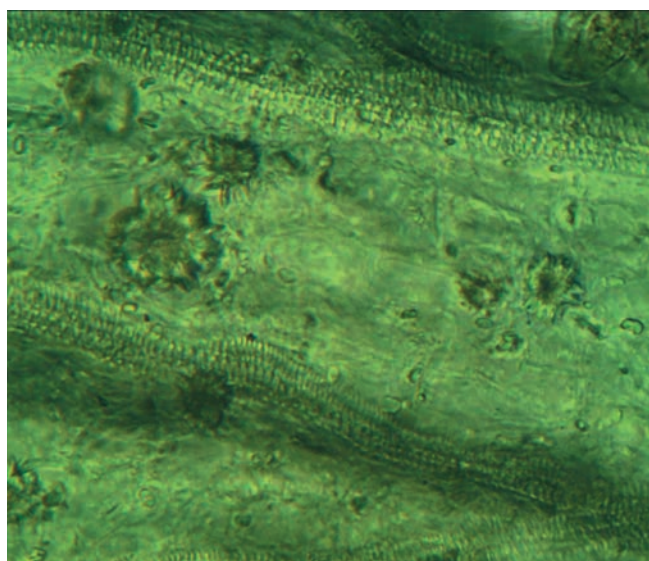


РИС. 5. Кристаллы оксалата кальция – друзы

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ЛИСТА

Признак		Образец		
		№1 (Крым) M±m, мкм	№2 (Молдова) M±m, мкм	№3 (ВИЛАР) M±m, мкм
Волосок длинный	<i>l</i>	790,80 ± 23,51	890,53 ± 29,78	862,80 ± 30,59
	<i>b</i>	18,53 ± 1,29	19,87 ± 1,42	18,27 ± 0,46
Волосок средний	<i>l</i>	493,33 ± 17,99	490,53 ± 17,64	443,07 ± 14,55
	<i>b</i>	16,80 ± 0,65	17,87 ± 0,97	14,80 ± 0,55
Волосок короткий	<i>l</i>	117,33 ± 10,86	172,53 ± 10,04	138,80 ± 10,86
	<i>b</i>	10,80 ± 0,48	12,93 ± 0,46	12,67 ± 0,43
Устьица	<i>l</i>	18,03 ± 0,52	18,06 ± 0,68	16,30 ± 0,60
	<i>b</i>	15,94 ± 0,34	15,77 ± 0,58	13,37 ± 0,39
Друзы	<i>d</i>	23,68 ± 1,45	21,31 ± 1,24	отсутствуют

Примечание: *l* - длина, *b* - ширина, *d* - диаметр, *M* - среднее значение, *m* - среднее отклонение, «-» - отсутствие данных

Проводящая система – непучкового строения. Сердцевина большая состоит из паренхимных клеток. В образце № 2 в первичной коре и сердцевине были обнаружены кристаллы оксалата кальция – друзы (рис. 7, табл. 2).

Анатомическое строение цветка (рис. 8, табл. 3). Клетки эпидермы венчика многоугольные, изодиаметрические. Эпидерма чашелистиков состоит из клеток со слегка волнистыми стенками, покрытых гладкой кутикулой.

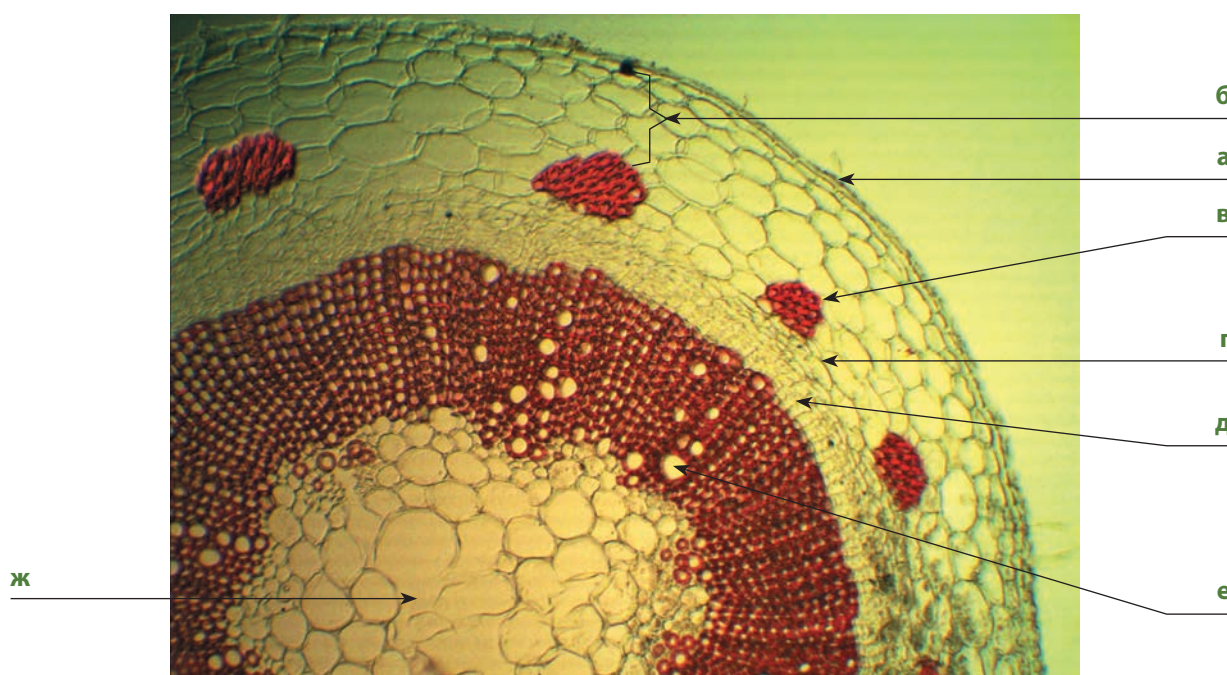


РИС. 6. Общий вид поперечного среза стебля якорцев стелющихся: а – эпидерма, б – первичная кора, в – перидерма, г – флоэма, д – камбий, е – ксилема, ж – сердцевина

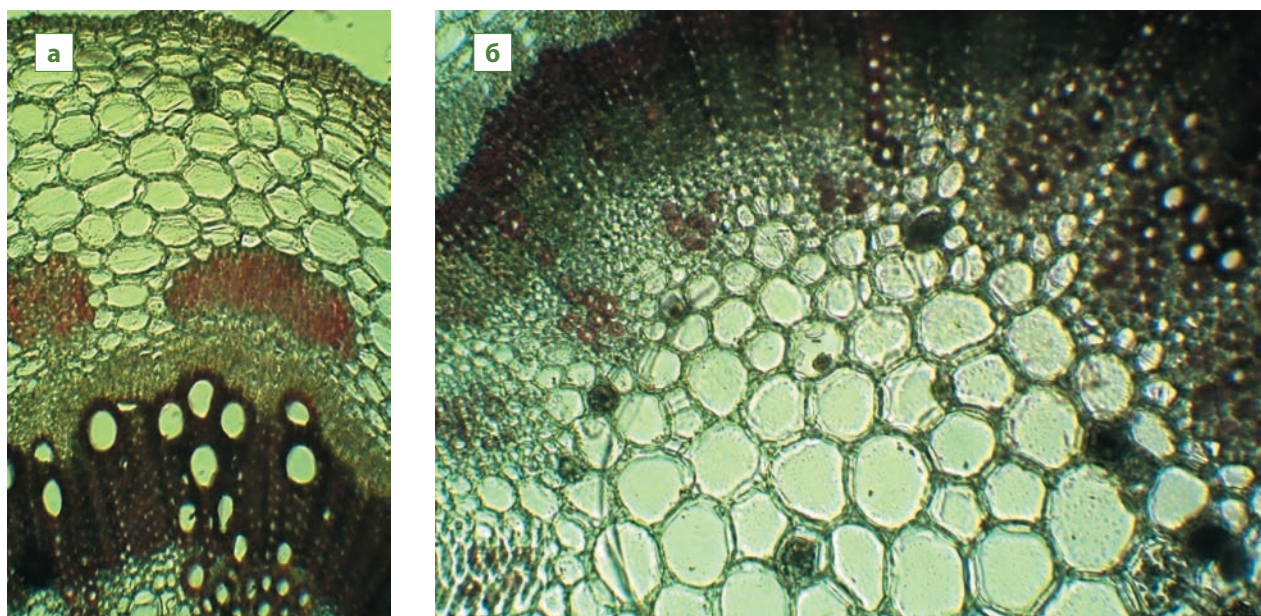


РИС. 7. Стебель якорцев стелющихся (образец № 2):
а – друзы в первичной коре, б – друзы в сердцевине

Таблица 2

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СТЕБЛЯ

Признак	Образец					
	№1 (Крым)		№2 (Молдова)		№3 (ВИЛАР)	
	М±m, мкм	Соотношение признака к радиусу стебля, %	М±m, мкм	Соотношение признака к радиусу стебля, %	М±m, мкм	Соотношение признака к радиусу стебля, %
Толщина первичной коры	137,87 ± 16,43	14,39	183,00 ± 10,56	13,06	200,00 ± 9,26	13,99
Толщина перицикла	90,93 ± 8,13	9,49	101,33 ± 7,17	7,23	122,40 ± 4,69	8,56
Толщина флоэмы	78,93 ± 4,15	8,24	119,00 ± 13,08	8,49	61,20 ± 4,05	4,28
Толщина ксилемы	225,20 ± 14,94	23,51	419,33 ± 25,35	29,92	274,93 ± 24,88	19,23
Радиус стебля	958,00 ± 50,16		1401,33 ± 30,69		1430,00 ± 87,98	

Примечание: М - среднее значение, m - среднее отклонение

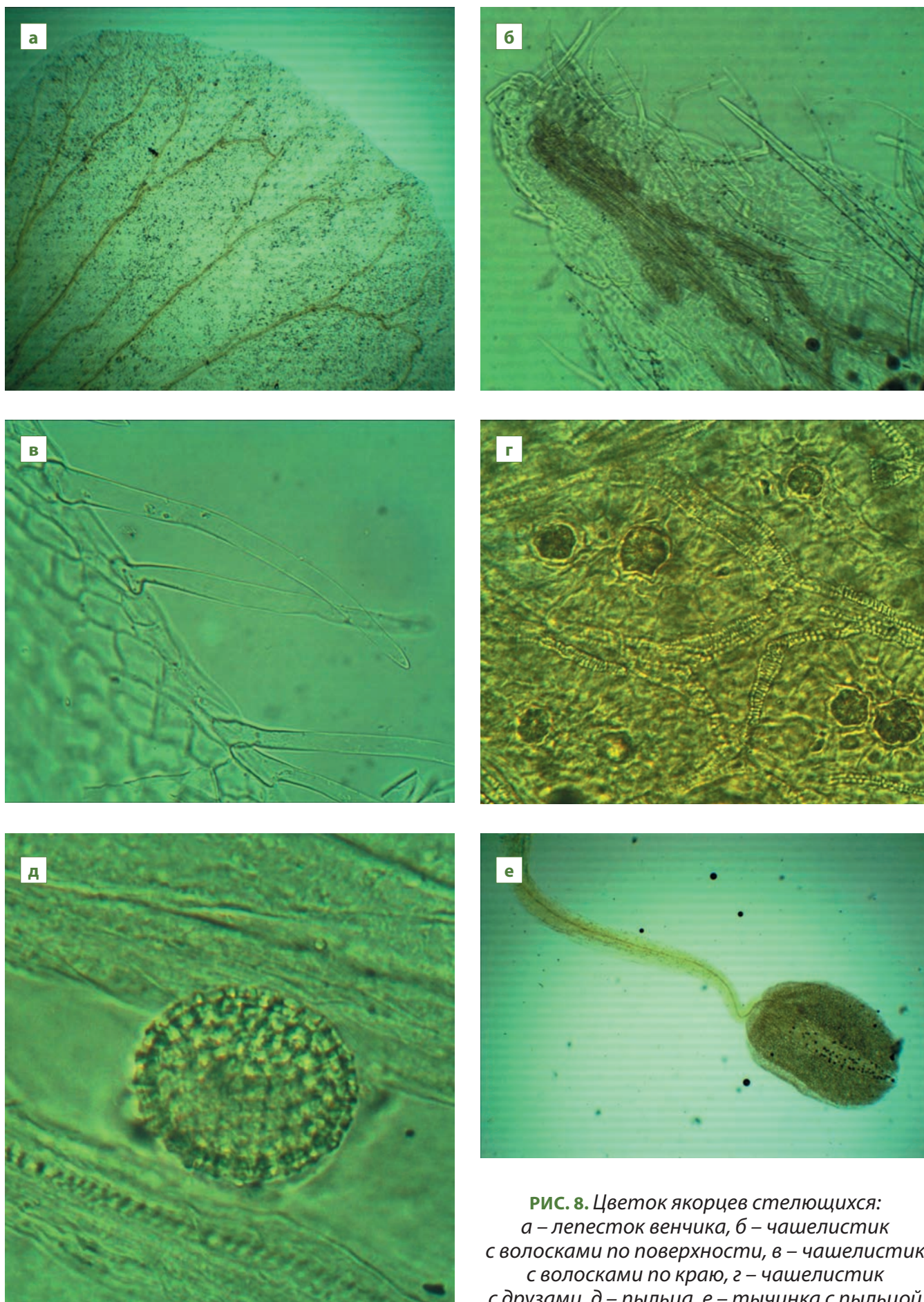


РИС. 8. Цветок якорцев стелющихся:
а – лепесток венчика, б – чашелистик с волосками по поверхности, в – чашелистик с волосками по краю, г – чашелистик с друзами, д – пыльца, е – тычинка с пыльцой

Таблица 3

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ЦВЕТКА

Признак		Образец		
		№ 1 (Крым) M±m, мкм	№ 2 (Молдова) M±m, мкм	№ 3 (ВИЛАР) M±m, мкм
Волосок чашелистика по поверхности	<i>l</i>	351,26 ± 41,21	594,13 ± 46,06	502,13 ± 54,83
	<i>b</i>	11,70 ± 0,71	23,33 ± 1,52	19,87 ± 1,94
Волосок по краю	<i>l</i>	481,04 ± 57,83	221,47 ± 13,51	202,53 ± 17,65
	<i>b</i>	17,33 ± 1,90	11,87 ± 0,52	9,47 ± 0,65
Друзы	<i>d</i>	14,00 ± 0,0	19,25 ± 0,93	отсутствуют
Пыльца	<i>d</i>	38,50 ± 1,50	47,30 ± 8,67	44,67 ± 1,91
Клетки эпидермы	<i>l</i>	–	34,75 ± 6,80	30,27 ± 1,52
	<i>b</i>	–	19,00 ± 2,52	15,40 ± 0,62
Устьица	<i>l</i>	–	23,67 ± 1,76	18,83 ± 0,34
	<i>b</i>	–	17,00 ± 3,51	13,97 ± 0,42

Примечание: *l* – длина, *b* – ширина, *d* – диаметр, *M* – среднее значение, *m* – среднее отклонение, «–» – не обнаружены

Устьичный аппарат аномоцитного типа. Одноклеточные волоски разной длины расположены по поверхности чашелистика и по его краю.

Друзы встречаются и в лепестках, и в чашелистиках в образцах № 1 и № 2. В препаратах цветков присутствует пыльца сферической формы.

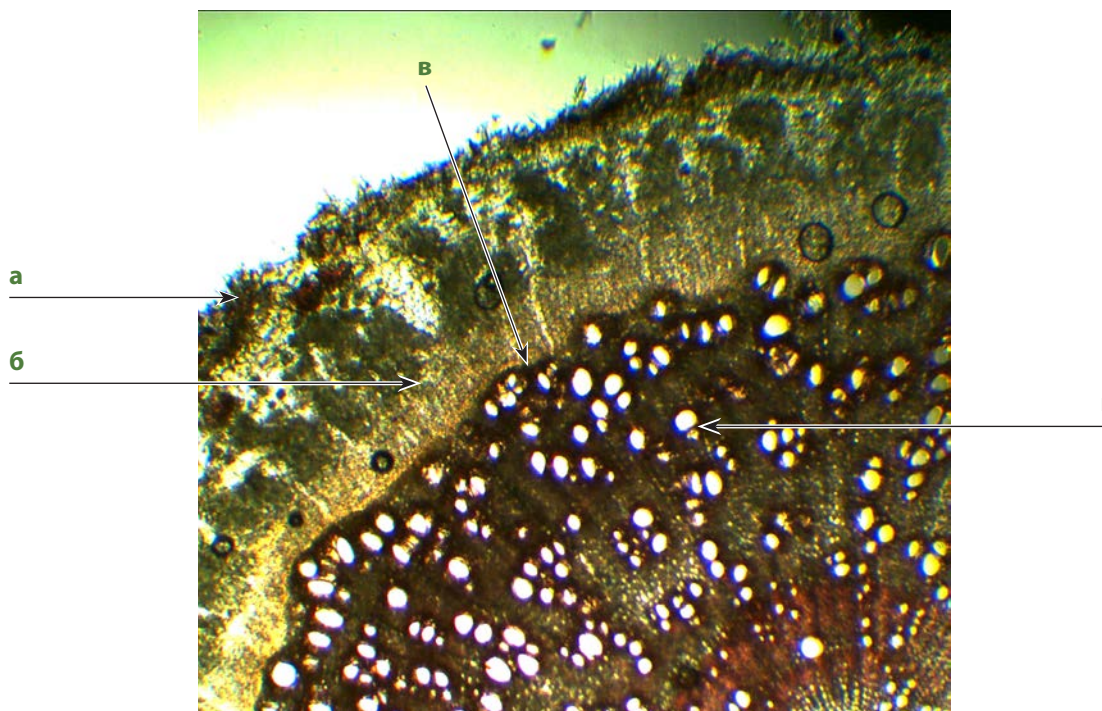


РИС. 9. Общий вид поперечного среза корня якорцев стелющихся: *a* – перидерма, *б* – вторичная флоэма, *в* – камбий, *г* – вторичная ксилема

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ КОРНЯ

Признак	Образец					
	№ 1 (Крым)		№ 2 (Молдова)		№ 3 (ВИЛАР)	
	М±m, мкм	Соотношение признака к радиусу корня, %	М±m, мкм	Соотношение признака к радиусу корня, %	М±m, мкм	Соотношение признака к радиусу корня, %
Толщина перидермы	50,00 ± 2,74	4,61	95,00 ± 3,95	4,43	44,13 ± 3,52	5,27
Толщина коры	386,53 ± 10,82	35,62	517,33 ± 36,18	32,09	319,47 ± 14,80	28,71
Толщина ксилемы	520,53 ± 37,77	47,97	1469,33 ± 336,92	60,08	598,00 ± 14,61	81,54
Радиус корня	1085,00 ± 79,73		1802,00 ± 62,33		995,33 ± 28,34	
Диаметр друз	отсутствуют		24,20 ± 1,57		22,67 ± 2,08	

Примечание: М – среднее значение, m – среднее отклонение

Анатомическое строение корня (рис. 9, табл. 4). Корень покрыт тонким слоем перидермы. Во вторичной коре клетки паренхимы прямоугольной формы с извилистым контуром. Проводящая система непучкового строения состоит из вторичной флоэмы, камбия и более широкой зоны вторичной ксилемы. Кристаллы оксалата кальция – друзы – располагаются в корковой зоне корня. Друзы обнаружены в образцах № 2 и № 3.

на листьях и чашелистиках; непучковый тип проводящей системы стеблей и корней; возможное наличие друз во всех органах растения.

Проведенные исследования будут использованы при составлении разделов «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки» для статьи «Якорцев стелющихся трава – *Tribuli terrestris herba*» Государственной фармакопеи Российской Федерации.

ВЫВОДЫ

Изучены морфологические и анатомические признаки якорцев стелющихся травы. Основными анатомо-диагностическими признаками являются: простые одноклеточные волоски

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бобров Е.Г. Семейство *Zygophyllaceae*, род *Tribulus* / Флора СССР. Под ред. Б.К. Шишкина. – Москва: АН СССР, 1949. Т. 14. – С. 194–196.
2. ВФС 42-827–79. *Herba Tribuli terrestris* – Трава якорцев стелющихся.

3. Государственная фармакопея РФ [Электронный ресурс]. – 14-е изд. – Москва, 2018. – Режим доступа: <http://www.femb.ru/femb/pharmасorea.php>.
4. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов / В.А. Куркин. – Самара: ООО «ОФОРТ», ГОУВ-ПО «СамГМУ», 2004. – 1180 с.
5. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям / С.Я. Соколов, И.П. Замотаев. – М.: Медицина, 1984. – 464 с.
6. Худенко П.Е., Терешина Н.С., Морохина С.Л. Фармакогностическое исследование травы *Tribulus terrestris* L. / П.Е. Худенко, Н.С. Терешина, С.Л. Морохина // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2016. – №2 (12). – С. 45–58.
7. Шретер И.А. Новое лекарственное растение – якорцы стелющиеся *Tribulus terrestris* L. (распространение, ресурсы, перспективы дальнейшего изучения): автореферат диссертации. – 1986. – 18 с.

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL RESEARCH TRIBULUS TERRESTRIS GRASS

A.G. Anisimova, O.L. Blinova, V.D. Belogonova, Abdulkarim Affouf

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

*A morphological research of *Tribulus terrestris* grass was carried out. The anatomical features of plant organs were studied (leaf, flower, stem, root). The anatomical diagnostic features of this type were identified. The micrograph of anatomical features of *Tribulus terrestris* grass were fulfilled. The main biometric indicators are determined. Sections are made «External features» and «Microscopic features» for inclusion in the article «*Tribulus terrestris* grass» of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.*

Keywords: *Tribulus terrestris* L., medicinal plant materials, grass, morphology, anatomy

УДК 615.322:574.24

ОЦЕНКА РАДИОНУКЛИДНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ЧЕРНОЗЕМЬЕ НА ПРИМЕРЕ ТРАВЫ ПОЛЫНИ ГОРЬКОЙ

В.Н. Бубенчикова, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Курск, fg.ksmi@mail.ru

Н.А. Дьякова, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»), г. Воронеж, Ninochka_V89@mail.ru

С.П. Гапонов, доктор биол. наук, заведующий кафедрой зоологии и паразитологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»), г. Воронеж, garonov2003@mail.ru

А.И. Сливкин, доктор фарм. наук, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»), г. Воронеж, slivkin@pharm.vsu.ru

Воронежская область традиционно является важнейшим районом растениеводства и земледелия. Целью исследования являлось изучение загрязнения естественными и искусственными радионуклидами лекарственного растительного сырья в Воронежском регионе на примере полыни горькой, собранного по всей территории области в урбо- и агро-экосистемах, испытывающих на себе различное антропогенное воздействие. В рамках проведения исследования в 36 образцах травы полыни горькой и верхних слоев почв, на которых произрастали растения, была определена активность искусственных и природных радионуклидов (стронций-90, цезий-137, калий-40, торий-232, радий-226). Все образцы удовлетворяют имеющимся требованиям нормативной документации по активности радионуклидов. Чтобы оценить накопление радионуклидов из почв полынью горькой, использовали коэффициенты накопления. Среднее значение коэффициента накопления стронция-90 составило 0,76, в разных образцах области он варьировал от 0,56 до 0,87.

Коэффициенты накопления цезия-137 колебались от 1,07 до 2,12 при среднем 1,70. Для тория-232 средний коэффициент накопления в траве полыни горькой равен 0,23 и принимал значения в изучаемых образцах от 0,11 до 0,30. Для калия-40 средний коэффициент накопления в сырье составил 1,68 и варьировал 1,35 до 1,98, а для радия-226 – 0,74 при варьировании от 0,61 до 0,89. Таким образом, в наибольшей степени в траве полыни горькой накапливаются цезий-137 и калий-40.

Ключевые слова: Центральное Черноземье, полынь горькая, радионуклиды, коэффициент накопления

Воронежская область традиционно является важнейшим районом растениеводства и земледелия [1,2]. Между тем освоение минеральных ресурсов, активная химизация в сельском хозяйстве, последствия Чернобыльской аварии актуализировали вопрос снабжения промышленности безопасным и эффективным растительным сырьем [3,]. Лекарственные

растения не относятся к основным источникам поступления ксенобиотиков в организм человека [5, 6]. Однако необходимо учитывать специфику кумуляции в лекарственном растительном сырье как отдельных радионуклидов, так и суммарную удельную активность, потому что некоторые лекарственные растения способны накапливать определенное количество радионуклидов, которые в последующем переходят в человеческий организм [7,8].

В настоящее время ГФ XIV издания регламентирует определение и содержание наиболее опасных для человека изотопов цезий-137 и стронций-90, которые являются долгоживущими радионуклидами техногенного происхождения, образующимися при делении урана и плутония [9]. Накопление стронция происходит в органах многолетних растений (кора крушины, кора дуба, корневища некоторых растений) [5]. Известно, что накапливают стронций также аралия, арника, бадан, брусника, горец перечный, донник, дурман, заманиха, каланхоэ, крапива, липа, мята, подорожник блошный, ортосифон, синюха, солодка, толокнянка, череда, черника, шалфей, эвкалипт. Накопление цезия-137 отмечено у пресноводных водорослей и арктических наземных растений, особенно лишайников, а также у грибов [5,10].

Однако в настоящее время имеются данные по особенностям накопления радионуклидов далеко не всеми видами лекарственных растений, что важно в условиях активно развивающейся атомной энергетики с целью обеспечения эффективности и безопасности применения фитотерапии. Одним из таких растений является полынь горькая (*Artemisia absinthium* L.) – многолетнее повсеместно встречающееся дикорастущее травянистое растение, широко используемое в медицине и фармации в качестве желчегонного, бактерицидного, противовоспалительного средства [11]. Кроме того, крайне малое внимание уделяется сегодня природным

радионуклидам, вклад которых в общую радиоактивность порой оказывается весьма значительным [12–14].

Цель исследования – изучение загрязнения естественными и искусственными радионуклидами лекарственного растительного сырья полыни горькой Воронежского региона, собранного по всей территории области в урбо- и агроэкосистемах, испытывающих на себе различное антропогенное воздействие.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор районов для сбора образцов на территории Воронежской области – среднестатистического региона Центрального Черноземья – обусловлен особенностями воздействия человека (см. рис.): промышленные химические предприятия (на рис.: 23, 24, 28); теплоэлектроцентраль (ТЭЦ) (на рис.: 27); атомная электростанция (АЭС) (на рис.: 8); аэропорт (на рис.: 30); улица г. Воронежа (ул. Ленинградская) (на рис.: 31); высоковольтные линии электропередачи (ВЛЭ) (на рис.: 9); городское водохранилище (на рис.: 29); малые города с развитой инфраструктурой (Борисоглебск (на рис.: 25), Калач (на рис.: 26)); зона крупного месторождения сульфидных медно-никелевых руд (на рис.: 4); районы, находящиеся в зоне загрязнения в результате аварии на Чернобыльской АЭС (на рис.: 5–7); районы активной сельскохозяйственной деятельности (на рис.: 10–22). В качестве сравнения (фона) – заповедные территории (Воронежский природный биосферный заповедник (на рис.: 1), Хоперский государственный природный заповедник (на рис.: 2,3)). Также проводили отбор вдоль дорог разной степени загруженности и в разных природных зонах: лесная зона (Рамонский район) (на рис.: 32) – трасса М4 «Дон»; лесостепная зона (Аннинский район) (на рис.: 33) – трасса А144 Курск – Саратов; степная

зона (Павловский район) (на рис.: 34) – трасса М4 «Дон»; проселочная автомобильная дорога малой загруженности (Богучарский район) (на рис.: 35); железнодорожные пути (Рамонский район) (на рис.: 36).

Объектом исследования была выбрана трава полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.). Полынь горькая является многолетним синантропным растением, произрастающим в Воронежской области повсеместно. Для исследования механизма загрязнения растительного сырья для анализа отбирали пробы верхних слоев почв (с глубины 0–10 см от поверхности).

Определение содержания искусственных и естественных радионуклидов в траве полыни горькой и в верхних слоях почв проводили с использованием спектрометра-радиометра МКГБ-01 «РАДЭК». Изучали активность естественных (калия-40, тория-232, радия-226)

и основных искусственных (стронция-90, цезия-137) радионуклидов [9]. Каждое определение проводили трехкратно. Данные, полученные в ходе исследований верхних слоев почв и лекарственного растительного сырья на содержание радионуклидов, статистически обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel.

Чтобы оценить возможность накопления из почвы различных радионуклидов травой полыни горькой, использовали коэффициент накопления (КН), рассчитанный по формуле:

$$КН = \frac{C_{\text{сырье}}}{C_{\text{почва}}}, \quad (1)$$

где $C_{\text{сырье}}$ – активность радионуклида в образце травы полыни горькой, Бк/кг; $C_{\text{почва}}$ – активность радионуклида в верхних слоях почвы, Бк/кг [1–3].



РИС. Карта заготовки лекарственного растительного сырья (цифры расшифрованы выше)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определяемые показатели активности радионуклидов в траве полыни горькой приведены в табл. 1.

Результаты исследования растительного сырья показали соответствие образцов сырья полыни горькой требованиям нормативной документации по содержанию искусственных радионуклидов [9]. Содержание естественных

Таблица 1

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ АКТИВНОСТИ РАДИОНУКЛИДОВ В ОБРАЗЦАХ ТРАВЫ ПОЛЫНИ ГОРЬКОЙ (*ARTEMISIA ABSINTHIUM* L.)

№ п/п	Район сбора	Активность радионуклидов, Бк/кг				
		Стронций-90	Цезий-137	Торий-232	Калий-40	Радий-226
1.	Воронежский биосферный заповедник	5,0 ± 1,2	80,6 ± 5,9	6,5 ± 3,5	518 ± 64	4,0 ± 2,3
2.	Хоперский заповедник	4,1 ± 0,8	51,1 ± 8,3	7,2 ± 2,8	637 ± 69	4,2 ± 1,8
3.	Борисоглебский район	3,8 ± 1,6	30,2 ± 9,2	5,4 ± 4,9	510 ± 48	3,1 ± 0,9
4.	с. Елань-Колено	3,9 ± 1,5	27,6 ± 1,7	7,8 ± 5,3	640 ± 52	4,1 ± 1,3
5.	с. Нижнедевицк	5,2 ± 2,0	91,0 ± 4,9	6,2 ± 1,9	711 ± 58	7,0 ± 2,0
6.	г. Острогожск	5,1 ± 0,9	87,5 ± 5,3	17,0 ± 3,9	835 ± 63	6,4 ± 3,1
7.	г. Семилуки	4,6 ± 2,1	79,6 ± 8,4	13,4 ± 6,0	896 ± 74	7,5 ± 3,2
8.	г. Нововоронеж	3,7 ± 1,8	82,8 ± 5,9	5,0 ± 4,1	787 ± 60	6,7 ± 1,5
9.	ВЛЭ (г. Нововоронеж)	5,5 ± 1,2	110,2 ± 8,2	5,2 ± 2,8	936 ± 73	7,7 ± 2,0
10.	Лискинский р-н	2,4 ± 0,6	82,8 ± 5,0	4,5 ± 1,6	676 ± 58	6,0 ± 0,5
11.	Ольховатский р-н	5,2 ± 2,1	75,6 ± 6,3	13,0 ± 5,9	835 ± 75	6,1 ± 2,9
12.	Подгоренский р-н	5,5 ± 1,6	70,1 ± 9,4	11,0 ± 3,0	968 ± 69	6,1 ± 3,6
13.	Петропавловский р-н	4,2 ± 1,2	43,1 ± 3,0	8,7 ± 5,1	918 ± 78	6,7 ± 4,1
14.	Грибановский р-н	4,7 ± 2,1	38,5 ± 2,8	9,6 ± 4,8	857 ± 73	7,2 ± 2,4
15.	Хохольский р-н	6,0 ± 1,5	69,7 ± 4,9	6,2 ± 2,7	936 ± 77	7,4 ± 1,4
16.	Новохоперский р-н	4,8 ± 1,6	28,1 ± 5,8	7,5 ± 1,7	888 ± 64	7,5 ± 1,1
17.	Репьевский р-н	6,4 ± 2,1	85,9 ± 5,5	7,8 ± 5,3	914 ± 61	5,0 ± 2,4
18.	Воробьевский р-н	3,7 ± 1,2	40,0 ± 6,0	9,8 ± 6,2	835 ± 66	7,2 ± 1,5
19.	Панинский р-н	5,7 ± 2,3	90,1 ± 12,8	7,2 ± 3,5	876 ± 59	6,2 ± 3,1
20.	Верхнехавский р-н	7,2 ± 2,4	104,7 ± 13,8	5,4 ± 2,4	814 ± 76	6,4 ± 3,7
21.	г. Эртиль	7,2 ± 2,8	58,8 ± 5,9	7,7 ± 4,5	912 ± 79	7,5 ± 2,5
22.	Россошанский район	5,2 ± 1,8	74,7 ± 7,0	7,8 ± 3,0	883 ± 80	6,2 ± 2,6
23.	Вблизи ОАО «Минудобрения»	4,9 ± 2,0	68,5 ± 4,4	7,9 ± 3,9	876 ± 90	6,7 ± 1,4

№ п/п	Район сбора	Активность радионуклидов, Бк/кг				
		Стронций-90	Цезий-137	Торий-232	Калий-40	Радий-226
24.	Вблизи ООО «Бормаш» (г. Поворино)	3,7 ± 1,7	40,4 ± 2,9	4,6 ± 1,4	514 ± 59	6,0 ± 1,7
25.	г. Борисоглебск	3,9 ± 2,3	45,0 ± 8,3	9,0 ± 5,8	698 ± 67	6,9 ± 3,2
26.	г. Калач	5,5 ± 1,8	47,2 ± 6,2	10,1 ± 7,3	885 ± 60	7,2 ± 4,6
27.	Вблизи ТЭЦ «ВОГРЭС» (г. Воронеж)	4,8 ± 1,3	114,4 ± 3,8	16,1 ± 8,0	1488 ± 90	10,2 ± 1,3
28.	Вблизи ООО «Сибур» (г. Воронеж)	5,7 ± 2,9	108,5 ± 10,8	11,5 ± 3,8	1315 ± 85	10,5 ± 4,9
29.	Вдоль водохранилища (г. Воронеж)	5,9 ± 1,5	99,8 ± 7,5	12,1 ± 5,5	1276 ± 100	10,1 ± 3,2
30.	Вблизи аэропорта	4,9 ± 1,9	69,2 ± 8,4	10,7 ± 6,8	720 ± 87	7,0 ± 4,4
31.	Улица г. Воронеж (ул. Ленинградская)	5,2 ± 0,6	120,4 ± 9,5	9,8 ± 3,3	1256 ± 109	9,5 ± 1,7
32.	Вдоль трассы М4 (Рамонский р-н)	5,1 ± 1,3	96,7 ± 6,7	11,5 ± 6,2	715 ± 68	5,0 ± 2,0
33.	Вдоль трассы А144 (Аннинский р-н)	3,7 ± 1,1	104,5 ± 12,2	10,7 ± 4,9	818 ± 93	3,2 ± 1,8
34.	Вдоль трассы М4 (Павловский р-н)	2,9 ± 0,4	81,7 ± 16,4	8,4 ± 4,2	686 ± 81	4,8 ± 2,1
35.	Вдоль нескоростной дороги	3,9 ± 0,9	38,7 ± 5,9	7,2 ± 3,9	697 ± 73	7,0 ± 3,0
36.	Вдоль железной дороги	4,9 ± 1,7	68,8 ± 3,7	5,6 ± 4,1	665 ± 65	5,9 ± 2,1
Среднее значение		4,8	72,4	8,8	844	6,6
ПДС		200	400	–	–	–

радионуклидов в растительном сырье в настоящее время не нормируется.

Для оценки накопления искусственных и природных радионуклидов из почв полыни горькой рассчитывались коэффициенты накопления (табл. 2).

Среднее значение коэффициента накопления стронция-90 составило 0,76, в разных образцах он варьировал от 0,56 до 0,87.

Коэффициенты накопления цезия-137 колебались от 1,07 до 2,12 при среднем 1,70. Для тория-232 средний коэффициент накопления в траве полыни горькой равен 0,23 и принимал значения в изучаемых образцах от 0,11 до 0,30. Для калия-40 средний коэффициент накопления в сырье составил 1,68 и варьировал 1,35 до 1,98, а для радия-226–0,74 при варьировании от 0,61 до 0,89.

Таблица 2

**КОЭФФИЦИЕНТЫ НАКОПЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ В ТРАВЕ ПОЛЫНИ ГОРЬКОЙ
(*ARTEMISIA ABSINTHIUM L.*)**

№ п/п	Район сбора	Коэффициенты накопления радионуклидов				
		Стронций-90	Цезий-137	Торий-232	Калий-40	Радий-226
1.	Воронежский биосферный заповедник	0,74	1,56	0,20	1,66	0,74
2.	Хоперский заповедник	0,77	2,12	0,22	1,46	0,81
3.	Борисоглебский район	0,76	1,46	0,18	1,25	0,76
4.	с. Елань-Колено	0,83	1,07	0,21	1,39	0,61
5.	с. Нижнедевицк	0,57	1,83	0,21	1,48	0,77
6.	г. Острогжск	0,72	1,76	0,41	1,40	0,65
7.	г. Семилуки	0,59	1,34	0,37	1,76	0,68
8.	г. Нововоронеж	0,88	1,43	0,12	1,62	0,74
9.	ВЛЭ (г. Нововоронеж)	0,82	1,85	0,16	1,96	0,77
10.	Лискинский р-н	0,56	1,89	0,18	1,98	0,74
11.	Ольховатский р-н	0,87	1,83	0,29	1,69	0,70
12.	Подгоренский р-н	0,81	1,72	0,26	1,66	0,74
13.	Петропавловский р-н	0,78	1,63	0,23	1,62	0,72
14.	Грибановский р-н	0,82	1,62	0,24	1,87	0,73
15.	Хохольский р-н	0,76	1,34	0,15	1,64	0,75
16.	Новохоперский р-н	0,77	1,14	0,18	1,86	0,71
17.	Репьевский р-н	0,82	1,69	0,22	1,80	0,57
18.	Воробьевский р-н	0,70	1,86	0,27	1,89	0,86
19.	Панинский р-н	0,80	2,10	0,15	1,82	0,63
20.	Верхнехавский р-н	0,87	1,97	0,11	1,66	0,74
21.	г. Эртиль	0,83	1,90	0,20	1,90	0,80
22.	Россошанский район	0,78	1,72	0,18	1,51	0,75
23.	Вблизи ОАО «Минудобрения»	0,77	1,68	0,19	1,52	0,76
24.	Вблизи ООО «Бормаш» (г. Поворино)	0,71	1,70	0,16	1,35	0,67
25.	г. Борисоглебск	0,74	1,81	0,29	1,63	0,82
26.	г. Калач	0,81	1,90	0,27	1,65	0,89

№ п/п	Район сбора	Коэффициенты накопления радионуклидов				
		Стронций-90	Цезий-137	Торий-232	Калий-40	Радий-226
27.	Вблизи ТЭЦ «ВОГРЭС» (г. Воронеж)	0,75	1,53	0,30	1,66	0,75
28.	Вблизи ООО «Сибур» (г. Воронеж)	0,81	1,50	0,23	1,63	0,78
29.	Вдоль водохранилища (г. Воронеж)	0,80	1,42	0,25	1,58	0,76
30.	Вблизи аэропорта	0,83	1,51	0,30	1,85	0,88
31.	Улица г. Воронеж (ул. Ленинградская)	0,65	1,70	0,21	1,55	0,74
32.	Вдоль трассы М4 (Рамонский р-н)	0,75	1,79	0,35	1,94	0,65
33.	Вдоль трассы А144 (Аннинский р-н)	0,71	2,01	0,26	1,79	0,68
34.	Вдоль трассы М4 (Павловский р-н)	0,63	1,92	0,29	1,95	0,69
35.	Вдоль нескоростной дороги	0,72	1,90	0,18	1,69	0,75
36.	Вдоль железной дороги	0,68	1,99	0,17	1,96	0,76
Среднее значение		0,76	1,70	0,23	1,68	0,74

Таким образом, в наибольшей степени в траве полыни горькой накапливаются цезий-137 и калий-40. Всасывание растением цезия-137 и калия-40 из почвы связывают с поведением обменного калия. Известно, что растения, которые накапливают в себе высокие концентрации калия, обычно также содержат значительные количества цезия-137 [10]. Калий-40 накапливается в растительных организмах аналогично его нерадиоактивным изотопам и в концентрациях, прямо пропорциональных концентрациям в природе. Калий и цезий – элементы одной группы периодической системы, они имеют одинаковые механизмы поступления из почвы в растения и транспортировки

в его тканях. Таким образом, накопление цезия-137 в органах растения тесно связано с калием, в том числе с калием-40.

ВЫВОДЫ

1. Были проанализированы 36 образцов травы полыни горькой, собранных в различных по уровню антропогенного воздействия районах Воронежской области, на предмет активности содержащихся в них естественных и искусственных радионуклидов.

2. Все исследуемые образцы оказались соответствующими требованиям нормативной

документации. Выявлено, что в большей степени трава полыни горькой накапливает из почв цезий-137 и калий-40 (средние коэффициенты накопления составили 1,70 и 1,68 для цезия-137 и калия-40 соответственно).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дьякова Н.А. Эффективность и радиационная безопасность лекарственного растительного сырья подорожника большого, собранного в Центральном Черноземье / Н.А. Дьякова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №3 (24). – С. 140–143.
2. Дьякова Н.А. Изучение радионуклидного загрязнения лекарственного сырья Воронежской области на примере листьев подорожника большого и листьев крапивы двудомной / Н.А. Дьякова, А.И. Сливкин, С.П. Гапонов // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – №2. – С. 148–154.
3. Дьякова Н.А. Оценка радионуклидного загрязнения лекарственного растительного сырья Воронежской области на примере корней лопуха обыкновенного / Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П., Самылина И.А. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – №3. – С. 110–115.
4. Великанова Н.А. Экологическая оценка состояния лекарственного растительного сырья (на примере *Polygonum aviculare* L. и *Plantago major* L.) в урбоусловиях города Воронежа и его окрестностей: автореф. дисс.... канд. биол. наук / Н.А. Великанова. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 2013. – 21 с.
5. Терешкина О.И. Оценка риска радионуклидного загрязнения лекарственного растительного сырья / О.И. Терешкина, И.П. Рудакова, И.А. Самылина // Фармация. – 2011. – №7. – С. 3–6.
6. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P., Myndra A.A., Samylina I.A. Analysis of the relationship between the accumulation of pollutants and principal groups of biologically active substances in medicinal plant raw materials using knotweed (*Polygonum aviculare* L.) and broadleaf plantain (*Plantago major* L.) leaves as examples // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2015. V. 49. №6. P. 384–387. DOI: 10.1007/s11094-015-1289-6
7. Санаров Е.М. Экологическая оценка радионуклидного загрязнения лекарственного сырья в Алтайском крае и проблема регламентирования / Е.М. Санаров, Б.А. Баландович, Э.В. Кузьмин, М.Г. Корниенко, В.В. Алтынников // Химия растительного сырья. – 1998. – №1. – С. 19–24.
8. Бурлакова Е.Б. Радиационная безопасность как исследовательская проблема / Е.Б. Бурлакова, В.И. Найдич // Вестник РАН. – 2006. – Т. 76. – №11. – С. 1034–1037.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 2. – М.: ФЭМБ, 2018. – 2303–2323 с.
10. Великанова Н.А. Экооценка лекарственного растительного сырья в урбоусловиях г. Воронежа / Н.А. Великанова, С.П. Гапонов, А.И. Сливкин. – LAMBERT Academic Publishing, 2013. – 101–112 с.
11. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 406–410 с.
12. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Контроль радиационной безопасности и качества лекарственного растительного сырья Воронежской области на примере корней лопуха обыкновенного / Н.А. Дьякова, А.И. Сливкин, С.П. Гапонов // Разработка и регистрация лекарственных средств, 2019 – №8 (1). – С. 73–77.
13. Сливкин А.И. Изучение особенностей накопления радионуклидов из почв лекарственными растениями *Polygonum aviculare*

и Plantago major, произрастающими в городе Воронеже и его окрестностях / А.И. Сливкин, С.П. Гапонов, Н.А. Великанова // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 2013. – С. 510–513.

14. Сливкин А.И. Изучение радиационной безопасности лекарственного расти-

тельного сырья в городе Воронеже и его окрестностях на примере травы горца птичьего и листьев подорожника большого / А.И. Сливкин, С.П. Гапонов, Н.А. Великанова // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 2013. – С. 513–515.

ASSESSMENT OF RADIO NUCLIDE POLLUTION OF MEDICINAL VEGETABLE RAW MATERIALS IN THE CENTRAL BLACK-SOIL REGION ON THE EXAMPLE OF THE GRASS OF THE SAGE-BRUSH BITTER

N.A. Dyakova, S.P. Gaponov, A.I. Slivkin

Voronezh State University, Voronezh, Russia

The Voronezh region traditionally is the most important region of crop production and agriculture. A research objective was pollution studying by natural and artificial radionuclides of medicinal vegetable raw materials in the Voronezh region on the example of a sage-brush bitter, collected across all territory of the area in urban and agroecosystems which are influenced various anthropogenic influence. Within carrying out a research in 36 exemplars of a grass of a sage-brush bitter and high layers of soils on which plants grew, the activity of artificial and natural radionuclides (strontium-90, cesium-137, potassium-40, thorium-232, radium-226) was defined. All exemplars meet the available requirements of standard documentation on activity of radionuclides. To estimate accumulation of radionuclides from soils a sage-brush bitter used storage coefficients. Mean value of a storage coefficient of strontium-90 made 0.76, in different exemplars of area it varied from 0.56 to 0.87. Storage coefficients of cesium-137 fluctuated from 1.07 to 2.12 at an average 1.70. For thorium-232 the average storage coefficient bitter is equal in a grass of a sage-brush 0.23 and accepted values in the studied exemplars from 0.11 to 0.30. For a potassium-40 the average storage coefficient in raw materials made 1.68 and varied 1.35 up to 1.98, and for radium-226–0.74 at variation from 0.61 to 0.89. Thus, most in a grass of a sage-brush bitter cesium-137 and potassium-40 collect.

Keywords: Central Black-Soil Region, common wormwood, radionuclides, accumulation coefficient

УДК 615.07

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Г.Л. Кашапова, провизор-аналитик отделения позитронно-эмиссионной томографии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», аспирант ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань, kg11967@mail.ru

Д.Р. Сафина, магистрант ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань, dilyara.sabirova.1995@mail.ru

С.Ю. Гармонов, доктор хим. наук, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань, serggar@mail.ru

Т.Н. Светлакова, канд. хим. наук, ведущий инженер-радиохимик отдела медицинской и радиационной физики и техники ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, radiochemkazan@mail.ru

Для определения бактериальных эндотоксинов в радиофармацевтических лекарственных препаратах для внутривенного введения, предназначенных для диагностических исследований методом позитронно-эмиссионной томографии, использован тест лизата амебоцитов *Limulus*. Установлены оптимальные рабочие условия определения бактериальных эндотоксинов в готовых радиофармацевтических лекарственных препаратах ^{18}F -фтордезоксиглюкозы и ^{11}C -L-метионина, что позволило обеспечить необходимые метрологические характеристики при проведении анализа и интерпретации его результатов. Достоинством методики также является значительное снижение дозовой радиационной нагрузки на оператора.

Ключевые слова: бактериальные эндотоксины, радиофармацевтические лекарственные препараты, 2- [^{18}F] -фтор-2-дезоксид-глюкоза, [^{11}C] -L-метионин, LAL-тест

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) занимает важное место среди современных методов ядерной медицины. Методология ПЭТ основана на использовании радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), меченых позитрон-излучающими короткоживущими радионуклидами: ^{15}O ($T_{1/2}$ 2,04 мин.), ^{13}N (10 мин.), ^{11}C (20,1 мин.), ^{18}F (109 мин.). Наиболее часто для этих целей используются 2- [^{18}F] -фтор-2-дезоксид-глюкоза (^{18}F -ФДГ) и [^{11}C] -L-метионин (^{11}C -МЕТ).

Одним из критериев качества лекарственных препаратов для парентерального применения является определение бактериальных эндотоксинов (БЭ), способных вызвать пирогенную реакцию. В XIV издании Государственной фармакопеи РФ [1] определена возможность такого тестирования по одному из двух показателей – «Пирогенность» (ОФС.1.2.4.0005.15) или «Бактериальные эндотоксины» (ОФС.1.2.4.0006.15).

В настоящее время активно развивающимся способом контроля возможной

пирогенности парентеральных лекарственных препаратов, уже вошедшим в фармакопеи многих стран [2–5], является LAL-тест, успешно заменивший в большинстве случаев пирогенный тест на кроликах. На сегодняшний день LAL-тест является наиболее чувствительным и высокоспецифичным способом оценки содержания БЭ. В основе метода лежит способность LAL-реактива – лизата амебоцитов, представляющего собой водный экстракт из клеток крови мечехвоста *Limulus polyphemus*, специфически реагировать с фрагментами клеточной стенки грамотрицательных бактерий – БЭ. При взаимодействии эндотоксина и лизата происходит помутнение прозрачной реакционной смеси или образование твердого геля (тромбообразование), что и служит индикатором присутствия БЭ и может быть проанализировано путем проверки на образование твердого геля, турбидиметрического и хромогенного теста. Учитывая специфику РФЛП (радиоактивность и короткий период полураспада изотопов и, следовательно, небольшой – не более 8 ч – срок годности препарата), необходимо применение экспресс-методов анализа, которым, в частности, является кинетический хромогенный метод.

Целью данной работы является установление оптимальных условий для проведения LAL-теста для серийного контроля готовых РФЛП 2-[¹⁸F]-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы и [¹¹C]-L-метионина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Радиосинтез ¹⁸F-ФДГ проводился по двухстадийному методу Хамахера [6,7] в автоматизированном модуле синтеза FastLab (GE Healthcare) с одноразовой готовой к использованию кассетой с картриджами SepPack. Использовали набор реагентов (ABX, Германия): раствор элюента, ацетонитрил, пред-

шественник – трифлат маннозы, раствор гидроксида натрия, буферный раствор и стерильную воду для инъекций. Радиоактивным сырьем являлся радионуклид фтор-18, нарабатываемый по ядерной реакции ¹⁸O(p,n)¹⁸F в мишени циклотрона PetTrace 600 при облучении воды высокой химической чистоты, обогащенной кислородом-18 (H₂¹⁸O), протонами с энергией 16,5 МэВ и током пучка до 60 мкА.

Синтез ¹¹C-MET проводили в автоматизированном модуле TracerLab C-Pro путем ¹¹C-метилирования предшественника – L-гомоцистеинтиолактон гидрохлорида с ¹¹C-метилюдиодом [8,9]. Радиоактивный изотоп ¹¹C в химической форме ¹¹C-диоксида углерода получали в результате ядерной реакции ¹⁴N[p,α]¹¹C при облучении газообразного азота, содержащего 0,5% высокочистого кислорода протонами с высокой энергией (16,5 МэВ). Углекислый газ, меченый изотопом ¹¹C, передавался вместе с парами целевого газа в модуль синтеза, где на никелевом катализаторе в присутствии водорода при температуре 350°C преобразовывался в метилирующий агент метилюдиод.

Для определения БЭ использовали прибор Endosafe-PTS (Charles River, США). Определения проводили в трех повторностях для каждого разведения. Использовали воду для LAL-теста, соответствующую требованиям, предъявляемым к воде для инъекций, которая не должна при этом содержать БЭ в количествах, определяемых в тесте. Разбавление пробы проводили только LAL-водой в апиригенной пробирке с использованием апиригенных стерильных наконечников дозатора (Biohit). При проведении теста использовали картриджи с различным фиксированным диапазоном измерений 0,5–0,005 ЕЭ/мл ($\lambda = 0,005$ ЕЭ/мл) и 5,0–0,05 ЕЭ/мл ($\lambda = 0,05$ ЕЭ/мл), где λ – чувствительность картриджа (наименьшая концентрация эндотоксина, используемая для построения

калибровочной кривой), ЕЭ – единицы эндотоксина). Для получения статистически достоверных результатов исследования проводили на 25–30 сериях препаратов 18F-ФДГ и 11С-МЕТ.

Для проведения анализа асептически дозировали 25 мкл образца в каждый из четырех каналов картриджа. Микронасос прибора в автоматизированном режиме забирает и смешивает образец с LAL-реактивом и хромогенным субстратом в 1-м и 3-м каналах (каналах для образцов), а также во 2-м и 4-м каналах (spike recovery) с LAL-реактивом, хромогенным субстратом и контрольным стандартом эндотоксина (КСЭ). Измеряли время реакции в каждом из каналов. Для каждой серии картриджей использовали калибровочную кривую, представляющую отношение логарифма времени реакции к логарифму концентрации эндотоксина. Содержание эндотоксина в каналах с образцом и положительным контролем рассчитывали по этой кривой с использованием полученных данных по времени реакции. После окончания опыта оценивали: содержание БЭ в образце (sample value); коэффициент вариации измеренного значения времени реакции по двум каналам картриджа с испытуемым образцом – 1-й и 3-й каналы (sample CV); концентрацию контрольного стандарта эндотоксина, определенную в положительном контроле в ЕЭ/мл (spike value); содержание БЭ в % от известной величины контрольного стандарта эндотоксина, внесенного во 2-й и 4-й каналы картриджа (spike recovery); коэффициент вариации измеренного значения времени реакции по обеим ячейкам с положительным контролем испытуемого образца – 2-й и 4-й каналы (spike CV); пригодность теста (test suitability).

Пирогенный эффект, возникающий в организме человека после инъекций растворов, содержащих БЭ, зависит от их общей дозы. Пороговой пирогенной дозой считается доза

БЭ, равная 5 ЕЭ на 1 кг массы человека в час. Оценка ПСЭ проводилась по допустимому содержанию БЭ в испытуемом РФЛП, не дающему пирогенную реакцию:

$$\text{ПСЭ} = K/M,$$

где K – пороговая пирогенная доза, равная 5 ЕЭ на 1 кг массы человека в час, для внутривенных препаратов; M – максимальная доза препарата, вводимая в течение часа, на 1 кг массы тела человека.

Для РФЛП, вводимых парентерально, пороговое значение содержания БЭ выражает максимальную вводимую дозу препарата (10 мл) и составляет 17,5 ЕЭ/мл. Это значение используется для расчета степени разведения испытуемого препарата, которое может быть сделано для преодоления ингибирования. Причинами ингибирования реакции могут быть факторы, мешающие протеканию ферментативной реакции (рН, высокое содержание солей); факторы, изменяющие свойства контрольного стандарта эндотоксина; высокое фоновое содержание эндотоксинов в испытуемом препарате, мешающее получению корректного результата положительного контроля (50–200%) [10]. В большинстве случаев ингибирование можно преодолеть путем разведения испытуемого образца водой для LAL-теста.

Для определения степени разбавления, исключая возможность присутствия мешающих факторов, усиливающих и/или ингибирующих реакцию LAL-реактива с БЭ, рассчитывали максимально допустимое разведение (МДР) с учетом нормы предельного содержания эндотоксинов (17,5 ЕЭ/мл) и чувствительности используемого картриджа:

$$\text{МДР} = \text{ПСЭ}/\lambda,$$

где λ – чувствительность картриджа, ЕЭ/мл.

Учитывая чувствительность используемого картриджа ($\lambda = 0,05$ ЕЭ/мл), препарат 18F-ФДГ для преодоления ингибирования, которое может иметь место, может быть разведен максимально в 350 раз. Результаты испытания можно считать соответствующими требованиям и достоверными, если содержание БЭ, полученное в отрицательном контроле воды для LAL-теста, не превышает предельное значение, соответствующее чувствительности LAL-реактива; значение коэффициента вариации измеренного значения времени реакции в парных каналах для препарата и положительного контроля не превышает 25%; значение положительного контроля испытуемого препарата находится в пределах 50–200%, что служит доказательством отсутствия мешающих факторов в испытуемом образце и является важным параметром, связанным с достоверностью и надежностью результатов. Значение выше или ниже этого диапазона означает, что реакция между образцом и LAL-реагентами в картридже прошла некорректно и результаты теста не являются достоверными.

Для проведения испытаний готовили растворы 18F-ФДГ в трех разведениях (1:10, 1:100 и 1:200) разбавлением водой для LAL-теста. Величина pH препарата в указанных разведениях составляла 6,0–6,5 и соответствовала оптимальному диапазону значений для проведения теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При хромогенном кинетическом испытании происходит ферментативная реакция бактериальных эндотоксинов испытуемой пробы с LAL-реактивом с изменением окраски п-нитроанилина из бесцветного субстрата. Реакция протекает при строгом температурном режиме $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Желтая окраска п-нитроанилина измеряется фотометрически

при длине волны 385–410 нм. Чем выше концентрация эндотоксина в пробе, тем быстрее идет реакция и тем меньше необходимо времени до появления окрашивания [11].

На сегодняшний день LAL-тест является единственным способом, подходящим для осуществления контроля качества РФЛП для максимально быстрого проведения определения БЭ в готовых препаратах. При оптимизации рабочих условий определений БЭ необходимо определить основные параметры LAL-теста для серийного контроля готового РФЛП. Для этого необходимо проведение расчета предельного содержания эндотоксинов (ПСЭ) для каждого препарата; определение возможности ингибирования либо усиления реакции LAL-реактива с эндотоксинами; определение при необходимости возможности устранения мешающих факторов, способных исказить реакцию между эндотоксинами и лизатом; выбор чувствительности картриджа для проведения теста; выбор рабочего разведения препарата.

Перед началом использования картриджей необходима их начальная квалификация, которая служит входным контролем для каждой серии. Эта же процедура служит, по существу, и отрицательным контролем, основное назначение которого – проверка чистоты воды как дальнейшего растворителя препаратов, LAL-реактива, контрольного стандарта эндотоксина (КСЭ), находящегося в картридже, и расходных материалов, необходимых для проведения теста. Отсутствие хромогенной реакции в отрицательном контроле свидетельствует об отсутствии в воде и расходных материалах, используемых для проведения анализа, БЭ, определяемых данной серией картриджей.

Было изучено радиационное воздействие препарата на образование хромогенного соединения при проведении теста. С этой целью проведено исследование 10 образцов 18F-ФДГ с различной активностью со степенью разведения 1:200 (табл. 1).

Таблица 1

**СОДЕРЖАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ
В 2- [18F] -ФТОР-2-ДЕЗОКСИ-D-ГЛЮКОЗЕ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ
РАДИОАКТИВНОСТИ ОБРАЗЦОВ**

№ образца	Степень разведения	Положительный контроль, %	Радиоактивность, МБк	Содержание эндотоксинов, ЕЭ/мл
18F-ФДГ/1	200	87	2186	< 10
18F-ФДГ/2	200	98	863	< 10
18F-ФДГ/3	200	95	1089	< 10
18F-ФДГ/4	200	93	5688	< 10
18F-ФДГ/5	200	110	3794	< 10
18F-ФДГ/6	200	118	3974	< 10
18F-ФДГ/7	200	99	3264	< 10
18F-ФДГ/8	200	107	562	< 10
18F-ФДГ/9	200	89	4878	< 10
18F-ФДГ/10	200	108	3625	< 10

Как видно из представленных данных в табл. 1, все значения коэффициента вариации находятся ниже допустимого предела (менее 10 ЕЭ/мл), а значение положительного контроля укладывается в диапазон 50–200%, что свидетельствует о надежности полученных данных [12]. Результаты исследования показали, что прямой зависимости результатов с активностью образца РФЛП ни в одном из случаев обнаружено не было.

Для проведения испытаний 18F-ФДГ с использованием воды для LAL-теста готовили растворы препарата в разведении 1:10, 1:100 и 1:200. Результаты анализов в трех повторностях представлены в табл. 2.

Из данных табл. 2 следует, что разведение 18F-ФДГ в соотношении 1:200 обеспечивает положительный контроль в пределах, необходимых для успешного прохождения теста (50–200%). При этом для анализа использовали картриджи с чувствительностью 5–0,05 ЕЭ/мл. Результаты этих проведенных испытаний

подтвердили воспроизводимость и специфичность метода LAL-теста [3].

Анализ 11С-MET проводили на картриджах с чувствительностью 0,5–0,005 ЕЭ/мл (табл. 3).

Результаты проведенных испытаний, представленные в табл. 3, также подтвердили воспроизводимость и специфичность используемого LAL-теста. Коэффициент вариации для препарата и положительного контроля (CV1 и CV2) не превышает 25%, что является одним из условий успешного прохождения теста [3]. При этом оптимальная степень разведения, обеспечивающая получение достоверных результатов, составила 1:350 для [11С]-L-метионина.

Преимущества работы с системой EndosafePTS – надежность, удобство, точность и скорость проведения анализа (18–23 мин.). Достоинством метода является также возможность работы с небольшими объемами проб, а следовательно – значительное снижение дозовой радиационной нагрузки на оператора.

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ В 2- [18F] -ФТОР-2-ДЕЗОКСИ-D-ГЛЮКОЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ РАЗВЕДЕНИЯ

Параметры	18F-ФДГ (1:10)			18F-ФДГ (1:100)			18F-ФДГ (1:200)		
	Фактор безопасности 35			Фактор безопасности 3,5			Фактор безопасности 1,75		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Содержание эндотоксинов, ЕЭ/мл	<0,5	<0,5	<0,5	<5,0	<5,0	<5,0	<10,0	<10,0	<10,0
CV1, %	0	0	0	0	0	0	1,8	0	0
Содержание эндотоксинов в положительном контроле, ЕЭ/мл	0,111	0,324	0,074	0,391	0,201	0,358	0,705	0,935	0,689
CV2, %	3,6	2,2	0,8	2,8	1,8	0	2,6	0	2,1
Spike Recovery, %	19	75	17	91	47	85	118	77	105
Конечный результат прохождения теста	-	+	+	+	-	+	+	+	+

Примечание: «+» – положительный результат о прохождения теста, «-» – отрицательный

Таблица 3

СОДЕРЖАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ В [11C] -L-МЕТИОНИНЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ РАЗВЕДЕНИЯ

Параметры	11C-МЕТ (1:100)			11C-МЕТ (1:250)			18F-ФДГ (1:350)		
	Фактор безопасности 3,5			Фактор безопасности 1,4			Фактор безопасности 10		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Содержание эндотоксинов, ЕЭ/мл	<5,0	<5,0	<5,0	<12,5	<12,5	<12,5	<17,5	<17,5	<17,5
CV1, %	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0
Содержание эндотоксинов в положительном контроле, ЕЭ/мл	0,245	0,487	0,163	0,683	0,214	0,694	0,824	1,05	0,71
CV2, %	3,3	2,4	0,0	1,2	2,6	1,8	3,9	2,3	0,7
Spike Recovery, %	43	59	34	45	33	84	104	133	90
Конечный результат прохождения теста	-	+	-	-	-	+	+	+	+

Примечание: «+» – положительный результат о прохождения теста, «-» – отрицательный

ВЫВОДЫ

1. С помощью портативной тест-системы Endosafe-PTS отработана методика проведения рутинного анализа на содержание бактериальных эндотоксинов в радиофармацевтических лекарственных препаратах для ПЭТ-диагностики 2- [18F] -фтор-2-дезоксид-глюкозы и [11C] -L-метионина, изготавливаемых в радиохимической лаборатории.

2. Оптимальная степень разведения, обеспечивающая получение достоверных результатов, составила 1:200 для 2- [18F] -фтор-2-дезоксид-глюкозы и 1:350 для [11C] -L-метионина.

3. Преимуществами анализа являются надежность, удобство, точность и экспрессность. При этом возможно использование небольших объемов проб и достигается значительное снижение дозовой радиационной нагрузки на оператора. LAL-тест с использованием лизата амебоцитов *Limulus* может быть рекомендован для центров ядерной медицины благодаря высокой чувствительности, экспрессности и удобству по сравнению с пирогенным тестом на кроликах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд., т. I, II [Электронный ресурс]. URL: <http://www.femb.ru>.
2. Food And Drug Administration. Guideline on validation of the *Limulus Amebocyte Lysate* test as an end-product endotoxin test for human and animal parenteral drugs, biological products and medical devices. – Rockville: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, Food and Drug Administration, 1987. – P. 22–24.
3. Ситников А.Г., Долгова Г.В., Неугодова Н.П. Анализ «Бактериальные эндотоксины» в отечественной нормативной документации // Периодический бюллетень для специалистов, работающих в области фармации, медицины и биологии «ЛАЛ-тест». – 2008. – №1 (20). – С. 1–7.
4. Sarika Sharma, Bhagwant Rai Mittal, Rakhee Vatsa and Baljinder Singh. Gel clot bacterial endotoxin test of FDG: Indian scenario // *Indian Journal of Nuclear Medicine*. – 2011. – №26 (3). – P. 149–152.
5. Neuza T.O. Fukumori, Domingos G. de Campos, Adriana V.F. Massicano, Nilda P.S. de Pereira, Constancia P.G. da Silva, Margareth M.N. Matsuda. A Portable Test System for Determination of Bacterial Endotoxins in 18F-FDG, 99Tc, and Lyophilized Reagents for Labeling with 99Tc // *Journal of Nuclear Medicine Technology*. – 2011. – Vol. 39. – №2. – P. 121–124.
6. Hamacher K. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2- [18F] -fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution / K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1986. – V. 27, №2. – P. 235–238.
7. Hamacher K. Computer-aided synthesis (CAS) of no-carrier-added 2- [18F] -fluoro-2-deoxy-D-glucose: an efficient automated system for the aminopolyether-supported nucleophilic fluorination / K. Hamacher, G. Blessing, B. Nebeling // *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes*. – 1990. – V. 41, №1. – P. 49–55.
8. Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods / Technical reports series №468. – Vienna: International atomic energy agency, 2009. – 278 p.
9. Vallabhajosula S. Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT / S. Vallabhajosula. – Berlin: Springer – 2009. – P. 371.
10. Hung F.C., Iverson B.C., Jacobson M.S., Mahoney D.W. Inhibition evaluation for a 20-min endotoxin limit test on FDG // *Nuclear Medicine Communications*. – 2005. – V.26 – №10. – P. 869–874.

11. Blechova R., Pivodova D. *Limulus ameobocyte lysate (LAL) test – An alternative method for detection of bacterial endotoxins // Acta Veterinaria Brno. – 2001. – V. 70. – №3. – P. 291–296.*
12. Patel S., Patel K.R., Patel N.M. *Influence of radiation on endotoxin test using the PTS for 18-FDG radiopharmaceutical // Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2010. - V. 46. №3. – P. 551-554.*
-
-

DETERMINATION OF BACTERIAL ENDOTOXIN CONTENT IN RADIOPHARMACEUTICAL DRUGS

G.L. Kashapova^{1,2}, D.R. Safina², S.Yu. Garmonov², T.N. Svetlakova¹

¹ *Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia*

² *Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia*

The test of Limulus ameobocytes lysate was used for the determination of bacterial endotoxins in intravenous radiopharmaceutical drugs, intended for diagnostic studies by positron emission tomography. Optimal conditions were established for the determination of bacterial endotoxins in radiopharmaceutical medicinal preparations of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-L-methionine, that provided necessary metrological characteristics for analyzing and interpretation of the results. The advantage of the developed method is a significant reduction of the dose of radiation load on the operator.

Keywords: bacterial endotoxins, radiopharmaceutical drugs, 2- [18F] -fluoro-2-deoxy-D-glucose, [11C] -L-methionine, LAL-test

УДК 615.15

О КОНФЛИКТОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ И ПРОГРАММЕ АДАПТАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Е.С. Ворожцова, ассистент кафедры организации, экономики и истории фармации факультета очного обучения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», Ekaterina.vorozhtsova@yandex.ru

А.В. Солонина, доктор фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», solonina@mail.ru

Статья посвящена вопросам адаптации фармацевтического персонала, развития коммуникативных навыков и предотвращения конфликтов. Авторами проведен анализ локальных актов аптечных организаций РФ, закрепляющих процесс адаптации в организации. Установлено несоответствие данных актов требованиям действующего законодательства. Авторами разработана и описана примерная программа развития коммуникативных навыков и предотвращения конфликтов в рамках разработанной типовой программы адаптации вновь принятых сотрудников аптечных организаций.

Ключевые слова: адаптация, программа адаптации, конфликтная компетентность, конфликт, фармацевтический работник

Качество фармацевтической помощи населению в значительной степени зависит от умения фармацевтического работника взаимодействовать с пациентом аптечной организации на основе профессионализма и эмпатии, не допуская развития открытого конфликта, что обусловлено сформированностью у него конфликтологической компетентности. Под конфликтологической компетентностью фармацевтического работника мы понимаем систему конфликтологических

и профессиональных знаний и навыков, осознанных личностных и мотивационно-ценностных характеристик фармацевтического работника, направленную на эффективное управление конфликтными ситуациями в профессиональной сфере с целью минимизации рисков негативных последствий конфликта. Сформированная конфликтологическая компетентность позволяет специалисту адекватно оценивать ситуацию, управлять своим эмоциональным состоянием, тем самым снижая риск негативных последствий конфликта как для себя, так и для пациента.

Негативные последствия допущенного в аптечной организации конфликта могут проявляться в виде ухудшения физического и эмоционального состояния пациентов, снижения эффективности и результатов их лечения [1,2]. Для фармацевтического работника разразившийся конфликт на рабочем месте также может привести к ухудшению самочувствия, снижению удовлетворенности от работы и профессии, повышению уровня тревожности, нервозности и эмоциональному выгоранию, что непосредственно оказывает влияние на качество фармацевтической помощи пациентам аптечных организаций.

В этой связи представляется чрезвычайно актуальным не только формирование конфликтологической компетентности при

подготовке фармацевтических специалистов на этапе их обучения в образовательных организациях, но и последующее развитие данной компетентности у работников аптечных организаций в течение всей профессиональной деятельности. Особенно важно это учитывать при адаптации к профессиональной деятельности молодых специалистов.

С целью минимизации рисков, возникающих в период адаптации вновь принятых сотрудников, в организациях разрабатываются программы адаптации. Чаще всего такие программы содержат некоторые организационные и психологические аспекты прохождения этапов адаптации, способствуя скорейшему ее завершению.

Важность эффективного прохождения процесса адаптации в аптечных организациях отмечена в требованиях утвержденных Минздравом России Правил надлежащей аптечной практики (далее – Правила НАП), согласно которым в каждой аптечной организации должна быть разработана и утверждена в форме локального акта программа адаптации вновь принятых сотрудников.

Начиная профессиональную деятельность в аптечной организации, фармацевтические работники сталкиваются с большим количеством информации при выполнении своих трудовых функций, что может обусловить повышенный стресс для работника и риск развития конфликтных ситуаций, в том числе с пациентами. Высокий риск развития конфликтов может быть связан также с замедленным выполнением профессиональных функций в период адаптации, недостаточной осведомленностью вновь принятого специалиста о своих профессиональных правах и обязанностях, корпоративных традициях и способах работы с пациентами, принятых в организации, а также с личностными особенностями нового сотрудника. Все это сказывается на качестве оказания фармацевтической помощи населению. Поэтому

адаптация сотрудников аптечных организаций к профессиональной деятельности является важной задачей, так как фармацевтические работники несут ответственность за качество фармацевтических услуг и, следовательно, за здоровье граждан, обратившихся в аптечные организации.

Значимость умения фармацевтического работника управлять конфликтами в аптечной организации также подтверждается Правилами НАП, которые устанавливают, что неотъемлемой частью программы адаптации должна стать необходимость развития коммуникативных навыков и предотвращения конфликтов, наряду с проведением инструктажей (вводный инструктаж при приеме на работу, первичный и повторный инструктаж на рабочем месте, инструктаж по технике безопасности и охране труда), регулярной проверкой профессиональных компетенций вновь нанятых работников, в т. ч. в области законодательства Российской Федерации в сферах обращения лекарственных средств, охраны здоровья граждан, защиты прав потребителей, а также в отношении порядка оказания фармацевтических услуг [3].

Стоит отметить, что Правила НАП не разделяют вновь принятых сотрудников на впервые устраивающихся на работу и специалистов, имеющих опыт работы в аналогичной должности, тем самым не предусматривая дифференциации программ адаптации для этих групп специалистов. Предложенная Правилами НАП структура программы адаптации новых сотрудников аптечных организаций предполагает лишь организационный аспект адаптации – знакомство с условиями труда (инструктажи) и актуализацию фармацевтических знаний. В рамках данной программы руководителям аптечных организаций предлагается развивать коммуникативные навыки и навыки предотвращения конфликтов у вновь нанятых сотрудников. Однако Правилами НАП не конкретизированы необходимые знания

и навыки, которые должны быть заложены в программе адаптации сотрудников с целью развития коммуникативных навыков и предотвращения конфликтов, поэтому перед руководителем аптечной организации встает вопрос о наполнении этой программы, способах контроля и маркерах сформированности таких навыков у работников. Следует заметить, что в Правилах НАП не уделено внимания также каким-либо психологическим аспектам программы адаптации новых сотрудников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено изучение имеющихся публикаций по разработке программ адаптации вновь нанятых сотрудников аптечных организаций (за период с момента вступления в силу Правил НАП), а также анализ имеющихся программ адаптации в аптечных организациях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературных источников позволил выявить два направления рассматриваемой нами тематики:

1. Изучение адаптации с точки зрения психологической науки, в том числе в фармацевтических организациях. В рамках данного направления исследователи рассматривают виды адаптации, сроки прохождения и факторы, влияющие на адаптацию сотрудников [4,5,6].

2. Изучение конфликтов, в том числе в аптечных организациях. Рассмотренные нами публикации в рамках этого направления были посвящены изучению причин конфликтов в аптечных организациях и способам реагирования фармацевтических работников в ситуации конфликта [7,8].

Нами не выявлены работы, посвященные развитию навыков управления конфликтами

в рамках программ адаптации вновь принятых сотрудников, а также рекомендациям для руководителей аптечных организаций по составлению программ адаптации в соответствии с требованиями Правил НАП.

Для проведения анализа имеющихся программ адаптации в аптечных организациях нами был отправлен запрос о наличии программ адаптации в 20 аптечных сетей РФ, из которых лишь 15 (75%) предоставили запрашиваемый материал. Следует отметить, что лишь четыре аптечные сети предоставили задокументированную программу адаптации (обозначены нами как А, Б, В, Г), в том числе аптечная сеть Б предоставила программу адаптации в форме стандартной операционной процедуры (СОП). Остальные три сети имели локальный документ с названием «Программа адаптации вновь принятых сотрудников». Документальный анализ предоставленных материалов показал, что программы адаптации, близкие по структуре к требованиям Правил НАП, имеются в двух аптечных сетях.

Анализ структуры предоставленных материалов позволил установить, что инструкции по проведению всех видов инструктажей (вводного, первичного и инструктажа по технике безопасности и охране труда) имеются во всех аптечных сетях, однако они являются самостоятельными документами и не имеют отношения к программе адаптации. В этой связи можно считать, что в 74% аптечных сетей, предоставивших только инструкции по охране труда, отсутствуют программы адаптации.

В программе адаптации вновь принятых сотрудников аптечной сети А описаны психологические аспекты адаптации и дается представление о различных видах адаптации, однако отсутствует информация о развитии коммуникативных навыков и предотвращении конфликтов, что не соответствует Правилам НАП.

В программе адаптации аптечной сети Б, разработанной в форме стандартной операционной процедуры «Адаптация сотрудников», имеется описание этапов адаптации (общая ориентация, вхождение в должность, стажировка на рабочем месте), адаптационный лист, включающий проверку фармацевтических знаний вновь принятого сотрудника, однако содержатся не все необходимые разделы, предусмотренные Правилами НАП.

Программы адаптации вновь принятых сотрудников аптечных сетей В и Г содержали все разделы, регламентированные Правилами НАП, но в разделе, посвященном развитию коммуникативных навыков и предотвращению конфликтов, указано лишь, что «обучение будет проводиться по отдельному плану-графику». Представленные планы-графики внутрикорпоративного обучения на март – апрель 2019 года обеих сетей, к сожалению, не содержали образовательных мероприятий, направленных на развитие коммуникативных навыков и предотвращение конфликтов. В этой связи можно предположить, что подобные программы адаптации не будут способствовать минимизации риска негативных последствий конфликтов, возникающих в период адаптации сотрудника.

Таким образом, проведенный анализ показал, что большая часть аптечных сетей (74%) не имеют локального акта, внедряющего программу адаптации в деятельность организации. Программы адаптации 13% аптечных сетей не соответствуют требованиям Правил НАП, остальные программы содержат все пункты, перечисленные в Правилах НАП, однако не имеют четко прописанного алгоритма развития коммуникативных навыков и предотвращения конфликтов, а также иных психологических аспектов прохождения адаптации.

Проведенный анализ выявил необходимость разработки типовой программы адаптации вновь принятых сотрудников для аптечных

организаций, включающий обязательный раздел по развитию коммуникативных навыков и предотвращению конфликтов в аптечных организациях.

Нами разработана программа адаптации вновь принятых работников (как впервые устраивающихся на работу, так и специалистов, имеющих опыт работы в аналогичной должности), которая составлена с учетом требований Правил НАП. В основу программы положены несколько этапов работы с сотрудником в процессе адаптации в организации: знакомство с аптечной организацией, введение в должность и стажировка на рабочем месте.

На каждом этапе сотрудник проходит разные виды адаптации (социально-психологическую, психофизиологическую и профессиональную). Продолжительность прохождения каждого этапа индивидуальна.

Рекомендуемая нами программа адаптации включает пять разделов:

1. Вводная часть, определяющая цели программы и общие положения.

2. Описание этапов работы с вновь принятым сотрудником в аптечной организации в рамках программы адаптации. На каждом этапе работы с сотрудником описаны основные элементы работы и документы, необходимые к заполнению или изучению вновь принятым сотрудником, согласно требованиям Правил НАП.

3. Примерная программа развития коммуникативных навыков и предотвращения конфликтов в аптечных организациях.

4. Перечень индикаторов успешного прохождения процесса адаптации с описанием типовых оценочных средств.

5. Лист адаптации нового сотрудника в форме опросника для понимания уровня его адаптации.

С целью развития коммуникативных навыков и предотвращения конфликтов в аптечных организациях нами разработана примерная

программа, в основу которой была положена разработанная нами модель конфликтологической компетентности фармацевтического специалиста, включающая четыре компонента: когнитивный, личностный, поведенческий, мотивационный [9].

Когнитивный компонент конфликтологической компетентности содержит теоретические знания фармацевтических специалистов о конфликтах, причинах их возникновения в аптечных организациях, динамике конфликта, механизмах развития, последствиях конфликта для пациента, фармацевтического работника и организации в целом.

Поведенческий компонент подразумевает развитие навыков активного слушания, управления невербальной коммуникацией, прогнозирования, предотвращения и управления конфликтами, развитие умения управлять своим эмоциональным состоянием.

Личностный и мотивационный компоненты включают развитие эмоционального интеллекта и понимание фармацевтическим специалистом своего эмоционального состояния, которые могут формироваться в том числе через работу с наставником.

ВЫВОДЫ

Разработанная примерная программа развития коммуникативных навыков и предотвращения конфликтов в аптечных организациях содержит перечень компетенций, минимальный перечень знаний и навыков, необходимых фармацевтическому работнику для осуществления бесконфликтного взаимодействия с пациентами.

В дальнейшем у вновь принятых сотрудников должны регулярно проверяться их квалификация, знания и опыт [3], проводиться занятия по повышению уровня профессиональных знаний в рамках предложенных нами компетенций, в зависимости от индивидуальных

потребностей каждого сотрудника. Периодичность проведения занятий и контроля конфликтологической компетентности определяется руководителем в соответствии с утвержденным в организации планом-графиком.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Oliver V. *New insights on managing conflict in pharmacy*. – Michigan: Michigan Pharmacists Association, 2014. – 15 p.
2. Raykova E.L., Semerjjeva M.A., Yordanov G.Y., Cherkezov T.D. *Dysfunctional Effects of a Conflict in a Healthcare Organization*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933784> *Folia medica (Plovdiv)* – 2015. – Vol. 57, №2. – P. 133–137. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933784> (дата обращения 09.07.2019).
3. Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения [Электронный ресурс]: Приказ Минздрава России от 31.08.2016 №647н / СПС «Консультант Плюс». 2019.
4. Кобцева Е.Н. Адаптация персонала: Классификация видов и показатели // *Вестник ВГУ. Серия: экономика и управление*. 2008. – №1. – С. 100–104.
5. Зорина Н.Ю. Особенности адаптации персонала в фармацевтическом бизнесе // *Форум молодых ученых*. – 2018. – №1 (17). – С. 425–429.
6. Филина И.А., Раздорская И.М. Адаптация фармацевтических специалистов в аптечной организации // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2016. – №12 (233). – С. 159–167.
7. Бадакшанов А.Р., Самигуллина Ф.Р., Бадакшанова Е.В. Анализ конфликтных ситуаций в аптечных организациях / *Инновации*

- в здоровье нации: Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург, 9–10 ноября 2016 г. – С. 238–241.
8. Филатова К.А. Управление конфликтами в деятельности фармацевтических организаций // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, №6. – С. 1232.
9. Ворожцова Е.С. Разработка модели конфликтологической компетентности фармацевтического специалиста / Е.С. Ворожцова // Вестник СГМА. – 2019. – №1. – С. 185–193.
-
-

ABOUT CONFLICT COMPETENCE AND THE ADAPTATION PROGRAM OF PHARMACISTS

E.S. Vorozhtsova, A.V. Soloninina

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

The article is devoted to the adaptation of pharmaceutical personnel and the development of communication and conflict-management skills. The authors analyzed the local acts of pharmacies in the Russian Federation, fixing the process of adaptation in organizations. Authors found incompatibility of these acts with the requirements of current legislation. An exemplary program for the development of communication and conflict prevention skills within the framework of the developed model program for the adaptation of newly hired employees to pharmacies was developed and described.

Keywords: adaptation, adaptation program, conflict competence, conflict, pharmacists

УДК 615.015.2

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: МЕЖЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Г.Н. Ковальская, доктор фарм. наук, профессор ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО), г. Иркутск

Е.Н. Михалевич, канд. фарм. наук, ассистент ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО), г. Иркутск

Использование лекарственных средств в комбинированной терапии может иметь как положительные, так и отрицательные последствия – повышение риска развития нежелательных побочных реакций и межлекарственного взаимодействия. Вопросы взаимодействия лекарственных препаратов по-прежнему остаются актуальными по целому ряду причин, что связано в первую очередь с увеличением числа зарегистрированных лекарственных препаратов (в РФ – более 19 тысяч).

Не вызывает сомнений, что знания медицинских и фармацевтических работников о правилах приема ЛС, возможном межлекарственном взаимодействии при совместном приеме, взаимозаменяемости, нежелательных побочных реакциях являются важной составляющей системы рационального использования ЛС.

Ввиду актуальности обозначенных вопросов авторами было проведено изучение информационной обеспеченности фармацевтических работников Иркутской области по межлекарственному взаимодействию, а также проведен анализ возможностей поисковой работы в системе Госреестра лекарственных средств.

Ключевые слова: лекарственное средство, межлекарственное взаимодействие, Госреестр лекарственных средств

В последние годы одним из актуальных вопросов в практическом здравоохранении является развитие системы рационального использования лекарственных препаратов (ЛП). Регламентирующим документом МЗ РФ определена Стратегия лекарственного обеспечения населения до 2025 года, которая выделяет приоритетные социально-экономические задачи в сфере лекарственного обеспечения населения на долгосрочную перспективу.

Согласно данной стратегии, система рационального использования ЛП, основанная на принципах доказательной медицины, должна соответствовать потребностям практического здравоохранения, современным достижениям фундаментальной и прикладной науки, а также возможностям фармацевтической промышленности. Основная задача, требующая скорейшего решения, – это обеспечение рационального использования ЛП для медицинского применения.

Основу современной рациональной фармакотерапии составляют следующие критерии: адекватность ЛП преобладающей патологии и ведущему патогенетическому фактору; адекватность дозы, режима приема, лекарственной формы путем введения ЛП; возможность использования ЛП в комбинированной терапии; возможность предупреждения побочных эффектов ЛП; доказанная эффективность и безопасность ЛП; достаточный опыт

применения ЛП; благоприятное соотношение стоимость/эффективность ЛП (экономичность).

Во многих случаях пациенты нуждаются в проведении комбинированной фармакотерапии, например, при одновременном лечении основного и сопутствующих заболеваний. В подобной ситуации врачу приходится решать вопрос о целесообразности и допустимости данной конкретной комбинации с учетом свойств отдельных компонентов, возможного взаимодействия между ними, а также эффективности и безопасности конечных продуктов этого взаимодействия.

Знания о взаимодействии лекарственных средств (ЛС) и организация системы информационной обеспеченности относительно ЛС являются важными факторами, влияющими на компетентность и информированность медицинских и фармацевтических работников по вопросам рационального использования ЛС. Проблема рационального использования ЛС включает несколько направлений, в том числе и возможность предупреждения нежелательных побочных реакций.

В связи с актуализацией вопросов межлекарственного взаимодействия для фармацевтических кадров действующая нормативная документация одним из ключевых требований к персоналу аптек обозначает «совершенствование знаний о лекарственных препаратах» (Приказ Минздрава России от 31.08.2016 №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения»). Согласно п. 16 Приказа №403н «Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность», при отпуске ЛП фармацевтический работник

должен информировать лицо, приобретающее (получающее) ЛП, о режиме и дозах его приема, правилах хранения в домашних условиях, о взаимодействии с другими ЛП.

Данное требование указано также в п. 8 раздела III Приказа Минздрава России от 31 августа 2016 г. №647н, согласно которому руководитель субъекта розничной торговли организует фармацевтическое консультирование покупателей (информация о способах применения, терапевтическом действии, противопоказаниях, взаимодействии ЛП при одновременном приеме и т. д.).

В то же время по ряду причин фармацевтические работники в РФ зачастую не владеют объективной профессиональной информацией о взаимодействии ЛС, и одна из наиболее значимых причин такого положения – увеличение числа обращаемых лекарственных препаратов (ЛП).

Информационное обеспечение фармацевтических специалистов относительно предупреждения межлекарственного взаимодействия должно включать решение следующих вопросов (при проведении комбинированной фармакотерапии, в том числе инъекционной):

- анализ комбинаций ЛС на предмет возможного фармакологического взаимодействия;
- анализ комбинаций ЛС на предмет возможного фармацевтического взаимодействия, правильный подбор растворителя (при проведении комбинированной инъекционной терапии).

Одним из эффективных способов оценки назначаемого сочетания ЛП является использование различных информационных ресурсов. Опыт зарубежных стран показывает необходимость повышения уровня знаний практикующих специалистов в области межлекарственного взаимодействия. За рубежом эта проблема активно решается путем внедрения и использования в повседневной практике специалистов как медицинского, так

и фармацевтического профиля руководств, электронных баз данных, а также информационно-аналитических систем, позволяющих в комплексе обеспечить безопасную комбинированную фармакотерапию.

Ввиду актуальности обозначенных вопросов авторами была изучена информационная обеспеченность фармацевтических работников Иркутской области относительно межлекарственного взаимодействия, а также проведен анализ возможностей поисковой работы в системе Госреестра лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования нами был выбран метод анкетирования, разработана анкета из 18 вопросов, включающая в себя несколько разделов. В исследовании приняли участие 98 фармацевтических работников аптечных организаций Иркутской области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В России среди официальных информационных источников о ЛС первую позицию занимает онлайн-ресурс «Государственный реестр лекарственных средств (Госреестр)» как независимый, точный, структурированный, объективный и проверенный источник информации. Госреестр – это издание Минздрава РФ, включающее перечень отечественных и зарубежных ЛС (лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций), разрешенных к медицинскому применению в нашей стране. Каждому зарегистрированному в России ЛП соответствует страница в системе ГРЛС.

ГРЛС содержит перечень ЛП, прошедших государственную регистрацию, при этом на все ЛП представлены регистрационные

удостоверения из 12 разделов, позволяющие получить следующую информацию:

1. Номер регистрационного удостоверения, дата регистрации, дата переоформления, срок введения в гражданский оборот.
2. Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения с указанием страны.
3. Торговое наименование ЛП.
4. Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование.
5. Форма выпуска с указанием лекарственной формы, дозировки, срока годности, условий хранения.
6. Сведения о стадиях производства, адрес производителя, наименование производителя, страна.
7. Инструкция по применению ЛП – через активную клавишу «Показать инструкцию».
8. Нормативные документы с указанием номера нормативного документа, года, номера изменения.
9. Фармакотерапевтическая группа.
10. Анатомо-терапевтическая химическая классификация с указанием кода ЛП.
11. Фармацевтическая субстанция с указанием международного непатентованного, или группировочного, или химического наименования, производителя, адреса производителя.
12. Особые отметки.

Кафедрой фармации ИГМАПО с целью изучения уровня информационного обеспечения провизоров и фармацевтов по вопросам поиска объективной и оперативной информации о ЛП было проведено анонимное анкетирование сотрудников аптек Иркутской области. В анкетировании приняли участие 98 специалистов с высшим и средним фармацевтическим образованием.

Анкета содержала следующие разделы:

- профессиональные характеристики (специальность, стаж);

- знание вопросов назначения и совместимости комбинаций ЛС, владение терминологией («оригинальный лекарственный препарат», «референтный лекарственный препарат», «воспроизведенный лекарственный препарат»);
- предпочтения специалистов относительно использования различных информационных каналов о ЛС;
- информированность о ГРЛС, оценка респондентами своего уровня поисковой работы в данном ресурсе.

Профессиональные характеристики специалистов представлены на рис. 1.

Доля специалистов с высшим образованием составила 87%; 97% анкетированных осуществляют отпуск ЛС пациентам; 89% имеют профессиональный стаж более 5 лет.

Большинство респондентов (95%) отметили важность знаний по вопросам межлекарственного взаимодействия в процессе назначения, отпуска и приема ЛС.

Для решения вопросов, касающихся анализа комбинаций ЛС на совместимость компонентов, специалисты используют следующие источники информации:

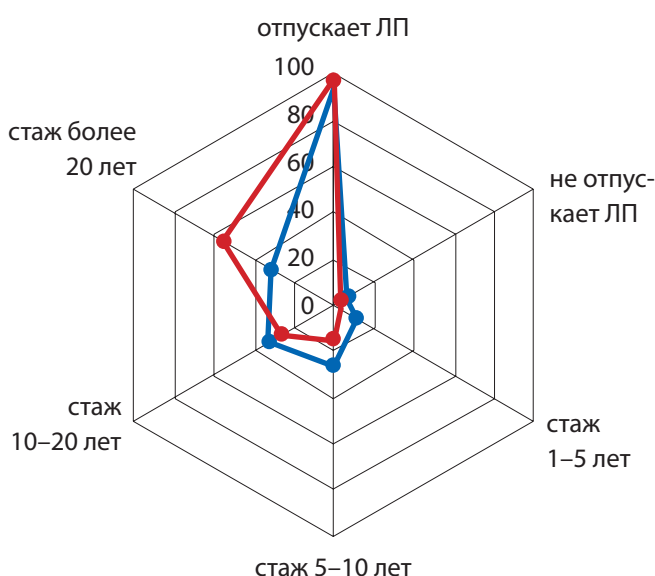


РИС. 1. Профессиональные характеристики анкетированных фармацевтических специалистов

- инструкция по медицинскому применению ЛС для потребителя (от производителя) – 75%;
- справочная литература – 15%;
- источники в сети Интернет – 8%;
- Государственный реестр ЛС – 2% (рис. 2).

Первые три пункта нельзя отнести к строго официальным источникам информации. Первый источник отличается тем, что производитель может исключить из инструкции часть сведений по своему усмотрению, объективная информация содержится только в инструкции, предназначенной для специалистов. Второй и третий источники относятся к общим источникам информации и не отвечают современным требованиям объективности и независимости, поэтому не могут быть задействованы специалистами для рационального использования ЛС.

Несмотря на то что 93,1% респондентов регулярно используют в своей работе справочную информацию о взаимодействии ЛС, всего 24,1% сотрудников аптек знакомы с онлайн-ресурсом ГРЛС. Свыше 60% респондентов оценивают свой уровень знаний по работе в системе Госреестра ЛС как низкий, более



РИС. 2. Источники информации о ЛС, используемые фармацевтическими специалистами Иркутской области

80% опрошенных испытывают потребность в обновлении/систематизации знаний по работе с системой ГРЛС.

На вопрос «Как вы оцениваете свой уровень знаний по работе в системе Госреестра лекарственных средств?» респонденты ответили следующим образом:

- высокий – 0%;
- достаточный – 3%;
- недостаточный – 18%;
- низкий – 66%;
- затрудняюсь ответить – 13%.

Исследование показало, что подавляющее большинство опрошенных имеют потребность в систематизации знаний по работе с системой Госреестра ЛС. Статистическая обработка показала отсутствие различий между провизорами и фармацевтами, а также между специалистами, отличающимися по признаку «осуществляет отпуск ЛС пациентам» ($p > 0,05$). Различия отсутствуют и среди специалистов, имеющих различный профессиональный стаж. Таким образом,

изучение мнений фармацевтических специалистов убедительно доказывает необходимость совершенствования навыков работы в Госреестре, в том числе поисковой работы по вопросам межлекарственного взаимодействия.

Нами разработан алгоритм поисковой работы в системе Госреестра.

1. Войти на сайт Госреестра – <https://grls.rosminzdrav.ru>

2. В разделе «Государственный реестр лекарственных средств» в строку поиска ввести МНН ЛП. В виде таблицы отображаются все зарегистрированные ЛП, содержащие ЛС под данным МНН. Если известен производитель, а также торговое наименование, поиск можно сузить, введя известную информацию в соответствующие строки.

3. Выбрав в таблице строку с искомым ЛП, пользователь переходит на страницу регистрационного удостоверения.

4. В разделе 7 отображается сканированный вариант инструкции по медицинскому

Сведения о стадиях производства		№ п/п	Стадия производства	Производитель	Адрес производителя	Страна
6	1	1	Производитель (Все стадии, включая выпускающий контроль качества)	ЮСБ Фарма С.А	Chemin du Foriest 1420 Braine-l'Alleud, Belgium	Бельгия

№ п/п	Номер ИД	Год	№ изм	Наименование
8	1	2011		Атаракс®

Код АТХ	АТХ	
10	N05BB01	Гидроксизин

Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование	Торг. наим.	Производитель	Адрес	Срок годности	Условия хранения	Фармакоп. статья / Номер ИД	Входит в перечень нарк. средств, псих. веществ и их прекурсоров
11	Гидроксизин	Индастриас Кимикас Фалкон Де Мехико Са Де СБ	Км 4,5 Carretera Federal, Cuernavaca-Cuautila, Jiutepec, Morelos, 62578, Mexico				Нет

Особые отметки	Да	Нет	Да					
12	Наличие лекарственного препарата в перечне ЖНВЛП	<input type="checkbox"/>	Наличие в лекарственном препарате наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года и Конвенцией о психотропных веществах 1971 года	<input type="checkbox"/>	Референтный	<input type="checkbox"/>	Соответствующие взаимозаменяемые лекарственные препараты с эквивалентной лекарственной формой и дозировкой	<input type="checkbox"/>

РИС. 3. Пример поисковой работы в системе Госреестра ЛС

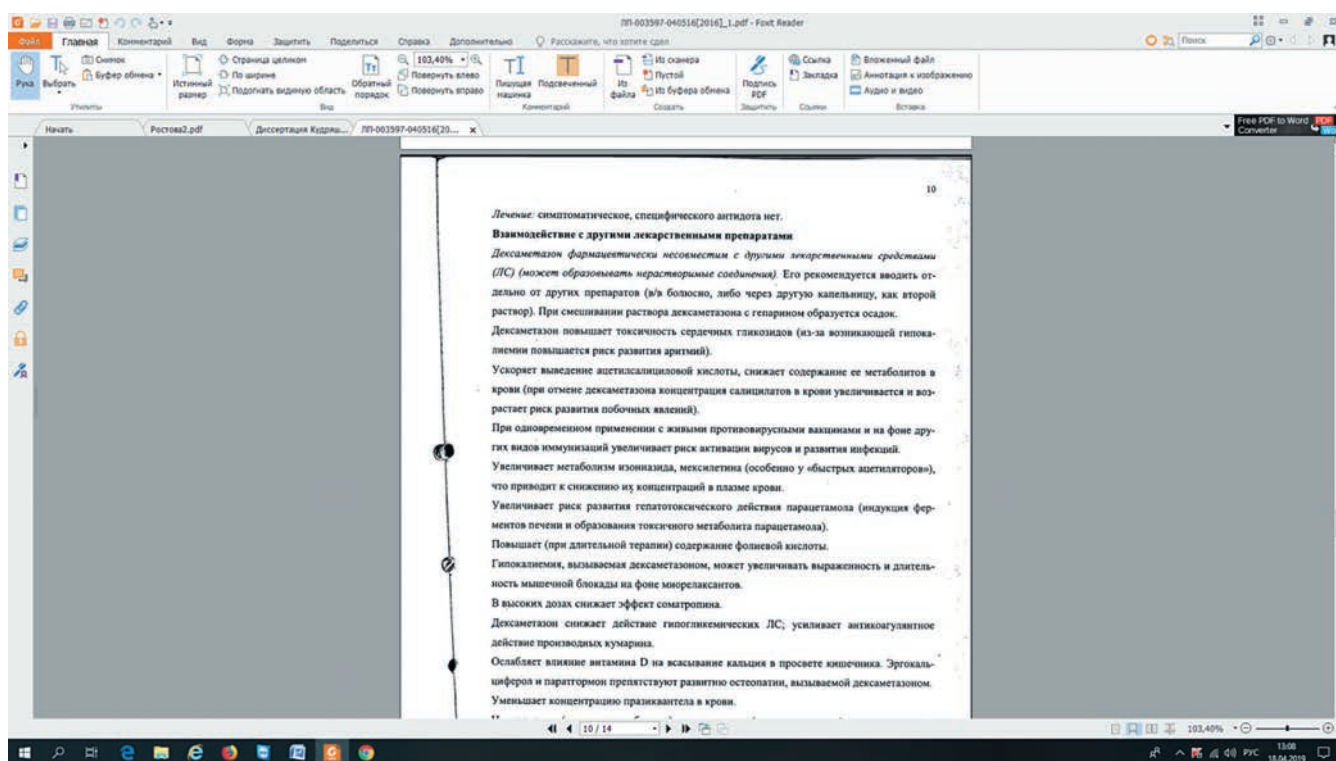


РИС. 4. Пример поисковой работы в системе Госреестра

применению, в котором представлена полная информация о возможном межлекарственном взаимодействии.

В качестве примера рассмотрим поиск информации о возможном фармацевтическом взаимодействии ЛС для парентерального применения дексаметазона. Вводим в строку поиска наименование, программа выдает результат в виде таблицы. Сортировку осуществляем нажатием фильтра «Форма выпуска», обозначаем выборку – «Все ЛП». Далее выбираем ЛП нужного производителя, например ОАО «Биохимик». Открывается страница регистрационного удостоверения.

Нажимаем на пиктограмму «Показать инструкции», открывается отсканированная инструкция по медицинскому применению. В разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» получаем информацию о том, что «возможна фармацевтическая несовместимость дексаметазона с другими внутривенно вводимыми препаратами – его рекомендуется вводить отдельно от других препаратов».

ВЫВОДЫ

Данные, полученные в результате анонимного анкетирования фармацевтических работников Иркутской области, позволяют сделать вывод о необходимости совершенствования знаний в области получения объективной и независимой информации о ЛП, в том числе по вопросам межлекарственного взаимодействия. Работа с ГРЛС позволит практикующим специалистам улучшить качество подбора, проведения и коррекции фармакотерапии и будет способствовать развитию системы рационального использования ЛС в Российской Федерации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ростова Н.Б. Информация о лекарственных средствах. Национальное регулирование и международные подходы / Н.Б. Ростова, А.И. Кудряшова // *Российский медицинский журнал.* – 2015. – Т. 21. – №5. – С. 47–52.

2. Ростова Н.Б. Оптимизация лекарственного обеспечения населения: проблемы и пути решения информационной обеспеченности медицинских специалистов / Н.Б. Ростова, М.Н. Лазарева, А.И. Кудряшова // Медицинский альманах. – 2015. – №3 (38). – С. 205–209.
3. Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации: Приказ Минздрава РФ от 13 февраля 2013 г. №66. – М.; 2013.
4. Всемирная организация здравоохранения. Содействие рациональному использованию лекарственных средств: ключевые моменты. Перспективы политики ВОЗ в области лекарственных препаратов. – Женева; 2002.
5. Promoting rational use of medicines. – <http://www.who.int/medicines/publications/policy-perspectives/ppm05en.pdf>.
6. WHA 60.16 – Progress in the Rational Use of Medicines. WHA Resolution; Sixtieth World Health Assembly, 2007. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21451ru/s21451ru.pdf>.
7. WHA67.22 – Access to Essential Medicines. WHA Resolution; Sixty-seventh World Health Assembly, 2014. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21453ru/s21453ru.pdf>
8. Об обращении ЛС: Федеральный закон РФ от 12.04.2010 №61-ФЗ. М.; 2010.
9. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».
10. Распоряжение Правительства РФ от 12.01.2018 №9-р «Развитие конкуренции в здравоохранении».

THE STATE DRUG REGISTER: REFERENCE DRUG INTERACTION

G.N. Kovalskaya, E.N. Mikhalevich

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk

The use of drugs in combination therapy can have both positive and negative effects – an increase in the risk of undesirable side reactions and inter-drug interactions. Issues of drug interaction still remain relevant for a variety of reasons, which is associated primarily with the increase in the number of registered drugs (in the Russian Federation – more than 19 thousands).

There is no doubt that the knowledge of medical and pharmaceutical specialists on the rules of drug intake, possible interdisciplinary interactions during joint administration, interchangeability, undesirable adverse reactions are an important component of the rational use of drugs.

In view of the relevance of the issues identified, the authors conducted a study of the information supply of pharmaceutical workers in the Irkutsk region on inter-drug interaction issues, and also analyzed the possibilities of search work in the State drug register system.

Keywords: drug, drug interactions, State drug register system

УДК 615.15:613.221

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ УСЛУГИ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОДУКТОВ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Т.Л. Малеева, ст. преподаватель кафедры организации, экономики и истории фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь, tl.maleeva@gmail.com

С.В. Шильникова, канд. фарм. наук, ст. преподаватель кафедры организации, экономики и истории фармации «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь, svshil@mail.ru

В статье представлены результаты анализа существующего состояния системы оказания фармацевтических услуг при реализации продуктов детского питания (на примере аптечных организаций г. Перми). Выявлены проблемы при обращении продуктов детского питания в аптечных организациях и оказании информационно-консультационных услуг при реализации данной продукции. Для решения данных проблем предложены пути совершенствования фармацевтических услуг при реализации продуктов детского питания.

Ключевые слова: фармацевтические услуги, продукты детского питания, фармацевтическое консультирование

В последние годы в сфере охраны здоровья населения в соответствии с идеологией Всемирной организации здравоохранения и государственной политикой Российской Федерации особое внимание уделяется вопросам здорового питания детей раннего возраста.

Питание детей раннего возраста является одним из важнейших факторов их нормального физического и умственного развития, оказывает существенное влияние на возможность противостоять воздействию неблагоприятных

факторов окружающей среды, способствует профилактике заболеваний, увеличению продолжительности и повышению качества жизни населения [1,2,3].

Согласно федеральному закону от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», продукты детского питания включены в регламентированный перечень товаров, которые имеют право приобретать и продавать аптечные организации и индивидуальные предприниматели, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность [4].

Фармацевтические услуги при реализации продуктов детского питания объединяют в себе процессы, обеспечивающие сохранение качества и безопасности товаров аптечного ассортимента (формирование ассортимента, проведение приемочного контроля, организация хранения) и предоставление услуг по фармацевтическому консультированию. В Правилах надлежащей аптечной практики указана необходимость установления требований к осуществлению фармацевтических услуг [5]. Следует отметить, что в действующих нормативных правовых актах РФ не в полной мере отражены особенности обращения продуктов детского питания в аптечных организациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе исследования использованы методы логического, ситуационного, системного и структурного анализа, контент-анализа, сравнения и группировки, анкетирования.

Объекты исследования: нормативные правовые акты РФ в сфере обращения продуктов детского питания, практические рекомендации специалистов здравоохранения по вопросам питания детей раннего возраста, прайс-листы четырех организаций оптовой торговли г. Перми, данные автоматизированного учета товаров 216 аптечных организаций г. Перми, 216 анкет руководителей (заместителей руководителей) аптечных организаций г. Перми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа информации прайс-листов четырех организаций оптовой торговли, поставляющих продукты детского питания в исследуемые аптечные организации г. Перми, выявлено, что ассортимент данной продукции представлен: 119 наименованиями заменителей женского молока, 593 наименованиями пищевой продукции прикорма и 4 наименованиями специализированных продуктов лечебного питания.

Структурный анализ ассортимента продуктов детского питания в организациях оптовой торговли показал, что ассортимент заменителей женского молока представлен: смесями для здоровых детей (48,7%), смесями на основе гидролизированных белков (18,5%), смесями на основе белков козьего молока (8,5%), смесями, используемыми при запорах и коликах (6,8%), низколактозными или безлактозными смесями (5,0%), антирефлюксными смесями (5,0%), смесями для недоношенных и/или маловесных детей

(5,0%), смесями на основе изолята соевого белка (2,5%).

Установлено, что среди 593 наименований наибольшая доля пришлась на зерновой прикорм – 34,1%, соковая продукция, включающая фруктовые, овощные и фруктово-овощные соки, составила 31,7%, фруктовые и/или овощные пюре – 18,9% и прикорм на мясной и рыбной основе – 15,3%.

Ассортимент специализированных продуктов лечебного питания представлен только четырьмя наименованиями, среди которых три смеси предназначены для детей с недостаточным питанием («Малоежка» со вкусом шоколада и со вкусом ванили от «Педиашур»; «Нутризон Эдванст» от «Нутридринк») и одна смесь, применяемая при нарушениях пищеварения различной этиологии («Альфаре»).

На основании сравнительного анализа ассортимента продуктов детского питания в аптечных организациях установлено, что доля заменителей женского молока составила 91,4%, доля пищевой продукции прикорма – 73,5%, доля специализированных продуктов лечебного питания – 100% от ассортимента организаций оптовой торговли.

Однако анализ ассортимента каждой аптечной организации показал, что все изучаемые группы продуктов детского питания присутствовали только в 40 аптеках (18,5%), которые условно нами были отнесены к категории I, остальные 176 аптечных организаций – к категории II.

Результаты анализа фактического наличия продуктов детского питания в аптечных организациях категории II приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в 34 аптечных организациях (15,7%) из продуктов детского питания имелись только фруктовые соки. В 37 аптечных организациях (17,1%) отсутствовали смеси для здоровых детей, недоношенных и/или маловесных детей, низколактозные и безлактозные смеси, антирефлюксные смеси, смеси, используемые у детей с пищеварительным

АНАЛИЗ ФАКТИЧЕСКОГО НАЛИЧИЯ ПРОДУКТОВ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ КАТЕГОРИИ II

Продукты детского питания	Аптечные организации категории II, ед.							
Заменители женского молока	15	15	28	7	24	16	37	34
Смеси для здоровых детей	+	+	+	+	+	+	+	-
Смеси для недоношенных и/или маловесных детей	-	+	-	-	-	+	-	-
Смеси для детей с особыми пищевыми потребностями:								
- низколактозные / безлактозные смеси	+	-	-	+	-	-	-	-
- антирефлюксные смеси	+	+	+	+	+	-	-	-
- смеси на основе гидролизovaných белков	+	+	+	+	+	+	+	-
- смеси для детей с пищеварительным дискомфортом	+	+	+	+	-	-	-	-
- смеси на основе белков козьего молока	-	-	-	-	-	+	-	-
- смеси на основе изолята соевого белка	+	-	+	-	-	-	-	-
Пищевая продукция прикорма								
Соковая продукция из фруктов и/или овощей:								
- фруктовые соки	+	+	+	+	+	+	+	+
- овощные соки	+	+	+	+	-	+	-	-
- фруктово-овощные соки	+	+	+	+	+	+	-	-
Пюре фруктовые и/или овощные:								
- фруктовые	+	+	+	+	+	+	+	-
- овощные	+	+	+	+	+	+	+	-
Зерновой прикорм:								
- молочные каши	+	+	+	+	+	+	+	-
- безмолочные каши	+	+	+	+	+	+	-	-
Прикорм на мясной и рыбной основе:								
- мясосодержащие консервы	+	+	+	+	-	+	+	-
- мясорастительное пюре	+	+	+	+	+	+	+	-
- рыбные консервы	+	+	-	-	+	-	-	-
Специализированные продукты лечебного питания	-	+	-	+	+	-	-	-

дискомфортом, смеси на основе белков козьего молока, смеси на основе изолята соевого белка, соки овощные и фруктово-овощные, безмолочные каши, рыбные консервы и специализированные продукты лечебного питания.

При анализе существующего состояния обращения продуктов детского питания в аптечных организациях были установлены нарушения при проведении приемочного контроля, в том числе: проверка сопроводительных документов на наличие информации, подтверждающей качество товара, проводилась в 50% аптечных организаций; проверка соответствия маркировки продуктов детского питания действующим нормативным правовым актам – в 20,8% аптек.

Изучение организации хранения продуктов детского питания показало, что в 87,5% аптек категории I хранение продуктов детского питания осуществлялось в отдельных шкафах, что улучшало контроль за надлежащими условиями хранения продуктов детского питания. Доля аптечных организаций категории II, в которых продукты детского питания хранились в отдельных шкафах и стеллажах, составила только 38,1%. В ходе ситуационного анализа выявлено, что карантинное хранение непригодных для применения продуктов детского питания совместно с лекарственными препаратами и другими товарами аптечного ассортимента осуществлялось в 94,8% аптечных организаций категории II и в 20% аптек категории I. Во всех аптечных организациях не проводился учет выявленных фальсифицированных и некачественных продуктов детского питания. Контроль сроков годности продуктов детского питания проводился в 77,3% аптечных организаций один раз в полгода, в остальных аптеках – один раз в месяц.

Результаты анализа локальных актов, регламентирующих обращение товаров аптечного ассортимента на каждом этапе, показали

отсутствие во всех аптечных организациях прописанного порядка действий специалистов в отношении особенностей обращения продуктов детского питания, в том числе алгоритма фармацевтического консультирования по выбору и применению исследуемой продукции.

В связи с тем, что неправильно подобранные продукты детского питания для питания детей раннего возраста могут обуславливать некоторые социально-значимые заболевания не только в детском, но и во взрослом возрасте (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия и др.), возникает необходимость оптимизации информационно-консультационных услуг при выборе и отпуске продуктов детского питания. Ранее проведенное анкетирование фармацевтических работников выявило у 74,6% специалистов потребность в дополнительной информации по вопросам применения продуктов детского питания, правилам их хранения в домашних условиях и проч. [6].

Таким образом, в целях повышения качества фармацевтических услуг при реализации продуктов детского питания на основании проведенных исследований нами были разработаны и предложены подходы, направленные на оптимизацию обращения данной продукции и оказания информационно-консультационных услуг.

В целях обеспечения детей раннего возраста необходимым для их роста и развития питанием для оптимизации формирования ассортимента продуктов детского питания в аптечных организациях были разработаны и предложены рекомендуемый базовый и дополнительный ассортимент данной продукции, сформированный на основании результатов проведения экспертной оценки.

Для предотвращения реализации фальсифицированных и некачественных продуктов детского питания нами было предложено организационно-методическое решение,

включившее: разработку предложений по оптимизации приемочного контроля продуктов детского питания в аптечных организациях; разработку предложений по организации хранения продуктов детского питания в аптечных организациях.

На основании практических рекомендаций специалистов здравоохранения по вопросам оптимального питания детей раннего возраста нами были разработаны пошаговые алгоритмы фармацевтического консультирования по выбору и применению продуктов детского питания. В основу алгоритмов было положено: выяснение состояний здоровья ребенка, требующих обращения к врачу; преимущество грудного вскармливания детей (при выборе заменителей женского молока); особенности применения продуктов детского питания в зависимости от возраста и наличия особых диетических потребностей ребенка; предоставление рекомендаций по применению продуктов детского питания. Для соблюдения рекомендуемых сроков введения тех или иных продуктов прикорма в рацион детей раннего возраста нами была сформирована схема выбора пищевых продуктов прикорма.

Для информационного и методического обеспечения фармацевтических работников в процессе непрерывного профессионального развития нами разработаны информационные и учебно-методические материалы, которые внедрены в деятельность аптечных и медицинских организаций, расположенных в различных субъектах Российской Федерации.

ВЫВОДЫ

Предложенные пути совершенствования фармацевтических услуг при реализации продуктов детского питания способствуют обеспечению населения продуктами детского питания надлежащего качества, а также

оптимизации их выбора и применения с позиций рационального питания детей раннего возраста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Детское питание: руководство для врачей /* Ред.: В.А. Тутельян, И.Я. Конь. – Москва: МИА, 2006. – 744 с.
2. *Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [Электронный ресурс] /* А.А. Баранов и др. – Москва: НЦЗД, 2011. – 69 с. – Режим доступа: <http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/nacprog.pdf>.
3. *Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации /* Союз педиатров России и др. – Москва: ПедиатрЪ, 2015. – 36 с. – Режим доступа: <https://depzdrav.gov35.ru/docs/bank/2015/Документы/медицинская%20помощь%20и%20профилактика/Национальная%20программа%20оптимизации%20питания.pdf>
4. *Об обращении лекарственных средств: федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ //* Консультант плюс. – Режим доступа: <http://www.pravo.gov.ru>.
5. *Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения: приказ Минздрава России от 31.08.2016 №647н (зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2017 №45113) //* Консультант плюс. – Режим доступа: <http://www.pravo.gov.ru>.
6. *Малеева Т.Л. Анализ необходимости обучения фармацевтических работников оказанию информационно-консультационных услуг при реализации диетического и лечебного питания /* Т.Л. Малеева, М.Н. Гурьянова // *Вестник РГМУ.* – Москва, 2015. – С. 853.

PHARMACEUTICAL SERVICES IN THE IMPLEMENTATION OF BABY FOOD: PROBLEMS AND SOLUTIONS

T.L. Maleeva, S.V. Shilnikova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

The article presents the results of the analysis of the provision of pharmaceutical services in the sale of baby food (for example, pharmacies in Perm). Identified problems in the handling of baby food in pharmacy organizations and the provision of information and consulting services in the implementation of these products. To solve these problems, ways of improving pharmaceutical services in the sale of baby food have been proposed.

Keywords: pharmaceutical services, baby food, pharmaceutical consulting

УДК 615.12

АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: НЕОБХОДИМОСТЬ ГАРМОНИЗАЦИИ ТРЕБОВАНИЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ XIV ИЗДАНИЯ И НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫХ АКТОВ МИНЗДРАВА РОССИИ

С.Н. Егорова, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань

С.С. Камаева, доктор фарм. наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань

Г.Ю. Меркурьева, канд. фарм. наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань

Н.В. Воробьева, канд. фарм. наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, natvor2@inbox.ru

Методом логического и сравнительного анализа проведено исследование нормативной документации по изготовлению лекарственных препаратов. Разработаны предложения по гармонизации требований Государственной фармакопеи XIV издания, Правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения и других нормативно-правовых актов, касающихся аптечного изготовления лекарственных препаратов.

Ключевые слова: аптечное изготовление лекарственных препаратов, Государственная фармакопея XIV издания

Развитие персонализированной медицины делает актуальным аптечное изготовление лекарственных препаратов (ЛП) в связи с необходимостью обеспечения индивидуального дозирования лекарственных веществ и получения лекарственных форм (ЛФ) без консервантов и других неиндифферентных добавок. Кроме того, для лекарственного обеспечения медицинских организаций необходимы ЛФ аптечного изготовления,

не имеющие промышленных аналогов: растворы для новорожденных в индивидуальной расфасовке, стерильные ирригационные растворы, растворы для лекарственного электрофореза, ЛП, содержащие коллоидное серебро, и др. [1].

Качество ЛФ аптечного изготовления базируется на требованиях Государственной фармакопеи XIV издания [2] и нормативно-правовых актов Минздрава России. Согласно ГФ XIV, «изготовление ЛП в различных ЛФ должно осуществляться аптечными организациями <...> в соответствии с «Правилами изготовления и отпуска ЛП для медицинского применения...», которые утверждены Приказом Минздрава России №751н от 26 октября 2015 г. [3]. Кроме того, являются также действующими приказы Минздрава России №309 от 21 октября 1997 г. «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» [4], №308 от 21.10.1997 «Об утверждении Инструкции по изготовлению в аптеках жидких ЛФ» [5], от 16.07.1997 №214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)» [6].

Целью настоящего исследования являлась разработка предложений по гармонизации требований Государственной фармакопеи XIV издания, Правил изготовления и отпуска ЛП для медицинского применения [3] и других нормативно-правовых актов, касающихся аптечного изготовления ЛП.

1. Обязательным требованием при выписывании рецептов на ЛП является указание дозировки [7]. Профессиональный стандарт «Провизор» [8] регламентирует трудовое действие провизора при оказании фармацевтической помощи: «Фармацевтическая экспертиза рецептов, требований, проверка оформления прописи, способа применения и безопасности ЛП в отношении ЛФ, дозировки, взаимодействия с другими препаратами, указанными в рецепте». Контроль при отпуске ЛП аптечного изготовления [3] предусматривает проверку соответствия доз возрасту пациента. В то же время в ГФ XIV, Правилах изготовления и отпуска ЛП [3] и других нормативно-правовых актах отсутствуют официально утвержденные справочные таблицы для проверки доз и совместимости лекарственных средств (ЛС). Учитывая расширяющийся ассортимент фармацевтических субстанций в производственной аптеке, особенно использование современных эффективных ЛС для индивидуального дозирования детям, необходимо официальное утверждение и издание материалов по проверке доз (с учетом возраста больного) и совместимости ЛС.

2. Для обеспечения качества при аптечном изготовлении ЛП, требующих проверки доз, необходимо указание высшей разовой и высшей суточной дозы ЛС на аптечном штангласе. Однако Правилами изготовления и отпуска ЛП [3] не предусмотрены указание доз ЛС, а также цветовые различия надписей названий фармацевтических субстанций, требующих и не требующих проверки доз (в связи с отменой списков А и Б), и это является фактором риска при индивидуальном изготовлении ЛП. Считаем необходимым указание красным цветом

высшей разовой и высшей суточной дозы ЛС на аптечном штангласе.

3. ГФ XIV классифицирует ЛФ по способу / пути введения и применения: для приема внутрь, для наружного, для местного, для парентерального, для ингаляционного применения (т. 2, стр. 1817) [2]. В то же время Правилами изготовления и отпуска ЛП [3] предусмотрены этикетки с надписями: «Внутреннее», «Наружное», «Для инъекций», «Для инфузий», а также этикетки на глазные ЛП с надписями «Глазные капли», «Глазная мазь», «Растворы для орошения». Необходимо регламентировать для оформления ЛП аптечного изготовления также этикетки «Для местного применения», в том числе этикетки «Ректальное», «Вагинальное», «Мазь в нос», «Капли в нос», «Ирригационный раствор».

4. Актуальной проблемой аптечного изготовления является использование вспомогательных веществ (ВВ). Согласно ГФ XIV, т. 2, стр. 1816, «ВВ – это вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления ЛП для придания им необходимых физико-химических свойств». Стр. 1823: «ВВ, вводимые в состав ЛП для обеспечения соответствующих свойств ЛФ, должны быть разрешены для медицинского применения» [2].

В Правилах изготовления и отпуска ЛП [3] при описании технологии аптечного изготовления и составов ЛФ указываются различные группы ВВ: растворители, мазевые и суппозиторные основы, консерванты, антиоксиданты, активаторы всасывания и др. Например, в Приложении 12 «Стабилизаторы гетерогенных систем» представлены в т. ч. моноглицериды дистиллированные (используются в косметической промышленности), пищевые продукты – пектин и сухое молоко [3].

В Приложении № 1 к Письму Росздравнадзора от 13.07.2005 01И-34305 «О контроле качества ВВ» [9] приведен «Список основных ВВ, используемых при производстве ЛП», однако для аптечного изготовления утвержденные

перечни ВВ отсутствуют. Для развития аптечного изготовления как основы лекарственного обеспечения персонализированной медицины необходима разработка нормативного документа, содержащего указания о порядке разрешения ВВ для медицинского применения и их перечень для использования в аптечном изготовлении ЛФ.

5. В Правилах изготовления и отпуска ЛП [3] вызывает вопросы изготовление микстур в случае использования ароматной воды в качестве растворителя. Согласно Правилам, «при указании в рецепте или требовании общего объема жидкой ЛФ объем ароматной воды определяется путем вычитания из общего объема ЛФ объемов всех жидких ингредиентов, а также учитывается изменение в объеме при растворении порошкообразных ЛС, если изменение объема больше допустимых норм» [3]. Однако остается неясным, следует ли в прописи рецепта при указании объема ароматной воды уменьшать его на прирост объема при растворении порошкообразных ЛС. Инструкция по изготовлению в аптеках жидких ЛФ [5] конкретизирует данный аспект изготовления микстур: «В случае точного указания объема воды ароматной в прописи рецепта изменение объема при растворении твердых лекарственных веществ учитывают при контроле качества изготовленной ЛФ. При расчете общего объема используют значения коэффициентов увеличения объема лекарственных веществ». На наш взгляд, Правила изготовления и отпуска ЛП [3] целесообразно дополнить данным положением.

6. Требуется гармонизация правила изготовления растворов стандартных фармакопейных жидкостей. Пункт 42 Правил изготовления и отпуска ЛП [3] гласит, что «при разведении фармакопейных растворов, выписанных под химическим наименованием (например, раствор формальдегида), расчет исходного ЛС проводится с учетом фактического содержания вещества в растворе. При выписывании фармакопейного раствора под условным названием (например,

раствор формалина) концентрация исходного препарата принимается за единицу (100%)». Приказ МЗ РФ №308 от 1997 г. «Об утверждении инструкции по изготовлению в аптеках жидких ЛФ» [5] конкретизирует изготовление каждого раствора на примере рецептов. К примеру, изготовление растворов кислоты хлористоводородной, согласно п. 2.5.1, производится так: «Растворы кислоты хлористоводородной любой концентрации изготавливают из кислоты хлористоводородной разведенной (8,2–8,4%), принимая ее за единицу (100%). Кислота хлористоводородная разведенная используется также для получения 10% (1:10) раствора в качестве внутриаптечной заготовки (концентрация кислоты при этом будет 0,82–0,84%)». В разделе 2.5 данного Приказа «Разведение стандартных фармакопейных жидкостей» приводятся химические названия стандартных фармакопейных жидкостей с указанием концентрации: кислота хлористоводородная, концентрация 24,8–25,2% и кислота хлористоводородная разведенная, 8,2–8,4%, что полностью соответствовало требованиям ГФ X, регламентировавшей дозы кислоты хлористоводородной: высшая разовая доза – 2,0, высшая суточная доза – 6,0. Однако ГФ XIV [2] приводит две статьи на кислоту хлористоводородную: ФС. 2.2.0034.18 (взамен ГФ X, ст. 17) – хлористоводородная кислота концентрированная *Acidum hydrochloricum concentratum*, которая представляет собой раствор хлористого водорода в воде в концентрации 35–38%, и ФС.2.2.0035.18 (взамен ГФ X, ст. 18) – хлористоводородная кислота разведенная *Acidum hydrochloricum dilutum*, которая является раствором хлористого водорода в воде в концентрации 9,5–10,5%. В настоящее время неясно, как изготовить в аптеке растворы данной фармакопейной жидкости. Что принимать за 100% при прописывании врачом в рецепте, например, 1%-ного раствора кислоты хлористоводородной? Данный аспект усугубляется отсутствием высших разовых и суточных доз на данную субстанцию. Все вышесказанное не позволяет

однозначно трактовать требования к проведению расчетов по изготовлению растворов кислоты хлористоводородной и проверке доз. Из табл. 3 приложения 14 Правил изготовления и отпуска ЛП [3] раствор кислоты хлористоводородной 1% исключен. Однако в приказе МЗ РФ №214 от 16.07.1997 «О контроле качества ЛС, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)» [6] в приложении 2 «ЛС для новорожденных детей» в разделе 2.1. «Растворы для внутреннего употребления» под №147 приводится раствор кислоты хлористоводородной 1% со сроком годности 30 суток и режимом стерилизации 8 минут при 120°C, для изготовления которого рекомендуется использовать разведенную кислоту хлористоводородную (8,2–8,4%), принимая ее за 100%. Учитывая способ применения кислоты хлористоводородной – внутрь, а также возрастную категорию пациентов, которым преимущественно назначается данный ЛП, – дети, в т. ч. первого года жизни, требуется гармонизация положений ГФ XIV и действующих нормативных документов по изготовлению ЛФ в аптечных условиях в вопросе концентрации кислоты хлористоводородной.

Подобные вопросы возникают при выписывании рецептов и аптечном изготовлении авторской прописи – раствора № 2 по Демьяновичу (6%-ный раствор кислоты хлористоводородной), для изготовления которого «Инструкцией по изготовлению в аптеках жидких ЛФ» [5] регламентировано использовать кислоту хлористоводородную концентрированную с концентрацией хлористого водорода 24,8–25,2% либо кислоту хлористоводородную разведенную с концентрацией хлористого водорода 8,3% (в 3-кратном количестве, при соответствующем пересчете).

7. Действующие нормативно-правовые документы по аптечному изготовлению не позволяют однозначно трактовать требования к изготовлению суспензий. Согласно Правилам изготовления и отпуска ЛП [3], все суспензии изготавливаются по массе. Однако в рецептуре

аптек встречаются прописи, в которых в качестве дисперсионной среды прописан водный раствор ЛС, для которого Правилами [3] предусматривается массо-объемный метод изготовления. Целесообразно дополнить действующие Правила изготовления и отпуска ЛП [3] соответствующими примерами, разъясняющими расчеты по изготовлению суспензий.

8. В экстемпоральной рецептуре аптек часто встречаются прописи неводных растворов с использованием спирта этилового в качестве растворителя. Подробно с примерами рецептов данный вопрос рассматривается в «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких ЛФ» [5]. Правила изготовления и отпуска ЛП [3] трактуют данный вопрос следующим образом: «При изготовлении жидких неводных ЛФ этиловый спирт дозируется по объему, не уменьшая объем, указанный в рецепте или требовании, на величину его прироста при растворении ЛС. Общий объем учитывается при контроле качества ЛФ. При указании в рецепте или требовании общего объема раствора (например, ad 50,0) объем этилового спирта определяется путем вычитания из общего объема объемов всех жидких ингредиентов, а также учитывается изменение в объеме при растворении порошкообразных ЛС, если изменение объема больше допустимых отклонений». Однако при этом не рассматривается случай, если рецепт будет выписан, например, следующим образом:

Возьми: Раствора кислоты салициловой спиртового 5% 50,0

Кислоты борной 1,0

Резорцина 2,0

Ментола 0,5

Смешай. Выдай. Обозначь: «Для обработки кожи».

Изготовление рецептов подобного типа в трактовках [3] и [5] различается. Согласно Правилам изготовления и отпуска ЛП [3], «при изготовлении жидкой ЛФ массо-объемным методом общий объем определяется суммой объемов жидких ЛС и ВВ, входящих в состав

ЛФ, рассчитанных при необходимости с учетом значений плотности жидких ЛС и ВВ», таким образом, в данной рецептурной прописи общий объем ЛФ будет составлять 50 мл, и при расчете объема спирта этилового следует учесть коэффициенты увеличения объемов выписанных четырех ЛС (45,335 мл). Согласно «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких ЛФ» [5], данный раствор будет иметь общий объем 52,44 мл, что надо учесть при анализе ЛФ, и количество спирта будет рассчитано с учетом коэффициента увеличения объема только кислоты салициловой (48,075 мл). Учитывая, что при изготовлении ЛФ необходимо осуществлять предметно-количественный учет спирта этилового, следует четко и всеобъемлюще отразить в современной нормативной документации правила изготовления спиртовых растворов.

9. Неоднозначная ситуация складывается с наименованиями фармацевтических субстанций при выписывании рецептов на ЛП индивидуального изготовления. Согласно «Порядку назначения и выписывания ЛС...» [7], при вписывании рецепта в графе «Rp.» предписывается указывать на латинском языке наименование ЛП и его дозировку: «Назначение и выписывание ЛП осуществляется медицинским работником по международному непатентованному наименованию (МНН), а при его отсутствии – группировочному наименованию». В случае отсутствия МНН и группировочного наименования ЛП данный лекарственный препарат назначается и выписывается медицинским работником по торговому наименованию. Введение этих требований проводилось «с целью исключения возможности выписки пациентам определенных препаратов только на основании договоренности врача с фармкомпанией». Наименования ЛС в соответствии с ГФ XIV в ряде случаев труднопроизводимы в многокомпонентных прописях. Например, распространенная пропись микстуры от кашля, содержащей настой травы термопсиса, натрия гидрокарбонат и нашатырно-анисовые капли, должна выглядеть следующим образом:

Recipe: Infusi herbae Thermopside lanceolatae 200,0

Natrii hydrocarbonatis 4,0

Solutionis Ammonii 10% + Solutionis Anisi vulgaris Fructuum oleum aethereum spirituosae ad usum internum 5,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 4 раза в день внутрь.

Однако врачи продолжают выписывать рецепты, указывая наименование нашатырно-анисовых капель согласно ГФ X: *Liquor Ammonii anisatus*. Аналогичная ситуация с наименованиями настоек и других галеновых препаратов (например, настойка мяты: «Мяты перечной листьев настойка – *Menthae piperitae folii tinctura*»), растительных масел (например, касторовое масло: «Клещевины обыкновенной семян масло жирное – *Ricini communis semenis oleum pingue*»; масло какао: «Какао семян масло жирное – *Cacao seminis oleum pingue*»).

По нашему мнению, целесообразно регламентировать правила выписывания рецептов на ЛП индивидуального изготовления с традиционными наименованиями ЛС.

ВЫВОДЫ

Приведенные примеры показывают необходимость гармонизации требований Государственной фармакопеи XIV издания и других нормативно-правовых актов, касающихся выписывания рецептов и аптечного изготовления ЛП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сабиржан Р.Р., Егорова С.Н. Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры / Р.Р. Сабиржан, С.Н. Егорова // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина».*

- Фармация». – 2012. – №10 (129). – Выпуск 18/2, с. 31–35.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV, т. 2 [Электронный ресурс]. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2 /HTML/93/index.html (дата обращения: 5.02.2019).
 3. Приказ МЗ РФ от 26 октября 2015 г. №751н «Об утверждении Правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71285104/> (дата обращения: 14.03.2019).
 4. Приказ Минздрава РФ от 21.10.1997 №309 (ред. от 24.04.2003) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/4173760/> (дата обращения: 14.03.2019).
 5. Приказ Минздрава РФ от 21.10.1997 №308 «Об утверждении Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм» [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/4173763/> (дата обращения: 14.03.2019).
 6. Приказ Минздрава РФ от 16.07.1997 №214 «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптечных организациях (аптеках)» [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_16599/ (дата обращения: 14.03.2019).
 7. Приказ Минздравсоцразвития РФ №110 от 12 февраля 2007 г. (ред. от 25.09.2009) «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.zakonprost.ru/content /base/110383> (дата обращения: 14.03.2019).
 8. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 9 марта 2016 г. №91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор» [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71274236/> (дата обращения: 14.03.2019).
 9. Приложение №1 к Письму Росздравнадзора от 13.07.2005 01И-34305 «О контроле качества вспомогательных веществ» [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_55557/ (дата обращения: 14.03.2019).

THE DRUG MANUFACTURING IN THE PHARMACY: THE NECESSITY OF HARMONIZATION THE REQUIREMENTS OF THE STATE PHARMACOPOEIA XIV EDITION AND THE NORMATIVE LEGAL ACTS OF THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF RUSSIAN FEDERATION

S.N. Egorova, S.S. Kamaeva, G.U. Mercur'eva, N.V. Vorobyova

Kazan State Medical University, Kazan

By the Method of logical and comparative analysis the study of normative documentation for manufacturing pharmaceuticals was carried out. The proposals on the harmonization of the requirements of the State Pharmacopoeia of the 14th Edition, rules of manufacturing and dispensing of drugs for medical use and other normative instruments concerning pharmaceutical manufacturing of drugs were elaborated.

Keywords: drug manufacturing in the pharmacy, State Pharmacopoeia XIV Edition



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, Печушинский 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, Печушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



*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, Пешуминский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

ВНИМАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД



Эффективное снижение гликемии в зависимости от исходных показателей каждого пациента¹



Длительное удержание гликемического контроля²



Благоприятный профиль кардиологической безопасности³



Випидия®
12,5 мг или 25 мг
1 таблетка
1 раз в сутки



Випдомет®
12,5 мг/1000 мг
12,5/500 мг
2 раза в сутки



1. Сахарный диабет. 2018;21(5):436, 2. Del Prato S., et al. Diabetes Obes. Metab. 2014; 16: 1239-1246. 3. Withe W. B., et al. N Engl J Med. 2013; 369: 1327-1335.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ®, РУ № ЛП-00264 от 01.06.2017. **МНН:** алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5, 25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа — для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии, или в дополнение к метформину, тиазолидину, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформин, тиазолидином или инсулином. Препарат Випидия® может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидину дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия® с производными сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформин и тиазолидином. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформин и производным сульфонилмочевины окончательно не установлены. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Випидия® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия® составляет 12,5 мг один раз в сутки. Алоглиптин не изучался у пациентов, проходящих перитонеальный диализ. Не требуется коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия® у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV); тяжелая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастриальной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назоринит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью: острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформин и тиазолидином. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПДОМЕТ®, РУ № ЛП-004576. **МНН:** Алоглиптин+метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 500 мг, 12,5 мг + 1000 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа: у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам; монотерапия; у пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформин, или в качестве замены у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформин и алоглиптин в виде монопрепаратов; комбинированная терапия: в комбинации с тиазолидином, когда терапия метформин и тиазолидином не приводит к адекватному контролю гликемии; в комбинации с инсулином, когда терапия инсулином и метформин не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не следует принимать двойную дозу препарата Випдомет® одновременно, в данном случае прием дозы следует пропустить. Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформин: рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принятой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформин и тиазолидином в максимально переносимой дозе: препарат Випдомет® назначается в дополнение к тиазолидону, при этом приемная доза тиазолидона должна быть сохранена. Рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принятой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. При проведении данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития гипогликемии. В случае развития гипогликемии возможно рассмотрение снижения применяемых доз метформина или тиазолидона. В качестве замены у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монопрепаратов: суточная доза алоглиптина и метформина в составе препарата Випдомет® должна соответствовать суточным дозам алоглиптина и метформина, принимаемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет® должна быть снижена в 2 раза, поскольку таблетка принимается 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет® должна обеспечивать прием алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и прием метформина в ранее приняваемой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Випдомет® составляет 2 таблетки. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** гиперчувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; любой тип острого метаболического ацидоза: лактоацидоз (в том числе и в анамнезе), диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома; почечная недостаточность средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: детрузация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояние гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания); клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний/состояний, которые могут приводить к тканевой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, легочная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); применение в течение 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиозотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст пациента до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; совместное применение с производными сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Побочное действие (очень часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, назоринит, головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус во рту), боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроинтестит, гастрит, зуд, сыпь, гипогликемия в случае совместного применения с препаратами, содержащими сульфонилмочевину или инсулин. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с тиазолидином; у пациентов с панкреатитом в анамнезе. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс». Адрес: 119048, г. Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1
Тел.: 8 (495) 933 55 11, факс: 8 (495) 502 16 25; www.takeda.com.ru
Дата выхода рекламы: сентябрь 2019.
RU/VIP/0719/0001





НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**

МОЖЕТ ПОКАЗАТЬ ЗНАЧИМЫЙ
ЭФФЕКТ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ¹⁻⁴

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁴

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД**
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ¹⁻⁴



УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**



*Валсартан, оллесартан. **Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и оллесартан 40 мг^{3,4}.

Информация для специалистов здравоохранения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014. 2. Bakris G., et al. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8. 3. Sica D., et al. J. Clin. Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472. 4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжёлые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приема пищи. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки.

При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креа-

тини́на < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению, № RU/EDA/0519/0029**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1. Тел. + 7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625. Рег. уд. ЛП-002359. Дата выпуска рекламы: сентябрь 2019 г. RU/EDA/0619/0032

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.



ГЛУРАЗИМ®
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ.
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.**

- Первый биоаналог имиглюцеразы*
- Доказанная эффективность в лечении болезни Гоше*
- Высокая безопасность при длительном применении*
- Улучшение качества жизни пациентов*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Глуразим®. Регистрационный номер: ЛП-005297-170119. **Фармакодинамика.** Действующее вещество препарата Глуразим® – имиглюцераза является модифицированной формой β-глюкоцереброзидазы, полученной рекомбинантным путем. Имиглюцераза замещает недостаток фермента, гидролизует гликозилцерамид, таким образом, купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Лечение имиглюцеразой приводит к уменьшению размеров селезенки и печени, улучшает или нормализует уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает или нормализует минеральную плотность костей и снижает инфильтрацию костного мозга, а также ослабляет или купирует боль в костях и костные кризы. **Показания к применению.** Для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейропатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейропатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые проявления болезни Гоше, не относящиеся к неврологическим, имеющих один или более из следующих симптомов: анемия (после исключения других причин, таких как дефицит железа), тромбоцитопения, костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D), гепатомегалия или спленомегалия. **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата Глуразим®. **Способ применения и дозы.** Для внутривенной инфузии. Каждый флакон препарата Глуразим® предназначен только для однократного применения. Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях. После восстановления и разведения препарат вводят путем в/в инфузий. При первых инфузиях Глуразима скорость введения не должна превышать 0,5 ЕД/кг/мин. Впоследствии скорость инфузии можно увеличить, но не более чем до 1 ЕД/кг/мин. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника. **Применение в педиатрии.** Специальный подбор дозы для детей не требуется. **Применение при беременности и в период лактации.** Ограниченное количество имеющихся данных об исходах 150 беременностей свидетельствует о том, что применение имиглюцеразы помогает контролировать болезнь Гоше во время беременности. В каждом случае у беременных пациенток с болезнью Гоше и у тех, кто планирует беременность, необходима оценка соотношения риск-ожидаемая польза лечения. **Побочные действия.** Лечение имиглюцеразой в некоторых случаях может сопровождаться развитием нежелательных реакций с различной частотой. Чаше других могут отмечаться (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): одышка, кашель, реакции гиперчувствительности, крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь; нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) возможны: головокружение, головная боль, парестезия, тахикардия, цианоз, приливы, гипотензия, рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея, артралгия, боли в спине, чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка, озноб, чувство усталости; редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) возможно развитие анафилактических реакций. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Волгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru. **Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим® перед его назначением.**



*Отчет о клиническом исследовании II-III фазы, № GLZ-GHD-II/III, 2017. – 187 с.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.



ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >