



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издается с 2013 года периодичностью 4 номера в год. На протяжении всех лет издание демонстрировало качественный подход к отбору и опубликованию работ, представляющих все направления современной фармацевтической науки. 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 выпускается англоязычная версия журнала для привлечения 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 №2613-20

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

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

Главный редактор



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

Заместители главного редактора



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



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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Арзамасцев Е.В., д.м.н.,
профессор (Москва)

Вольская Е.А., к.и.н. (Москва)

Глазкова Т.Ю., к.т.н., доцент
(Москва)

Даргаева Т.Д., д.ф.н., профессор
(Москва)

Дурнев А.Д., д.м.н., профессор,
чл.-кор. РАН (Москва)

Евдокимова О.В., д.ф.н.
(Москва)

Заборовский А.В., д.м.н.
(Москва)

Косова И.В., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Лоскутова Е.Е., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Лякина М.Н., д.ф.н. (Москва)

Максимкина Е.А., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Сайбель О.Л., к.ф.н. (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

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

- ДИСТАНЦИОННАЯ ТОРГОВЛЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ:
ОГРАНИЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ** 4
И.А. Занина

- ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ
И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ:
СТАНДАРТИЗАЦИЯ, ОБУЧЕНИЕ,
АДАПТАЦИЯ ИНФОРМАЦИИ** 11
М.С. Соболева, Е.Е. Лоскутова,
И.В. Косова, И.В. Амелина

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСТОТЫ НОВОЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ
4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО) ДИБЕНЗОАТ
НАТРИЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМИ
МЕТОДАМИ** 19
Ю.Э. Генералова, В.Ф. Апраксин,
Г.М. Алексеева

- РАСПРЕДЕЛЕНИЕ
ПЕКТИНОСОДЕРЖАЩИХ ВЕЩЕСТВ,
ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОСМЕИ
ДВАЖДЫПЕРИСТОЙ,
МЕЖДУ ДВУМЯ ЖИДКИМИ ФАЗАМИ** 27
Е.О. Куличенко, Л.П. Мыкоц,
Н.А. Туховская, О.А. Андреева,
Э.Т. Оганесян

- МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ
ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ
ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО
(SOLIDAGO CANADENSIS L.)** 36
И.С. Сулоев, О.В. Яковлева,
Н.А. Дудецкая, В.Г. Лужанин

ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
И ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ
ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ
(SORHORA JAPONICA L.)** 45
И.А. Лупанова, Е.Н. Курманова,
Е.В. Ферубко, О.Л. Сайбель,
И.А. Мартынчик, Т.Е. Трумпе

- МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЛЕГКОЙ АСТМЫ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ** 55
С.И. Овчаренко, М.М. Платонова,
И.В. Тихоновская

МЕДИЦИНСКОЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- К ПРОБЛЕМЕ ОРГАНИЗАЦИИ
И ОПТИМИЗАЦИИ ПОДГОТОВКИ
К ЕДИНОМУ ГОСУДАРСТВЕННОМУ
ЭКЗАМЕНУ ПО БИОЛОГИИ
В СИСТЕМЕ ИНТЕГРАЦИИ
ЕСТЕСТВЕННО-НАУЧНОГО ЗНАНИЯ
И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОРИЕНТАЦИИ
ПРИ ПРЕДПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ
ПОДГОТОВКЕ** 63
Н.В. Бирюкова, Е.В. Аношкина,
И.И. Суворова

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

- ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ
ПАРАМЕТРОВ ПРОЦЕССА
ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ
НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТОК
ГСБ-106** 70
К.В. Алексеев, В.В. Буева,
Е.В. Блынская, В.К. Алексеев,
С.В. Минаев

CONTENTS

PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

REMOTE SELLING OF MEDICINES: LIMITATIONS AND PROSPECTS 4

I.A. Zanina

PROBLEMS OF PHARMACEUTICAL CONSULTATIONS AND WAYS TO SOLVE THEM: STANDARDIZATION, TRAINING, ADAPTATION OF INFORMATION 11

M.S. Soboleva, E.E. Loskutova,

I.V. Kosova, I.V. Amelina

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

DETERMINATION OF THE PURITY OF THE NEW PHARMACEUTICAL SUBSTANCE 4,4'-(PROPANDIAMIDO) DIBENZOATE SODIUM BY CHROMATOGRAPHIC METHODS 19

Y.E. Generalova, V.F. Apraksin,

G.M. Alekseeva

DISTRIBUTION OF PECTIN-CONTAINING SUBSTANCES OBTAINED FROM DOUBLE-FEATHERY COSMOS BETWEEN TWO LIQUID PHASES 27

E.O. Kulichenko, L.P. Mykots,

N.A. Tukhovskaya, O.A. Andreeva,

E.T. Oganessian

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL INVESTIGATION OF THE HERB OF CANADIAN GOLDENROD (SOLIDAGO CANADENSIS L.) 36

I.S. Suloev, O.V. Yakovleva,

N.A. Dudetskaya, V.G. Luzhanin

PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

THE STUDY OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF FRUITS SOPHORA JAPONICA (SOPHORA JAPONICA L.) 45

I.A. Lupanova, E.N. Kurmanova,

E.V. Ferubko, O.L. Saybel,

I.A. Martintchik, T.E. Trumpe

THE PREVALENCE OF MILD BRONCHIAL ASTHMA IN VARIOUS REGIONS OF RUSSIAN FEDERATION AND EVALUATION OF VARIOUS DRUG THERAPY REGIMENS (OBSERVATIONAL STUDY RESULTS) 55

S.I. Ovcharenko, M.M. Platonova,

I.V. Tikhonovskaya

MEDICAL AND PHARMACEUTICAL EDUCATION

THE PREPARATION OF ORGANIZATION AND OPTIMIZATION OF THE BIOLOGY UNIFIED STATE EXAM IN THE SYSTEM OF INTEGRATION OF NATURAL SCIENTIFIC KNOWLEDGE AND PROFESSIONAL ORIENTATION IN THE SENIOR SCHOOL 63

N.V. Biryukova, E.V. Anoshkina,

I.I. Suvorova

FORMULATION OF MEDICINES

WET GRANULATION PROCESS PARAMETERS INFLUENCE ON GSB-106 TABLET PROPERTIES 70

K.V. Alekseev, V.V. Bueva,

E.V. Blynskaya, V.K. Alekseev,

S.V. Minaev

УДК 615.15:331.101.3

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.92.71.010>

ДИСТАНЦИОННАЯ ТОРГОВЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: ОГРАНИЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

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

Представлены результаты исследования потребительских мнений относительно дистанционной торговли лекарственными препаратами на российском фармацевтическом рынке. Сегмент электронного коммерческого фармацевтического рынка сегодня занимает более 6,5% от суммарного фармритейла и является привлекательной сферой деятельности. В октябре 2015 года Минздрав России выступил с предложением упорядочить рынок торговли лекарственными препаратами безрецептурного отпуска дистанционным способом. Поскольку реализация лекарственных препаратов через офлайн-аптеки и интернет-аптеки имеет явные различия, было проведено анкетирование потребителей на тему отношения к онлайн-покупкам, в том числе лекарственных препаратов. Установлено, что большинство респондентов совершают покупки в онлайн-магазинах. Треть респондентов планирует приобретать лекарственные препараты дистанционно в онлайн-аптеках и примерно столько не отрицают такой возможности, но при отсутствии лекарственного препарата в классической аптеке. Основными причинами предпочтения офлайн-аптек их интернет-конкурентам респонденты считают важность консультации и помощи фармацевтов и риск приобретения некачественного лекарственного препарата в онлайн-аптеке. Сформулирован вывод, заключающийся в готовности потребителей

к легализации дистанционной продажи безрецептурных ЛП с возможностью доставки товаров на дом.

Ключевые слова: лекарственные препараты, интернет-аптека, онлайн-торговля, фармритейл, анкетирование

Несмотря на то что сфера производства, доставки, продажи и потребления лекарственных препаратов (ЛП) считается одной из самых стабильных в экономике, эволюционные изменения социально-экономических условий определяют новый формат ведения фармбизнеса, который не обходится без использования диджитал-технологий и различных интернет-сервисов. Вот уже несколько лет между регулятором и представителями фармацевтического сообщества продолжается дискуссия касательно легализации дистанционной продажи безрецептурных ЛП с возможностью доставки их на дом. В октябре 2015 года Минздрав России выступил инициатором и подготовил проект федерального закона «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части розничной торговли лекарственными препаратами дистанционным способом». Было предложено упорядочить рынок торговли ЛП дистанционным способом и разрешить торговать дистанционным способом ЛП для медицинского и ветеринарного применения, кроме

наркотических, психотропных препаратов, ЛП, подлежащих предметно-количественному учету, и препаратов с объемной долей этилового спирта свыше 25% [1]. Депутаты Госдумы в осеннюю сессию рассмотрели законопроект о дистанционной торговле ЛП, и в апреле 2020 года, на фоне пандемии коронавируса, когда покупка товаров первой необходимости через Интернет приобрела особую актуальность, федеральные власти внесли соответствующие поправки в законодательство. Введение дистанционной продажи лекарственных препаратов потребовало формирования достаточной нормативно-правовой базы данного механизма. На основании указа президента России от 17.03.2020 № 187 «О розничной торговле лекарственными препаратами для медицинского применения» были внесены изменения в федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и утверждено постановление правительства РФ от 16.05.2020 № 697 «Об утверждении Правил выдачи разрешения на осуществление розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения дистанционным способом, осуществления такой торговли и доставки указанных лекарственных препаратов гражданам и внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросу розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения дистанционным способом».

Дистанционный способ продажи включает в себя прием, формирование, хранение, доставку заказов (в пределах субъекта РФ и ближайших к его границе населенных пунктов соседнего региона) и отпуск ЛП. В соответствии с ГК РФ, продажа товаров дистанционным способом, в частности через интернет-магазин, – это продажа по договору купли-продажи, заключаемому на основании ознакомления покупателя с предложенным продавцом описанием товара, содержащимся в каталогах,

проспектах, буклетах, или иными способами, исключая возможность непосредственного ознакомления покупателя с товаром, а также с использованием информационно-телекоммуникационной сети Интернет. Такая практика привлекательна как для фармацевтической розницы, также именуемой фармретеиллом, так и для потребителей, однако ее юридические аспекты по-прежнему не урегулированы. На сегодняшний день не существует такого вида аптечной организации, как интернет-аптека (виды аптечных организаций утверждены приказом Минздравсоцразвития России от 27.07.2010 № 553н), в то же время на сайтах многих аптечных организаций можно встретить предложения продавца, касающиеся предварительного заказа ЛП, их бронирования и последующей покупки непосредственно в аптеке, территориально расположенной в наиболее удобном для покупателя месте [2,3].

По мнению экспертов, сегмент электронного коммерческого (e-commerce) фармацевтического рынка сегодня занимает более 6,5% от суммарного фармретеила. С 2018 года было совершено 25 млн онлайн-заказов товаров аптечного ассортимента на сумму более 40 млрд руб. По оценкам агентства Data Insight, объем заказов ЛП на интернет-площадках стремительно растет и лидером с 30%-ным объемом рынка является онлайн-сервис Apteka.ru. В настоящее время развивают фармнаправление такие маркетплейсы, как «Яндекс», Mail.ru, Ozon. С одной стороны, парадигма фармрынка меняется – маркетинговые стратегии требуют преобразований в диджитал-формате, цифровизации торговли. Разрешение онлайн-торговли ЛП предоставляет дополнительные возможности производителям ЛП для продвижения своих торговых марок, так как позволяет участникам рынка с минимальными затратами взаимодействовать друг с другом независимо от расстояния и в удобном для них режиме. Информация

о лекарственном ассортименте размещается на виртуальных витринах веб-сайта компании, что позволяет продавцу значительно сократить расходы на содержание торговых площадей и увеличить потребительскую аудиторию. С другой стороны, основная задача фармретеяла – удовлетворение потребностей населения в качественных, эффективных и безопасных ЛП. В этой связи классические аптеки имеют ряд преимуществ перед онлайн-аналогами, в числе которых наглядная и эффективная ассортиментная матрица, возможность фармконсультирования и выбора препарата-заменителя, отсутствие расходов на доставку. Вышеизложенное определяет актуальность исследования потребительских мнений относительно дистанционной продажи ЛП [4,5].

Целью настоящей работы явилось исследование желаний и готовности потребителей совершать покупки лекарственных препаратов в онлайн-аптеках.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследования применялись методы опроса, ранжирования и группировки, а также сравнительный и логический

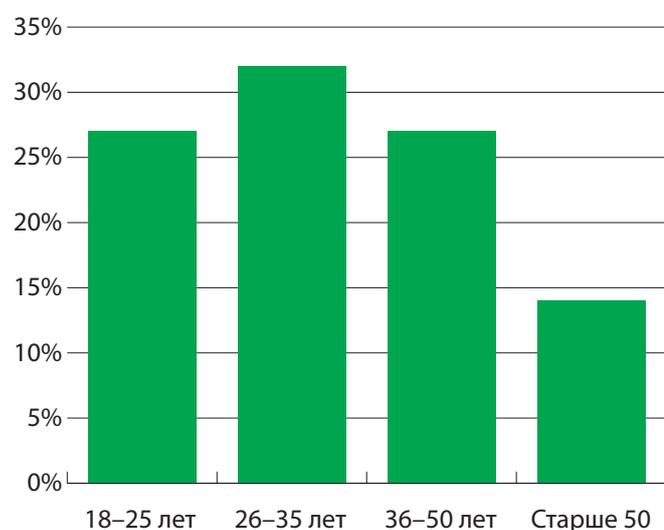


РИС. 1. Возрастные категории респондентов

анализ. Для первого этапа эксперимента была составлена анкета, включающая, помимо социально-демографических характеристик респондентов, блок вопросов, позволяющих оценить отношение анкетированных к онлайн-покупкам, в том числе лекарственных препаратов. В репрезентативную выборку вошли 103 человека в возрасте от 18 лет (рис. 1), преимущественно женщины (72%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам анкетирования, 73% опрошенных совершают покупки в интернет-магазинах, 15% респондентов являются приверженцами офлайн-ритейла и не планируют совершать онлайн-покупки, 12% не отрицают возможности приобретения товаров через интернет-сервисы (рис. 2). При этом более половины (56%) пользователей онлайн-магазинов предпочитают оплачивать товар при получении заказа: 31% – банковской картой, 25% – наличными денежными средствами.



РИС. 2. Мнение респондентов относительно покупки товаров в онлайн-сегменте

Оказание фармацевтических услуг в современном аптечном бизнесе должно сочетаться не только с коммерческими ценовыми стимулами. Важное значение при принятии решения клиентом о выборе аптеки для совершения покупки имеют немонетарные аспекты работы, то есть приемы взаимодействия с потребителями [6]. Несмотря на стремительный рост продаж в интернет-магазинах, примерно треть (34%) опрошенных планирует совершать дистанционные покупки ЛП в онлайн-аптеках, а еще 35% не отрицают такой возможности в случае отсутствия необходимого ЛП в классической аптеке.

Наиболее популярные причины, по которым респонденты предпочли офлайн-аптеки их интернет-аналогам: важна консультация и помощь фармработника (14%), риск приобрести некачественный ЛП в онлайн-аптеке (13%), отсутствие опыта совершения покупок в интернет-магазинах (4%) (рис. 3).

На следующем этапе исследования респондентам необходимо было сравнить классическую офлайн-аптеку с онлайн-аптекой по предложенным критериям: ассортимент, уровень цен, качество товара, срок обслуживания, качество обслуживания и фармконсультирования. Поскольку различные показатели аптеки имеют разную степень важности для потребителей, каждому из перечисленных показателей был присвоен вес критерия так, чтобы суммарный вес составил 1,0. Оценка выставлялась потребителями по 5-балльной шкале, где 1 балл – неудовлетворительно, 2 балла – плохо, 3 балла – удовлетворительно, 4 балла – хорошо, 5 баллов – отлично. После заполнения и сбора информации анкеты подвергали статистической обработке.

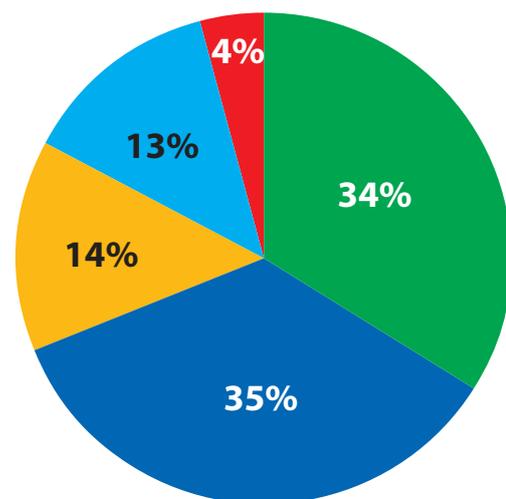
Рассчитали оценку (C_i) для каждого i -го критерия аптек по формуле:

$$C_i = \sum_{j=1}^n A_{ij} \times D_j \times K_i / m, \quad (1)$$

где A_{ij} – оценка i -го критерия j -м респондентом; D_j – количество респондентов, которые оценили i -й критерий; K_i – вес i -го критерия; m – общее количество респондентов.

Далее для наглядности и дальнейшего сравнительного анализа исследуемых типов аптек определили интегральный показатель для аптеки как суммарную оценку всех критериев. Результаты расчета интегральной оценки для классической офлайн-аптеки по данным опроса 103 респондентов приведены в табл. 1.

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что в классической стационарной аптеке потребители достаточно высоко оценивают качество товара, ассортимент товара и фармконсультирование. Полученные суммарные оценки являются показателями для дальнейшего



- Да, это очень удобно
- Возможно, если в аптеке не будет необходимого ЛП
- Нет, мне важна консультация и помощь фармработника
- Нет, сомневаюсь в качестве ЛП в интернет-аптеках
- Нет, не умею совершать покупки в интернет-магазинах

РИС. 3. Мнения респондентов относительно покупки лекарственных препаратов в онлайн-аптеке

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АПТЕКИ РЕСПОНДЕНТАМИ

Критерий	Вес критерия	Количество оценивших респондентов					Оценка критерия
		1	2	3	4	5	
Ассортимент	0,2	2	3	19	59	20	0,8
Уровень цен	0,1	1	7	42	47	6	0,3
Срок обслуживания	0,1	2	6	26	42	27	0,4
Качество товара	0,3	0	5	10	47	41	1,3
Качество обслуживания	0,1	0	4	21	53	25	0,4
Фармконсультирование	0,2	0	1	27	41	34	0,8
Интегральная оценка	4,0						

сравнительного анализа исследуемых типов аптек. Результаты расчета интегральной оценки для онлайн-аптеки по данным опроса 87 респондентов приведены в табл. 2.

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что для всех респондентов, совершающих покупки лекарственных препаратов в сегменте e-commerce, безусловно, большое значение имеют качество и ассортимент товара. Показатель уровня цен в интернет-аптеке превышает аналогичный в классической на 0,1 балла. Таким образом,

по ценовому критерию потребители более лояльны к онлайн-ритейлу. В то же время имеет место риск столкнуться с некачественными, фальсифицированными препаратами в онлайн-аптеке, что подтверждает более низкая потребительская оценка критерия «качество товара» в интернет-секторе. Анализ по показателю «фармконсультирование» транслирует сомнения покупателей в полной и своевременной фармацевтической помощи при совершении онлайн-покупки ЛП. Тем не менее незначительная разница

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОНЛАЙН-АПТЕКИ РЕСПОНДЕНТАМИ

Критерий	Вес критерия	Количество оценивших респондентов					Оценка критерия
		1	2	3	4	5	
Ассортимент	0,2	2	1	6	44	34	0,8
Уровень цен	0,1	1	5	23	42	16	0,4
Срок обслуживания	0,1	3	2	19	41	22	0,4
Качество товара	0,3	1	3	18	38	27	1,2
Качество обслуживания	0,1	1	2	15	51	18	0,4
Фармконсультирование	0,2	9	9	44	19	6	0,6
Интегральная оценка	3,8						

интегральных оценок анализируемых типов аптек свидетельствует о готовности потребителей к легализации дистанционной продажи безрецептурных ЛП с возможностью доставки их на дом.

Одним из основных принципов охраны здоровья граждан является доступность и качество медицинской помощи, в том числе лекарственной. Развитие сегмента онлайн-торговли лекарственными препаратами предоставит возможность клиентам не только получить подробную информацию о необходимых препаратах, их аналогах и ценах, но и заказать выбранный препарат с доставкой на дом.

Анализ готовности рынка к легализации дистанционной торговли лекарственными препаратами указывает на то, что такой формат приобретения безрецептурных ЛП будет достаточно востребован потребительским сегментом, а для интернет-торговли ЛП аптеке целесообразно совершенствовать свои бизнес-процессы и иметь:

- собственную интернет-площадку (сайт или мобильное приложение), соответствующую требованиям по безопасности информации и имеющую аттестат соответствия;
- разрешение на осуществление фармацевтической деятельности в части розничной торговли лекарственными препаратами дистанционным способом;
- службу приема и доставки заказов;
- систему мобильного эквайринга для проведения электронных платежей непосредственно в месте оказания услуги;
- оборудование, обеспечивающее сохранность ЛП в соответствии с установленными правилами надлежащей практики их хранения и перевозки (термоконтейнеры, контейнеры, предохраняющие хрупкие объекты от боя, и т. п.);
- локальные нормативные акты (стандартные операционные процедуры), регламентирующие доставку ЛП;

- персонал, обладающий высоким уровнем профессиональных навыков, стремлением к развитию и обучению.

Предполагается, что доступ к интернет-сайтам, предлагающим приобрести рецептурные лекарственные препараты, будет блокироваться надзорными органами, контролирующими сферу обращения лекарственных средств. Потенциальный риск приобретения фальсифицированной продукции в онлайн-сегменте, а также недостаточная осведомленность в отношении необходимых действий, которые следует предпринять при подозрении на приобретение подобной продукции, являются основными причинами отказа от покупки лекарственных препаратов в интернет-аптеке. В этой связи основная задача регулятора – мониторинг соблюдения правовых норм, регулирующих дистанционную торговлю ЛП с гарантированным высоким уровнем качества, соответствующим ожиданиям потребителей.

Дистанционная продажа лекарственных препаратов является следствием массовой цифровизации, перехода к новому уровню развития информационных технологий. Важно, чтобы изменения законодательства имели глобальный характер, а учитывая тот факт, что рассматриваемый вопрос имеет межнациональное значение, целесообразно принятие регулирующего акта на пространстве ЕАЭС, а также развитие сотрудничества на уровне СНГ и со странами Евросоюза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Данилова О.К. Торговля лекарственными препаратами дистанционным способом: планируемые изменения в законодательстве // *Аптека: бухгалтерский учет и налогообложение*. – 2016. – № 1. – С. 19–23.
2. Красильникова Е.А., Никишин А.Ф. Онлайн-реальность развития фармацевтического рынка России // *Вестник Алтайской*

- академии экономики и права. – 2019. – № 4–2. – С. 217–221.
3. Матосян В.А. Проблемы реализации омниканального подхода при продаже лекарственных средств в Российской Федерации // Российское предпринимательство. – 2017. – № 20. – С. 3071–3078.
 4. Романова А.Э. Дистанционная реализация лекарственных средств как возможная новелла в российском законодательстве // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2019. – № 3. – С. 20–124.
 5. Фирфарова Н.В. Торговля через интернет-сайт: что можно, а что нельзя аптечной организации? // Аптека: бухгалтерский учет и налогообложение. – 2017. – № 10. – С. 29–39.
 6. Раздорская И.М., Занина И.А. Фармацевтическая услуга как фактор отзывчивости аптечной организации // Фармация. – 2018. – № 7. – С. 43–48.

REMOTE SELLING OF MEDICINES: LIMITATIONS AND PROSPECTS

I.A. Zanina

Voronezh State University, Voronezh, Russia

The article presents the results of a study of consumer opinion regarding remote selling of medicines on the Russian pharmaceutical market. Today, the e-commerce pharmaceutical market segment accounts for more than 6.5% of the total pharmaceutical retail and is an attractive area of activity. In October 2015, the Russian Ministry of health made a proposal to regulate the market for nonprescription medicines remotely. Since the sale of medicines through offline pharmacies and online pharmacies has clear differences, a survey of consumers on the attitude to online buying, including medicines, was conducted. It was found that the majority of respondents make buying in online stores. A third of respondents plan to buy medicines remotely in online pharmacies, and about the same number do not deny this possibility, but in the absence of a drug in a classic pharmacy. Respondents believe that the main reasons for choosing offline pharmacies over their online competitors are the importance of consultation and assistance from pharmacists and the risk of buying a low-quality drug in an online pharmacy. The conclusion is formulated that consumers are ready to legalize the remote sale of nonprescription medicines with the possibility of delivering goods to their homes.

Keywords: medicines, internet pharmacy, online trade, pharmaceutical retail trade, survey

УДК 615.15:614.27.007

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.20.16.011>

ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ: СТАНДАРТИЗАЦИЯ, ОБУЧЕНИЕ, АДАПТАЦИЯ ИНФОРМАЦИИ

М.С. Соболева, канд. биол. наук, доцент кафедры фармации и фармакологии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО ДВГМУ) Минздрава России, г. Хабаровск, ORCID iD 0000-0002-5452-0584

Е.Е. Лоскутова, доктор фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой управления и экономики фармации Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН), г. Москва, ORCID iD 0000-0002-1514-0941

И.В. Косова, доктор фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой менеджмента и маркетинга в фармации факультета непрерывного медицинского образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН), г. Москва, ORCID iD 0000-0002-3352-7875

И.В. Амелина, канд. фарм. наук, доцент, заведующая кафедрой организации и экономики фармации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО ДВГМУ) Минздрава России, г. Хабаровск, ORCID iD 0000-0002-5799-3002

Современному правовому статусу фармацевтического консультирования и информационному его наполнению начиная с 2017 года в Российской Федерации посвящено довольно много исследований. Тем не менее единые подходы к данному процессу только формируются, а также недостаточно проработаны проблемы оказания услуги непосредственно в аптечной организации. Целью исследования стало сравнение мнений специалистов и пациентов о трудностях фармацевтического консультирования для определения векторов совершенствования процесса. Проведено анкетирование фармацевтических специалистов – работников «первого стола» (n=93) и пациентов – посетителей фармацевтических организаций (n=576). Статистический анализ выявил, что основной организационной сложностью является ограниченность

времени у специалиста. Главные коммуникативные проблемы – опасение недовольства ожидающих в очереди посетителей и сложность интерпретации специализированной информации для пациента. Обозначенными трудностями являются недостаточность собственных знаний и необходимость регулярного повышения квалификации. Основными недостатками для пациентов были узкий ассортимент лекарственных препаратов, занятость работника аптеки и сложность понимания используемой терминологии. Для улучшения процесса консультирования прежде всего необходима оптимизация ассортимента аптечных организаций, проведение обучения персонала, совершенствование стандартных операционных процедур и алгоритмов оказания услуги с адаптированной для работника и пациента информацией.

Ключевые слова: фармацевтическое консультирование, аптека, проблемы, организация, совершенствование

Данные социологических исследований показывают высокую распространенность самолечения среди населения Российской Федерации. В качестве основных причин респондентами указываются недостаточная доступность и качество медицинской помощи, недоверие к медицинским специалистам и их квалификации и др. Тем не менее процесс самостоятельного лечения всегда ассоциирован с рисками для здоровья пациентов. Фармацевтические специалисты, в частности работники «первого стола», могут существенно повлиять на применение лекарственных препаратов (ЛП) пациентами для повышения прежде всего безопасности терапии [1].

Фармацевтическое сообщество, в свою очередь, не всегда должным образом реализует возложенные на него системой здравоохранения функции по обеспечению преемственности лекарственной помощи в цепочке «медицинский специалист – пациент – работник аптеки» [2]. Одним из способов сохранения и поддержания здоровья населения является фармацевтическое консультирование [3]. Данная фармацевтическая услуга оказывается непосредственно в процессе отпуска и реализации товаров аптечного ассортимента, что определено Правилами надлежащей

аптечной практики¹. Фармацевтическому консультированию посвящено большое количество исследований, при этом в действующем нормативном поле наблюдается правовая коллизия, заключающаяся в отсутствии единых подходов к терминологии и формату оказания услуги [4]. С одной стороны, в соответствии с ФЗ №323 от 21.11.2011², пациент является центральной фигурой оказания медицинской и фармацевтической помощи. С другой стороны, ФЗ №61 от 12.04.2010³, приказ Минздрава России от 11.07.2017 №403н⁴ ссылаются на посетителей аптек только как на «лицо, приобретающее лекарственный препарат», а приказ Минздрава России от 31.08.2016 №647н⁵ использует термин «покупатель» [5]. Такое расхождение статуса посетителя аптек, в свою очередь, может приводить к отсутствию единого понимания объекта процесса фармацевтического консультирования и формированию конфликта интересов у его участников.

Для профессионального консультирования в аптечной организации специалист должен владеть «медицинскими и фармацевтическими знаниями, коммуникативными и коммерческими навыками, методикой реализации товаров, аналитическими методами для оценки потребительского поведения и др.» [6]. Но в условиях современного фармацевтического рынка часто наблюдается перекоп в сторону решения маркетинговых задач, что закономерно приводит к смещению акцентов

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения»

² Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

³ Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

⁴ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 июля 2017 г. №403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»

⁵ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения»

при рекомендации препаратов в сторону наиболее продвигаемых производителями или дистрибьюторами ЛП [7].

Другой проблемой при оказании квалифицированной лекарственной помощи является нарушение коммуникаций. В исследовании, проведенном в Ярославском государственном медицинском университете (2018), установлено, что от работника аптек требуется «конфликтостойчивость, открытость, контактность, внимательность, гибкость, компетентность, информированность, умение задавать корректные вопросы» [8], что формируется не только из-за наличия личностных качеств, но и вследствие соответствующего обучения и подготовки. Ситуация осложняется ограниченностью времени и ресурсов аптечной организации.

Тем не менее активное внедрение цифровых технологий позволяет ускорить и упростить процесс, что приводит к оптимизации оказания услуги [9]. Консультирование является актуальным не только при самолечении, но и при приобретении рецептурных препаратов по назначению врача [10], просветительской работе для снижения распространения антибиотикорезистентности, ограничения необоснованного и нерационального применения антибактериальных препаратов [11], а также в целях распространения санитарной и медицинской грамотности, профилактики хронических заболеваний, повышения комплаенса и предупреждения потенциальных рисков развития побочных эффектов [12,13].

Несмотря на увеличивающееся количество исследований, посвященных внешним факторам консультирования, анализ проблем оказания фармацевтической услуги непосредственно в практической деятельности аптечной организации, подтвержденный статистически достоверными исследованиями, пока недостаточно освещен в литературных данных, к тому же зачастую взгляды специалиста и пациента могут существенно отличаться.

Цель исследования – сравнение организационных, коммуникативных и информационных проблем у специалистов и посетителей при фармацевтическом консультировании в аптечных организациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлено анкетирование 100 фармацевтических специалистов (фармацевты и провизоры), работающих непосредственно с населением (работники «первого стола») по разработанной анкете. Пригодными для дальнейшей обработки полученной информации признаны 93 анкеты (отклик составил 93%, ошибка выборки 8,6%) [14]. Проведен опрос 600 посетителей аптек г. Хабаровска и г. Москвы (432 и 144 респондента соответственно) по специально разработанной анкете (отклик составил 96%, ошибка выборки – 4,1%) [14]. Обработка ответов респондентов проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 365 с применением пакета данных «Промежуточные итоги». Среднее значение возраста работников и пациентов, стажа работы специалистов представлено в виде: среднее \pm стандартная ошибка. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 25.0. Для определения корреляции с полом респондентов и стажем работы по специальности использовался непараметрический критерий – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Корреляция считалась достоверной при двусторонней значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании рассматривались три основных фактора процесса фармацевтического консультирования: организационный,

коммуникативный и информационный. Проблемы, выявленные при реальном его осуществлении в аптеке как у специалистов, так и у посетителей также были проанализированы в контексте трех указанных аспектов.

Анализ типологических характеристик респондентов – фармацевтических специалистов выявил, что большинство опрошенных – женского пола – 95,7%; средний возраст составил $38,69 \pm 1,31$ лет; средний стаж работы по специальности – $14,01 \pm 1,34$ лет. Среднестатистический портрет посетителя аптеки: средний возраст – $37,69 \pm 0,74$ лет; женский пол – 67,4%; социальный статус – работающий – 65,74%.

Основные организационные проблемы проведения фармацевтического консультирования, по мнению работников аптек, представлены на рис. 1.

Существование организационных трудностей подтверждено в 96% анкет. Основной сложностью оказания консультационной услуги большинство специалистов называют дефицит времени. Данную проблему можно устранить введением в штат аптечных организаций дополнительных сотрудников и/или их почасовой занятостью непосредственно во время максимальной нагрузки на основной персонал. Одним из способов сокращения времени

обслуживания может стать стандартизация услуги с введением алгоритма, тем не менее на его отсутствие в аптеке указали только 3,7%, что доказывает необходимость оптимизации существующих стандартных операционных процедур для практической деятельности.

Другим распространенным ответом стало отсутствие отдельной зоны для фармацевтического консультирования, наличие которой допускается Правилами надлежащей аптечной практики. Выделение специального отдела считают рациональным 40% посетителей. Устранение данного недостатка требует серьезных финансовых затрат на оборудование, а кроме этого, наличия соответствующей площади помещения, что не всегда доступно для конкретной организации.

По мнению 7,5% опрошенных специалистов, фармацевтическое консультирование не является востребованным и отсутствует мотивация его проведения. Поскольку оно является неотъемлемой частью розничной реализации товаров аптечного ассортимента, необходима просветительская работа и обучение персонала в аптечных организациях. Корреляция с полом и со стажем работы сотрудников отсутствовала.

На следующем этапе анкетирования респондентов попросили уточнить коммуника-

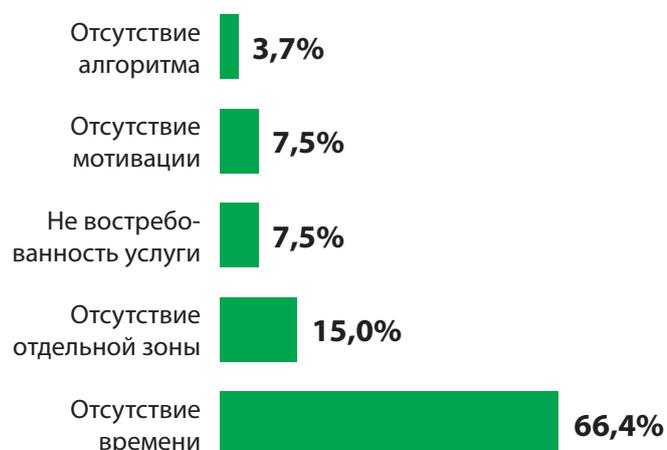


РИС. 1. Организационные проблемы специалистов при проведении фармацевтического консультирования



РИС. 2. Коммуникативные проблемы специалистов при проведении фармацевтического консультирования

тивные сложности при непосредственной работе с посетителями. Распределение ответов представлено на рис. 2. Суммарно утвердительных ответов было 93,5%.

Наиболее распространенным ответом респондентов стал риск появления недовольства среди посетителей, ожидающих в очереди. Вариантами устранения данного недостатка могут стать установка мониторов непосредственно в торговом зале с демонстрацией социальной или специализированной рекламы, перераспределение электронной очереди исходя из потребностей посетителей, использование талонов и др.

Основной профессиональной проблемой в данном случае называют сложность интерпретации специализированной медицинской и фармацевтической информации как для пациента, так и для самого специалиста. Данный навык требует обучения и повышения квалификации персонала и/или наличия доступных и адаптированных источников информации/программных продуктов/алгоритмов, а также систематического уточнения у пациента понимания информации и погашения возможной негативной реакции с его стороны. Корреляция ответов респондентов с полом или стажем работы по специальности также отсутствовала.



РИС. 3. Информационные проблемы специалистов при проведении фармацевтического консультирования

Не менее важной составляющей процесса фармацевтического консультирования является информационная. Распределение ответов респондентов по наличию трудностей при ее реализации представлено на рис. 3. Суммарно утвердительных ответов было 89%.

Основными проблемами проведения фармацевтического консультирования большинство респондентов назвали недостаточность собственных знаний, необходимость регулярного повышения квалификации и сложность специализированной информации. На основе полученных данных анкетирования можно сделать вывод о рациональности обучения специалистов в том числе непосредственно на рабочем месте, а также о создании адаптивных информационных материалов с упрощением и объединением данных. Именно на необходимости систематизации данных при осуществлении фармацевтического консультирования чаще указывали респонденты с большим стажем работы по специальности ($r_s=0,130,3220,49$; $p=0,002$).

На следующем этапе социологического опроса было проведено сравнение мнений специалистов и пациентов. Распределение ответов посетителей представлено на рис. 4.



РИС. 4. Недостатки фармацевтического консультирования в аптечных организациях, по мнению пациентов

Не отметили каких-либо сложностей при получении фармацевтического консультирования 70% респондентов. На существование недостатков указали 123 пациента (далее они были взяты за 100%). Опрошенные посетители аптек, так же как и специалисты, в качестве основных проблем называют организационные. Достоверной корреляции с полом и возрастом респондентов не выявлено. Основной сложностью была недостаточность ассортимента ЛП в аптечной организации. Указанный недостаток устраняется совершенствованием маркетинговой деятельности (изучение спроса), логистики (товарной и транспортной), системы заказа и учета дефектуры.

Мнения посетителей и специалистов совпали относительно основных организационных, коммуникативных и информационных проблем: занятость сотрудника, сложность адаптации и восприятия информации посетителем. При этом на безразличие работников аптек указали 15,4% посетителей, а на отсутствие мотивации – только 7,6% специалистов, что может быть обусловлено наличием конфликта интересов у обоих участников процесса: «эффективность лечения – желание сэкономить», с одной стороны, и «эффективность лечения – коммерческие задачи» – с другой. Таким образом, при оказании услуги по фармацевтическому консультированию необходим учет потенциальных интересов всех участников процесса при условии постоянного совершенствования и актуализации стандартов обслуживания посетителей и контроля за их практическим осуществлением.

ВЫВОДЫ

Большинство опрошенных посетителей аптек удовлетворены качеством фармацевтического консультирования, причем 70%

респондентов не отметили каких-либо проблем. Среди указанных недостатков преобладают организационные – отсутствие времени у специалиста и занятость работника аптеки для пациента. Среди наиболее важных коммуникативных и информационных недостатков преобладают сложность медицинской и фармацевтической информации, ее интерпретации для пациентов и трудности восприятия. Одним из наиболее рациональных способов устранения указанных недостатков является оптимизация алгоритмов оказания услуги по фармацевтическому консультированию с адаптацией информации для пациента и возможностью ее использования «работником первого стола» непосредственно на рабочем месте.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ягудина Р.И., Логвинюк П.А. Ответственное самолечение – осознанный подход к своему здоровью // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2018. – №4. – С. 8–11.
2. Смолина В.А., Новокрещенова И.Г. Мнение фармацевтических работников об аптеке как элементе системы охраны здоровья населения // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2018. – №9. – С. 20–25.
3. Мищенко М.А., Иванова О.М., Пономарева А.А. и др. Оценка роли фармацевтических специалистов в системе охраны здоровья граждан // Евразийское научное объединение. – 2019. – №6–3 (52). – С. 208–211.
4. Гайсаров А.Х. Правовой статус фармацевтического консультирования как фармацевтической услуги, предоставляемой в аптечных организациях // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. №5. – С. 117–120.

5. Ворожцова Е.С., Кашина Е.В., Солонина А.В. Исследование употребления дефиниций «пациент» и «потребитель» при оказании фармацевтических услуг населению в аптечных организациях // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2019. – №2. – С. 74–75.
6. Петрова С.В., Кононова С.В., Пономарева А.А. и др. Фармацевтическое консультирование: эффективность и безопасность // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2019. – №11. – С. 40–46.
7. Чупандина Е.Е., Родивилова А.Ю. Проблемы взаимодействия медицинских представителей и фармацевтических работников в аптечных организациях и пути их решения // Вестник Воронежского государственного университета. Серия «Химия. Биология. Фармация». – 2018. – №4. – С. 169–177.
8. Кашапов М.М., Желткевич О.В. Коммуникативная компетентность фармацевтических специалистов // Известия Иркутского государственного университета. Серия «Психология». – 2018. – Т. 23. – С. 50–58.
9. Олейникова Т.А., Пожидаева Д.Н., Барыбина Е.С. Фармацевтическое консультирование на основе товароведческого анализа потребительских свойств лекарственных препаратов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22. – №3. – С. 53–58.
10. Косова И.В., Неволina Е.В., Крупнова И.В. Фармацевтическое консультирование: новые функции и полномочия аптечных работников // Вестник Росздравнадзора. – 2018. – №4. – С. 44–52.
11. Косякова Н.В., Рогов О.А., Дергоусова Т.Г. К вопросу об актуальности рецептурного отпуска антибиотиков // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2018. – №4. – С. 20–24.
12. Кирщина И.А., Солонина А.В. О фармацевтическом консультировании, санитарной грамотности и безопасности применения лекарственных препаратов в гериатрии // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2019. – №2. – С. 71–73.
13. Василенко Е.А., Динейкина Е.В., Сергеева Е.О. Медицинская безграмотность населения как барьер в коммуникации фармацевта и пациента // The Scientific Heritage. – 2020. – №43. –1 (43). – С. 53–56.
14. Расчет размера выборки. Онлайн-калькулятор. URL: <https://socioline.ru/rv.php> (дата обращения 15.07.2020).

PROBLEMS OF PHARMACEUTICAL CONSULTATIONS AND WAYS TO SOLVE THEM: STANDARDIZATION, TRAINING, ADAPTATION OF INFORMATION

M.S. Soboleva¹, E.E. Loskutova², I.V. Kosova², I.V. Amelina¹

¹ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Since 2017, in the Russian Federation quite a lot of research has been devoted to the actual legal status of pharmaceutical consultation and its information content. Nevertheless, unified approaches to this process are only being formed, and the problems of providing services directly in the pharmacy organization are not sufficiently developed. The aim of the study was to compare the opinions of specialists and patients about

the difficulties of pharmaceutical consultations to determine vectors of process improvement. Materials and methods: questioning of pharmaceutical specialists «the first table workers» (n=93) and patients visiting pharmaceutical organizations (n=576). The main organizational difficulty is the time constraints for the specialist. The main communicative problems are the concern of dissatisfaction of visitors waiting in line and the difficulty of interpreting specialized information for the patient. The identified information problems are lack of own knowledge and the need for regular training. The main disadvantages for patients were a narrow range of drugs, the lack of time of a pharmacy worker and the difficulty of understanding the terminology used. For advance the consultation process, first of all, it is necessary to optimize the range of drugs in pharmacy organizations, conduct training for personnel, improve standard operating procedures and algorithms for providing a service with information adapted for the specialists and patient.

Keywords: pharmaceutical consultation, drugstores, problems, organization, improvement

УДК 543.89

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.49.35.001>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСТОТЫ НОВОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО) ДИБЕНЗОАТ НАТРИЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

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

В.Ф. Апраксин, старший преподаватель кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ), г. Санкт-Петербург

Г.М. Алексеева, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ), г. Санкт-Петербург

Разработаны и валидированы методики определения родственных примесей и остаточных органических растворителей для определения чистоты ранее незарегистрированной фармацевтической субстанции 4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия с использованием методов высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хроматографии.

Ключевые слова: фармацевтическая субстанция, чистота, родственные примеси, остаточные органические растворители, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография

При стандартизации новой фармацевтической субстанции (ФС) одной из важнейших характеристик является ее чистота, определяемая такими показателями качества, как «Температура плавления», «рН», «Потеря в массе при высушивании», «Сульфатная зола», «Тяжелые металлы» и «Микробиологическая чистота», которые являются стандартными. Процедуры и критерии оценки

качества субстанции определены общими фармакопейными статьями (ОФС) Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ). Определение примесей по показателям «Родственные примеси» и «Остаточные органические растворители» (ООР) требует разработки методик анализа, пригодных для оценки качества субстанции, с учетом схемы синтеза (использованных исходных соединений и растворителей).

Целью настоящего исследования явилась разработка и валидация методик определения родственных примесей и ООР в новой ФС «4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия» с использованием хроматографических методов анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Субстанция 4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия (условное название – малабен), синтезирована на кафедре органической химии СПХФУ, является производным малонового эфира (МЭ) и п-аминобензойной

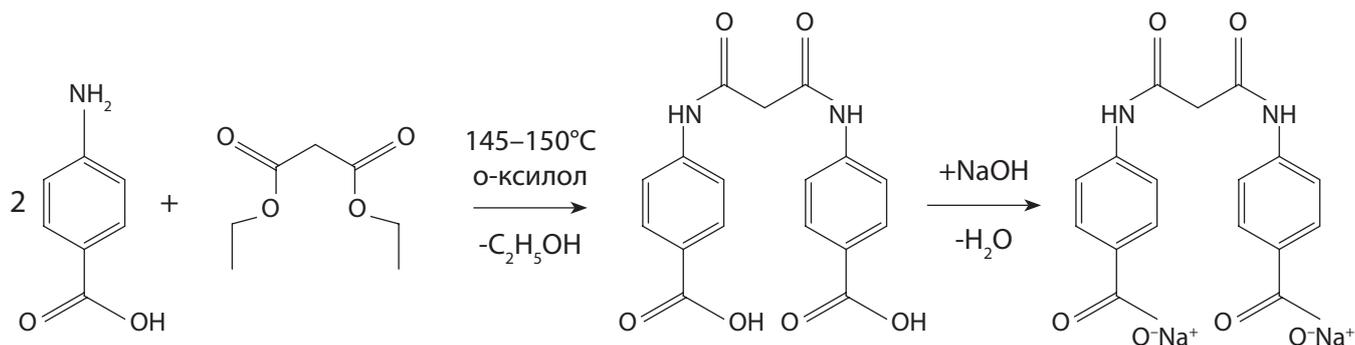


РИС. 1. Схема синтеза 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия

кислоты (ПАБК) и обладает антиатеросклеротическим, антиалкогольным и антиоксидантным действием [1,2]. Исследования проводили с использованием микроколоночного высокоэффективного жидкостного хроматографа «Милюхром А-02» с УФ-детектором и колонкой, заполненной сорбентом ProntoSIL 120-5-C18 AQ, геометрией 75×2 мм (производитель – «Эконова», Россия, Новосибирск), а также газового хроматографа «Кристалл 5000» с пламенно-ионизационным детектором и колонкой с полидиметилсилоксановой неподвижной жидкой фазой Solgel MS-1 (производитель – СКБ «Хроматэк», Россия, Йошкар-Ола).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез малабена проводят по схеме, представленной на рис. 1, с последующей перекристаллизацией из спирта. Малабен представляет собой динатриевую соль, легко растворим в воде; практически нерастворим в ацетонитриле, этаноле, этилацетате, хлороформе. Протонированная форма 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия нерастворима в воде, спирте, ацетонитриле, этилацетате, растворима в ДМСО/ДМФА.

В качестве родственных примесей, исходя из схемы синтеза, в целевом продукте возможно наличие исходных соединений ПАБК и МЭ, а также побочного продукта

4-((3-оксо-3-этоксипропаноил) амино) бензойной кислоты, который представляет собой монозамещенный амид МЭ (условное название – этмабен) (рис. 2).

При разработке методик анализа примесей руководствовались общими нормами к предельным содержаниям идентифицированных примесей, предъявляемыми ГФ РФ, которые не должны превышать 0,1%.

ООР о-ксилол относится к II классу токсичности, и его содержание в субстанции допустимо в пределах 0,217%. Потеря в массе при высушивании (ПМПВ) субстанции составляла менее 0,5%, поэтому этиловый спирт, используемый на последней стадии синтеза, не контролировали [3].

Определение нелетучих родственных примесей проводили методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с УФ-детектированием.

Выбор состава подвижной фазы был обусловлен химическими свойствами определя-

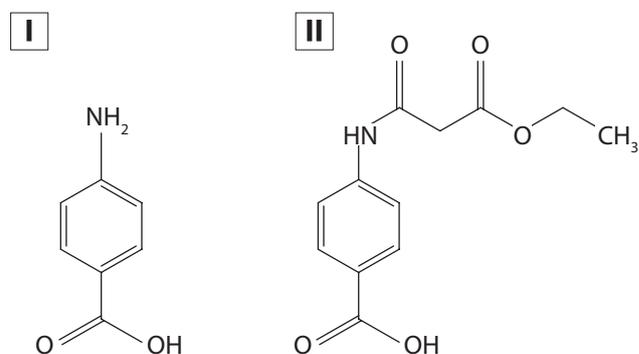


РИС. 2. Структурные формулы родственных примесей (I – ПАБК, II – этмабен)

УСЛОВИЯ АНАЛИЗА

Колонка	ProntoSIL 120-5-C18 AQ 75 мм × 2 мм × 5 мкм, допускается использование альтернативной колонки, удовлетворяющей требованиям пригодности хроматографической системы
Подвижная фаза	Раствор фосфорной кислоты (рН=2,8) – метанол Линейный градиент от 30 до 80% метанола. Время записи хроматограммы 20 минут.
Скорость потока	0,1 мл/мин
Температура колонки	40°C
Длина волны детектора	270 нм
Объем пробы	2 мкл

емых примесей и ФС. Исследуемые объекты анализа являются полярными соединениями, поэтому для увеличения их сродства к обращенно-фазовому сорбенту и, соответственно, увеличения эффективности и селективности хроматографического разделения рН подвижной фазы должен иметь низкое значение. Значение рКа для ПАБК составляет 4,85 [4], для малабена – 5,6 и 7,2 [5]. Исходя из этих значений, было подобрано оптимальное значение рН, равное 2,8. Следует отметить, что более низкое значение рН приводит к выпадению осадка протонированной формы малабена.

При выбранном значении рН все анализируемые соединения имеют максимум поглощения области 270 нм. Выбранные условия хроматографического анализа [6] приведены в табл. 1.

Испытуемый раствор готовили в концентрации 1 мг/мл. Стандартные растворы примесей готовили последовательным разбавлением исходных растворов до концентрации 1 мкг/мл. В качестве растворителя использовали 40%-ный раствор метанола в воде. Для оценки разрешения пиков был приготовлен модельный раствор (испытуемый раствор

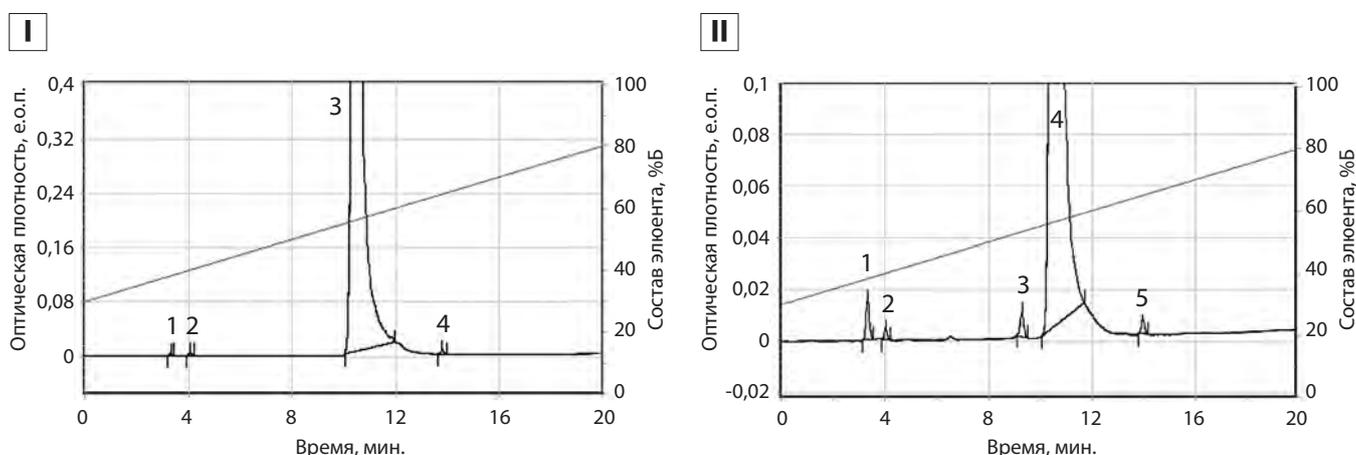


РИС. 3. Типичные хроматограммы ВЭЖХ (I – испытуемый раствор: пик 1 – ПАБК, пик 2 – е.н.п., пик 3 – малабен; II – испытуемый раствор с добавкой специфических примесей: пик 1 – ПАБК, 2 – е.н.п., 3 – этмабен, 4 – малабен, 5 – е.н.п.)

с добавками идентифицированных примесей). Типичные хроматограммы испытуемого и модельного растворов приведены на рис. 3.

Результаты анализа испытуемых растворов и растворов с добавками известных примесей показали наличие примеси ПАБК (содержанием менее 0,1%) и пиков единичных неидентифицированных примесей, а также отсутствие примеси этмабена.

Определение летучей родственной примеси и остаточных органических растворителей проводили методом газовой хроматографии с использованием пламенно-ионизационного детектора. Для определения содержания МЭ в качестве неподвижной фазы (НФ) целесообразно использовать хроматографическую

колонку с умеренно-полярной НФ (к примеру, цианопропилфенилметилполисилоксан), например, DB-624, ZB-624, DB-1701, DB-210. Ввиду того, что число аналитов в образце незначительно, возможно использование полифенилметилсилоксановой НФ, например, HP-5, ZB-5, DB-5, SE-54, OV-5, ПФМС, или диметилполисилоксановой, например, HP-1, ZB-1, DB-1, SE-30, OV-1, ПМС [7]. Испытания ФС на содержание летучих родственных примесей были проведены в следующих хроматографических условиях (см. табл. 2).

На рис. 4 приведены типичные хроматограммы определения примеси малонового эфира в выбранных хроматографических условиях.

Таблица 2

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ ЛЕТУЧИХ РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ

Колонка	Хроматографическая капиллярная колонка с диметилполисилоксановой НЖФ Solgel MS-1, толщина пленки НЖФ 0,25 микрометра, внутренний диаметр колонки 0,25 миллиметра, длина колонки 30 метров, или аналогичная, удовлетворяющая критериям пригодности хроматографической системы
Газ-носитель	Гелий, давление на входе в колонку 75 кПа, деление потока 1/50
Кондиционирование колонки	При температуре термостата колонок 250°C в течение 30 минут
Температура термостата колонки	Режим программирования температур: начальная температура термостата колонок 100°C в течение 4 минут, затем увеличение со скоростью 5°C/мин до 155°C, после чего увеличение температуры термостата колонки до 250°C для последующего кондиционирования (продувки)
Температура инжектора	240°C
Температура детектора	250°C
Объем пробы	2 мкл
Детектор	Пламенно-ионизационный. Условия газового питания в соответствии с его эксплуатационной документацией либо: расход воздуха 300 мл/мин, расход водорода 30 мл/мин, поддув 10 мл/мин
Время хроматографирования	Ориентировочное время хроматографирования 15 минут или на 50% больше времени удерживания малонового эфира

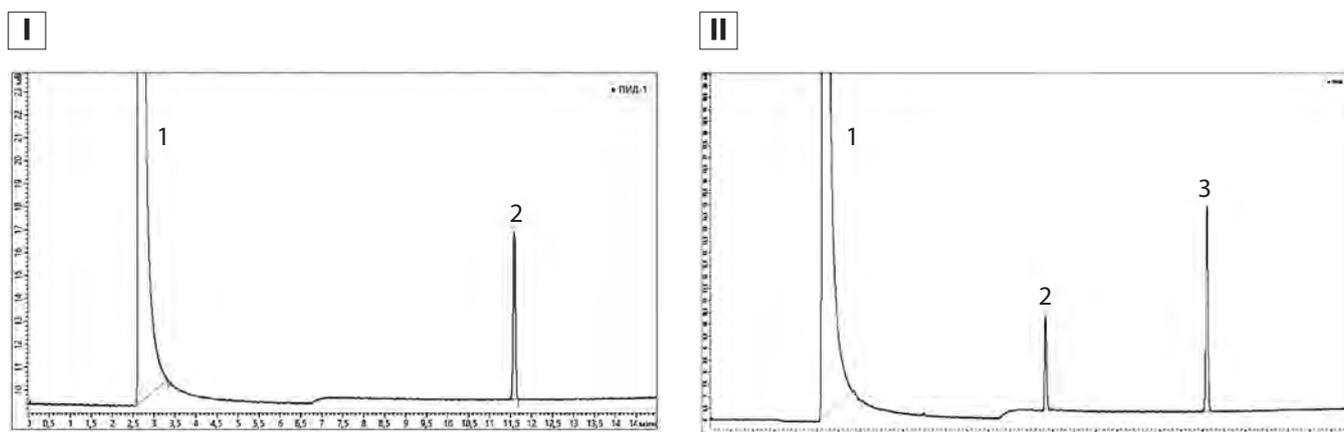


РИС. 4. Типичные хроматограммы ГХ (I – испытуемый раствор: пик 1 – этиловый спирт, пик 2 – нафталин; II – испытуемый раствор с добавкой примеси малонового эфира: пик 1 – этиловый спирт, пик 2 – малоновый эфир, пик 3 – нафталин)

Определение остаточного содержания о-ксилола проводили в тех же хроматографических условиях (рис. 5).

Для повышения воспроизводимости результатов анализ проводили с использованием внутреннего стандарта (нафталин). Для всех

приведенных выше методик анализа провели валидационную оценку по следующим показателям: специфичность, предел количественного определения, линейность, прецизионность, правильность, аналитическая область, устойчивость, пригодность хроматографической

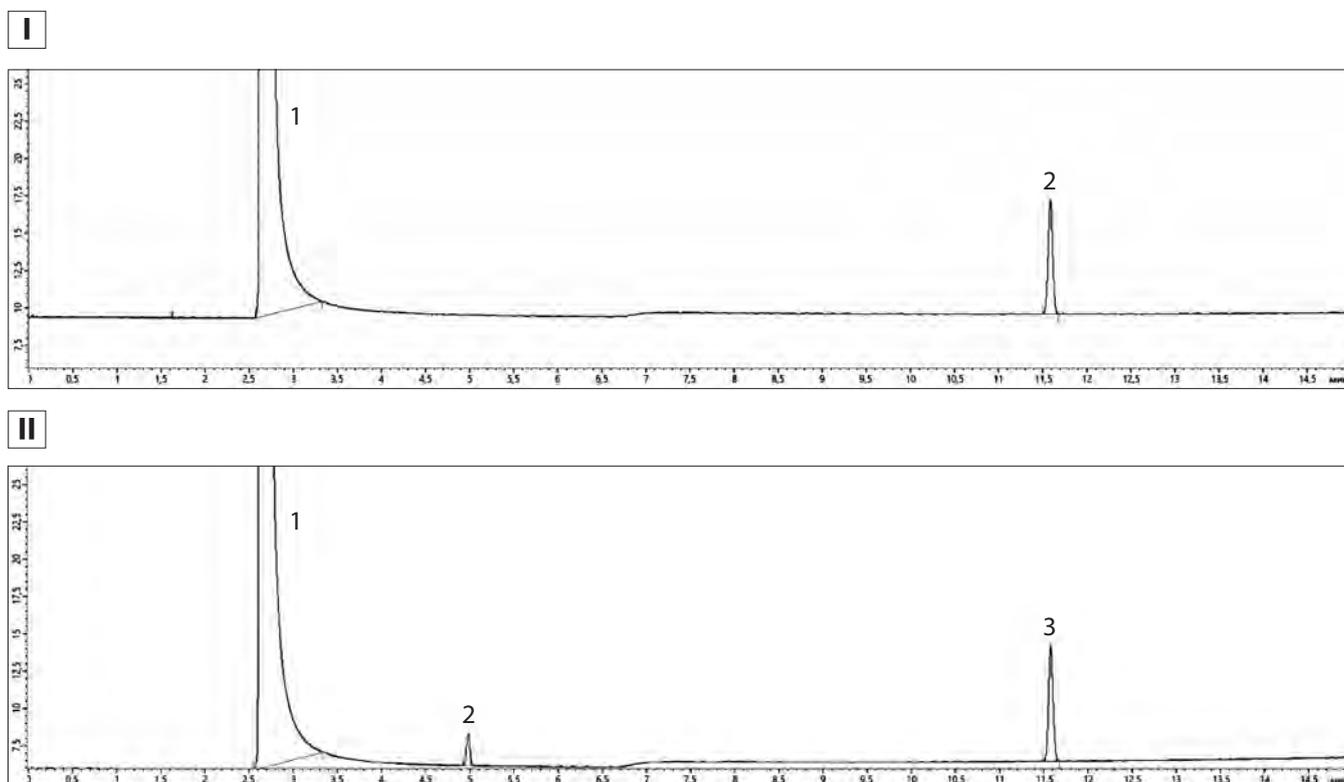


РИС. 5. Типичные хроматограммы ГХ (I – испытуемый раствор: пик 1 – этанол, пик 2 – нафталин; II – испытуемый раствор с добавкой о-ксилола: пик 1 – этиловый спирт, пик 2 – о-ксилол, пик 3 – нафталин)

РЕЗУЛЬТАТЫ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

Валидационный показатель	Результат проверки валидационного показателя аналитической методики		
	Родственные примеси методом ВЭЖХ	Родственные примеси методом ГХ	Остаточные органические растворители
Специфичность	<ul style="list-style-type: none"> растворитель не имеет системных пиков и не мешает определению родственных примесей; разрешение между пиками составляет более 2,5 	На хроматограммах присутствуют только те пики, которые соответствуют требованиям специфичности хроматографической системы, и отсутствуют коэлюирующиеся системные пики	На хроматограммах присутствуют только те пики, которые соответствуют требованиям специфичности хроматографической системы, и отсутствуют коэлюирующиеся системные пики
Линейность	<ul style="list-style-type: none"> $r = 0,9995$; отрезок, отсекаемый на оси Y, – 4,0% 	<ul style="list-style-type: none"> $r = 0,9994$; абсолютное значение свободного члена в уравнении линейной регрессии (0,0002) не превышает его доверительный интервал (0,00745) 	<ul style="list-style-type: none"> $r = 0,9970$; абсолютное значение свободного члена в уравнении линейной регрессии (0,0024) не превышает его доверительный интервал (0,045)
Предел количественного определения	При концентрации 0,1 мкг/мл: <ul style="list-style-type: none"> соотношение сигнал/шум 14,8; RSD = 3,4% 	При концентрации 3 мкг/мл: <ul style="list-style-type: none"> соотношение сигнал/шум 30 	При концентрации 1,6 мкг/мл: <ul style="list-style-type: none"> соотношение сигнал/шум 30
Сходимость	RSD = 1,3%	RSD = 3%	RSD = 4%
Внутрилабораторная прецизионность	<ul style="list-style-type: none"> $F_{\text{экс.}} = 2,14 < F_{\text{табл}} = 5,05$ $t_{\text{экс.}} = 2,02 < t_{\text{табл}} = 2,20$ 	<ul style="list-style-type: none"> $F_{\text{экс.}} = 1,42 < F_{\text{табл}} = 5,05$ $t_{\text{экс.}} = 2,05 < t_{\text{табл}} = 2,57$ 	<ul style="list-style-type: none"> $F_{\text{экс.}} = 1,91 < F_{\text{табл}} = 4,28$ $t_{\text{экс.}} = 0,86 < t_{\text{табл}} = 2,45$
Правильность	Абсолютное значение свободного члена в уравнении линейной регрессии (0,0070) не превышает его доверительный интервал (0,0075)	Отличие полученных и заданных содержаний МЭ в растворе статистически незначимо при доверительной вероятности 95%	Отличие полученных и заданных содержаний МЭ в растворе статистически незначимо при доверительной вероятности 95%
Аналитическая область	От 0,1 до 1,2 мкг/мл (от ПКО до 120% содержания примеси)	От 3 до 80 мкг/мл (от ПКО до 150% содержания примеси)	От 1,6 до 40 мкг/мл (от ПКО до 150% содержания примеси)

Таблица 4

**АНАЛИЗ ОБРАЗЦОВ 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО) ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ
ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ЧИСТОТЫ**

Показатель качества	Норма	Результаты испытаний		
		с. 010317	с. 020417	с. 030517
Родственные примеси, %	Примесь ПАБК – не более 0,1; е.н.п* – не более 0,1; сумма примесей – не более 0,5	Не обнаружена Менее 0,1 Менее 0,5	Менее 0,1 Менее 0,1 Менее 0,5	Менее 0,1 Менее 0,1 Менее 0,5
	Малоновый эфир – не более 0,1	Не обнаружен	Не обнаружен	Не обнаружен
ПМПВ, %	Не более 0,5	0,31	0,35	0,4
ООР, %	о-ксилол – не более 0,217	Не обнаружен	Не обнаружен	Не обнаружен

* е.н.п. – единичная неидентифицированная примесь

системы. Результаты валидации, представленные в табл. 3, показывают, что аналитические методики пригодны для решения поставленных задач.

Определение чистоты субстанции 4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия проводили на трех сериях образца [8]. Результаты анализа представлены в табл. 4.

ВЫВОДЫ

- В ходе проведенных экспериментов:
- разработаны методики хроматографического анализа (ВЭЖХ и ГХ) родственных примесей и ООР в субстанции 4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия, проявляющей фармакологическую активность;
 - проведена валидация разработанных методик;
 - результаты анализа трех серий определения чистоты субстанции 4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия по показателям «Родственные примеси» и «Остаточные

органические растворители» соответствуют заявленным требованиям.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Патент РФ №2624729, 06.07.2017. Способ получения 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия // Патент России №2624729. 2017. Бюлл. №19 / Юсковец В.Н., Чернов Н.М., Яковлев И.П., Наркевич И.А.
2. Бажанова Е.Д., Оковитый С.В., Белых М.А. Влияние 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия и метформина на динамику апоптоза и пролиферации гепатоцитов у мышей с сахарным диабетом и ожирением // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Том 81, №5. – С. 17–20.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. Том 1 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
4. U.S. National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information [сайт].

URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/978#section=Dissociation-Constants>

5. Алексеева Г.М., Апраксин В.Ф., Генералова Ю.Э. Изучение кислотно-основных свойств, разработка и валидация методики количественного определения оригинальной фармацевтической субстанции // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2019. – Том 8, №1. – С. 66–71.
6. Генералова Ю.Э., Алексеева Г.М. Оптимизация условий хроматографического определения примесей в фармацевтической субстанции 4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия // Сборник материалов международной конференции «Современные достижения фармацевтической науки и практики», – Витебск. – 2019. – С. 198–201.
7. NIST Chemistry WebBook, SRD 69 [сайт]. URL: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C105533&Units=SI&Mask=3069>
8. Миронов А.Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 2. – М.: Гриф и К. 2013. – 280 с.

DETERMINATION OF THE PURITY OF THE NEW PHARMACEUTICAL SUBSTANCE 4,4'-(PROPANDIAMIDO)DIBENZOATE SODIUM BY CHROMATOGRAPHIC METHODS

Y.E. Generalova, V.F. Apraksin, G.M. Alekseeva

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

For determination purity of novel active pharmaceutical ingredient in the research, procedures were developed, validated and tested for the determination of related impurities (4-aminobenzoic acid, 4-((3-oxo-3-ethoxypropanoil)amino)benzoic acid, 4-(carboxyacetyl)amino)benzoic acid and malonic ester) and residual organic solvents (o-xylene) in the new pharmaceutical substance 4,4'-(propanediamido) dibenzoate sodium using high performance liquid chromatography and gas chromatography.

Keywords: active pharmaceutical ingredient, purity, related impurities, residual organic solvents, high performance liquid chromatography, gas chromatography

УДК 615.322.547.458.88.544

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.96.60.002>

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕКТИНОСОДЕРЖАЩИХ ВЕЩЕСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОСМЕИ ДВАЖДЫПЕРИСТОЙ, МЕЖДУ ДВУМЯ ЖИДКИМИ ФАЗАМИ

Е.О. Куличенко, преподаватель кафедры микробиологии и иммунологии с курсом биологической химии, аспирант кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, г. Пятигорск, evgenia.kuli4enko@yandex.ru

Л.П. Мыкоц, канд. фарм. наук, доцент кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, г. Пятигорск, 58041@mail.ru

Н.А. Туховская, канд. хим. наук, преподаватель кафедры аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, г. Пятигорск, ninatuk@mail.ru

О.А. Андреева, канд. хим. наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, г. Пятигорск, oa-51934@yandex.ru

Э.Т. Оганесян, доктор фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, г. Пятигорск, edwardov@mail.ru

В данной работе исследовалось распределение пектиновых веществ, полученных из травы космеи дваждыперистой разных сортов – *Purity*, *Rosea*, *Dazzler*. Диапазон концентраций водных растворов 0,1–1,0%, экстракционные системы «этилацетат – вода», «н-октанол – вода». Показана эффективность экстракции в зависимости от сорта космеи дваждыперистой и природы экстрагента.

Ключевые слова: жидкостная экстракция, пектиновые вещества, этилацетат, н-октанол, *Cosmos bipinnatus* Cav., коэффициент распределения

Космея дваждыперистая (*Cosmos bipinnatus* Cav.) представляет собой однолетнее растение высотой от 50 до 150 см, с мощными, гибкими, прямостоячими и неразветвленными

стеблями. Листья супротивные, дважды рассеченные. Соцветия представлены корзинками. Корзинки крупные, диаметром от 3 до 7 см. Цветки двух типов: срединные – трубчатые, мелкие, пятимерные, актиноморфные, ярко-желтого цвета, краевые – язычковые, крупные, трехмерные, зигоморфные, различной окраски (зависит от сорта). Плод представлен сеянкой серо-коричневого цвета. Космея дваждыперистая в дикой природе встречается в лесах Южной Америки и Мексики. Растение культивируется в климатических условиях различных субъектов Российской Федерации (Ставропольский край, Краснодарский край, Ростовская область, Московская область, Волгоградская область, Астраханская область, Урал, различные районы Сибири, Республика Бурятия, Забайкалье, Южная Якутия и др.), цветет с начала лета до глубокой осени. Космея

дваждыперистая образует плотные высокие заросли, ее часто используют для создания живой изгороди, а также для оформления клумб, рабаток, бордюров. В культуре растение неприхотливо, устойчиво к растительным, бактериальным и грибковым инфекциям. Размножается семенами и вегетативно [1,2].

Космея дваждыперистая представлена множеством сортов, самые распространенные из которых следующие:

- Dazzler – только распутившиеся соцветия этого сорта имеют красный окрас, который со временем меняется на малиновый или фиолетовый, стебли высокие (до 1,5 м), крепкие, прямостоячие, зачастую пигментированы в розовый или фиолетовый цвет;
- Purity – язычковые цветки снежно-белого цвета, трубчатые ярко-желтые, соцветия – корзинки на гибких цветоносах, высотой до 1 метра, стебли крепкие, прямостоячие, не пигментированные в розовый или фиолетовый цвет;
- Rosea – соцветия с язычковыми цветками розового цвета, высотой до 1,5 м, стебли крепкие, прямостоячие, пигментированы в розовый цвет [3,4].

О применении космеи в медицине данных мало, однако известно, что ее корни используются в тибетской медицине как кровоостанавливающее, жаропонижающее, мочегонное, антиоксидантное, тонизирующее средство.

Пектиновые вещества (ПВ) – важные биологические соединения, принимающие участие в производстве и накоплении энергии, удержании воды в клетках, активировании функций иммунной системы, детоксикации организма.

Применение пектинов в фармации и медицине является весьма перспективным. Источники его получения различны: листья, трава, плоды, овощи, ягоды и др.

Поэтому представляло интерес изучение физико-химических свойств и определение возможности применения пектиновых

веществ, выделенных из травы различных сортов космеи.

Химический состав *Cosmos bipinnatus* Cav. в настоящее время мало изучен. В международной литературе имеются сведения о наличии в растениях этого вида флавоноидов, эфирных масел, обладающих антимикробным действием. Углеводный состав можно считать практически неизученным, несмотря на достаточно высокий выход этих соединений при их получении (4–9% от исходной массы сырья), а также большую биомассу растения, неприхотливость выращивания и хорошую устойчивость к растительным инфекциям [5–7].

Цель работы – определить коэффициент распределения пектиновых веществ в двухфазной системе «органический растворитель – вода», установить их сорбционную способность. Высокая способность пектиновых веществ переходить из водной фазы в органическую при жидкостной экстракции позволит предположить способность данных ПВ к прохождению через полупроницаемые мембраны, в том числе и биологические. Пектиновые вещества широко применяются в лекарственных формах в качестве природных сорбентов, способных связывать тяжелые металлы. Проникновение ПВ через биологические мембраны внутрь клетки ведет к повышению их активности и предотвращению денатурации клеточных ферментов за счет связывания с тяжелыми металлами. Поэтому очень важно знать физико-химические свойства пектинов, в частности способность их к проникновению в модельных системах, воспроизводящих условия внутренней среды организма.

Исследуемые образцы ПВ представляли собой прозрачные и очень легкие пластинки светло-коричневого цвета, кислого запаха и вкуса, были растворимы в воде. После кислотного гидролиза в течение 48 часов на водяной бане определяли моносахаридный состав полученного гидролизата. Установлено,

что в состав ПВ всех сортов входят моносахара: глюкоза, арабиноза, галактурановая кислота [8,9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выделение пектиновых веществ из травы трех сортов космеи дваждыперистой проводили по методу Н.К. Кочеткова и М. Sinner (рис. 1),

выход составляет для сорта Purity 4,23%, для сорта Rosea 6,85%, а для сорта Dazzler 8,37%, что само по себе заслуживает внимания с точки зрения использования данного растения в качестве источника препаративного получения этих соединений [10]. В этой связи представляло интерес изучение их физико-химических характеристик, в частности степень извлечения, коэффициент распределения, степень ассоциации.

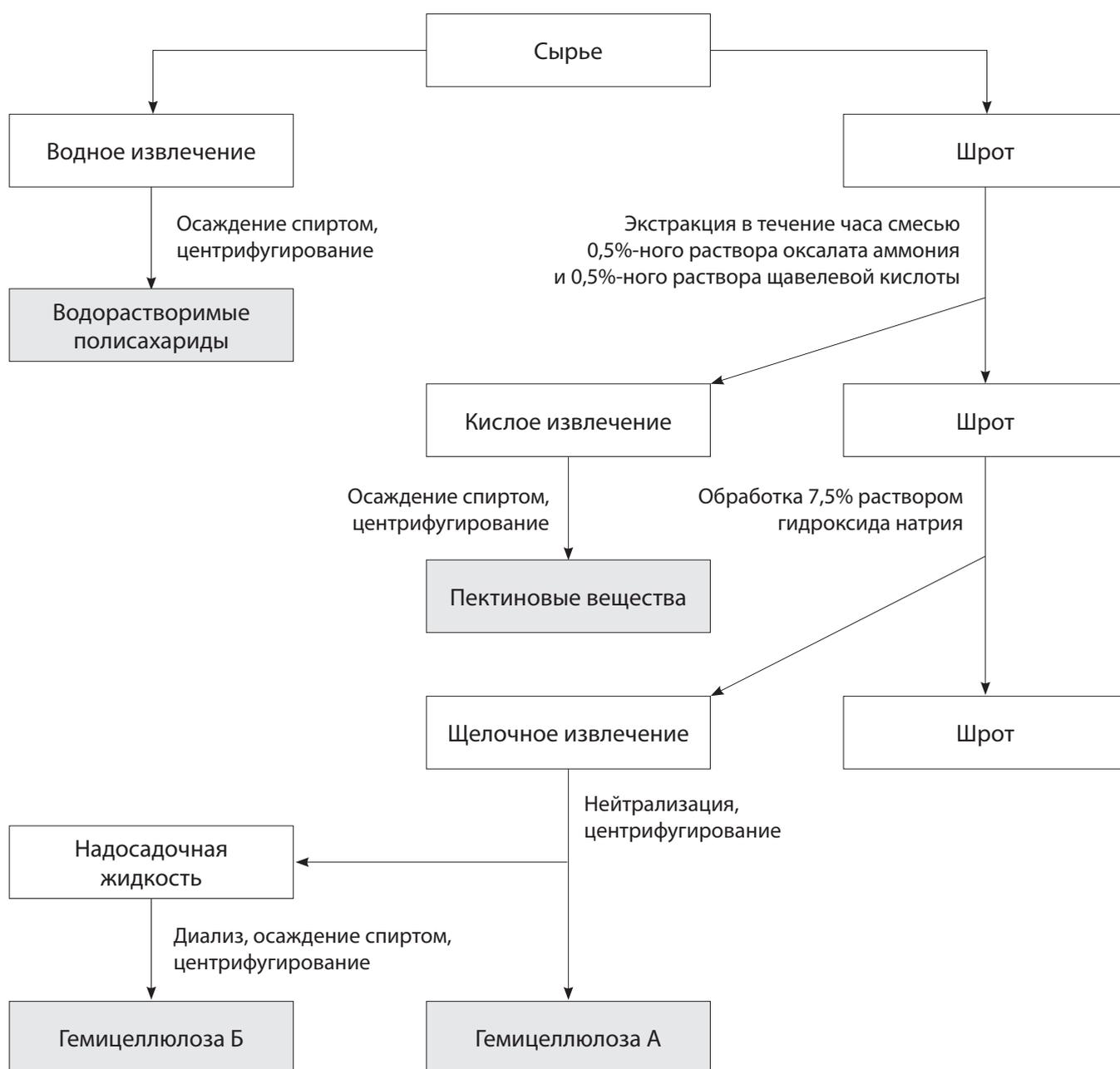


РИС. 1. Схема получения различных фракций полисахаридов из травы космеи дваждыперистой

Для полученных ПВ изучалось их распределение между двумя фазами несмешивающихся жидкостей с привлечением кондуктометрии для установления равновесных концентраций в процессе экстракции. В работе использовали кондуктометр марки «Эксперт-002». Готовились водные растворы в интервале концентраций от 0,1% до 1%, измерялась их электрическая проводимость, строился калибровочный график зависимости от C .

Метод основан на различной растворимости ПВ в воде и экстрагенте. Чем лучше вещество растворяется в экстрагенте, тем оно более химически устойчиво к нему, чем меньше ПВ растворяет в себе экстрагент, тем более эффективен процесс экстракции и сам метод [12].

К 30 мл водного раствора ПВ добавляли 30 мл органического растворителя. В качестве органического растворителя использовали сложный эфир – этилацетат и спирт – n -октанол марки «х.ч.». Данные растворители выбраны с учетом требований, предъявляемым к экстрагентам: низкая растворимость в воде, малая упругость пара при комнатной температуре, высокая экстракционная способность, нетоксичность, отличающаяся от воды плотность. n -октанол был выбран потому, что мембраны желудочно-кишечного тракта сравнимы с системой « n -октанол – вода».

Растворы периодически встряхивали и после достижения концентрационного равновесия (30 мин.) отделяли водную фазу. Измеряли электрическую проводимость водного раствора и определяли равновесные концентрации ПВ в обеих фазах. Рассчитывали коэффициент распределения – концентрационную константу распределения по формуле (1):

$$K = \frac{C_1}{C_2^n}, \quad [11] (1)$$

где n – степень ассоциации, C_1 и C_2 – равновесные концентрации ПВ в рафинате и экстрагенте.

Коэффициент распределения характеризует динамическое равновесие в процессе экстракции. Его величина зависит от природы ПВ, чистоты экстрагента, температуры.

Равновесную концентрацию ПВ в воде определяли, используя линейные зависимости $1/R_0$ от C , показанные на примере ПВ, полученных из травы космеи сортов *Rosea* и *Dazzler* (рис. 2).

Степень ассоциации устанавливали с помощью биологарифмической изотермы распределения, показанной на примере ПВ, полученных из травы космеи дваждыперистой сорта *Purity* (рис. 2).

Результаты эксперимента представлены в табл. 1.

Сорбционная способность ПВ по отношению к ионам свинца изучалась *in vitro*. Использовался метод изолирования Оствальда [8], учитывающий изменение концентрации одного участника процесса комплексообразования при минимальном влиянии другого. При этом реакция проводится с избытком сорбента, тогда скорость сорбции пропорциональна концентрации взятого в недостатке реагента (ионов свинца).

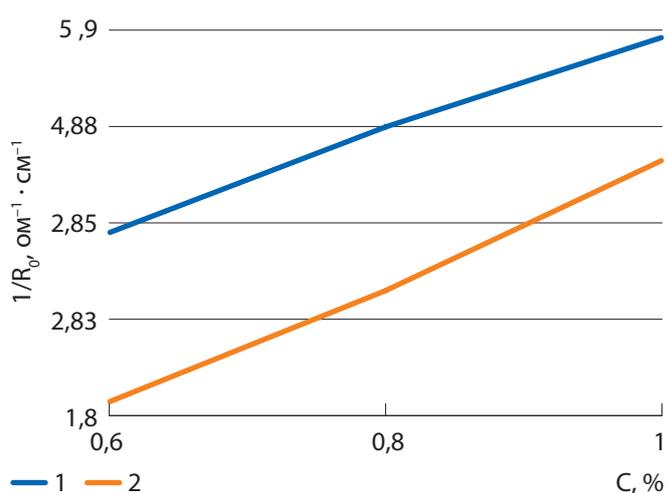


РИС. 2. Зависимость электрической проводимости водных растворов ПВ от концентрации: 1 – ПВ, полученные из травы космеи дваждыперистой сорта *Rosea*, 2 – ПВ, полученные из травы космеи дваждыперистой сорта *Dazzler*

Таблица 1

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ПРОВОДИМОСТИ
ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ПВ И РАВНОВЕСНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ**

C, %	$1/R_0 \cdot 10^3,$ $\text{ом}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$	$1/R_1 \cdot 10^3,$ $\text{ом}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$	C ₁ , %	C ₂ , %	lgC ₁	lgC ₂	K	n
Сорт Purity, экстрагент – этилацетат								
0,4	0,56	0,42	0,075	0,025	-1,12	-1,6	1,25	0,76
0,2	1,15	0,81	0,14	0,06	-0,85	-1,22	1,19	
0,1	2,30	1,6	0,28	0,12	-0,55	-0,92	1,4	
							K _{cp} = 1,28	
Сорт Rosea, экстрагент – этилацетат								
0,6	3,76	2,67	0,48	0,12	-0,32	-0,92	0,76	0,22
0,8	4,87	3,38	0,52	0,28	-0,28	-0,55	0,68	
1	5,81	3,95	0,66	0,34	-0,18	-0,45	0,84	
							K _{cp} = 0,75	
Сорт Rosea, экстрагент – н-октанол								
0,4	1,91	1,50	0,45	0,15	-0,35	-0,82	2,14	0,83
0,8	2,66	2,09	0,61	0,19	-0,21	-0,72	2,44	
1	3,20	2,50	0,80	0,20	-0,09	-0,69	3,07	
							K _{cp} = 2,55	
Сорт Dazzler, экстрагент – этилацетат								
0,6	1,69	1,93	0,59	0,01	-0,23	-2,00	0,85	0,08
0,8	3,13	2,59	0,71	0,09	-0,15	-1,05	0,85	
1	4,50	3,06	0,96	0,04	-0,02	-1,39	1,0	
							K _{cp} = 0,9	

После взаимодействия ацетата свинца с водными растворами ПВ и отделения осадка пектата свинца определение ионов свинца в фильтрате проводили титрованием 0,01 М ЭДТА (натрия этилендиаминтетраацетат двузамещенный) в среде ацетатного буфера (рН=5). В качестве индикатора использовали ксиленоловый оранжевый. Титрование проводили до перехода малиновой окраски в лимонно-желтую [8]. Результаты эксперимента пред-

ставлены на примере ПВ, полученных из космеи дваждыперистой сорта Rosea, в табл. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Графически определить константу распределения и степень ассоциации помогает логарифмирование уравнения изотермы распределения:

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ Pb²⁺ В ПРОЦЕССЕ СОРБЦИИ НА ПВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ТРАВЫ КОСМЕИ ДВАЖДЫПЕРИСТОЙ СОРТА ROSEA

Сорт	t, мин.	Количество ионов Pb ²⁺ , мг/г	Количество ионов Pb ²⁺ , ммоль/л	Процент связывания, %	КС, мг/г
Rosea	0	82,9	40,0	–	–
	5	53,9	26,0	65,0	359,2
	10	18,7	9,0	77,5	428,3
	20	16,6	8,0	80,0	442,1
	30	14,5	7,0	82,5	456,0
	60	14,5	7,0	82,5	456,0

$$\lg K = \lg C_1 - n \lg C_2; \quad (2)$$

Это уравнение прямой позволяет определить степень ассоциации как тангенс угла наклона графика к оси абсцисс.

Отрезок, отсекаемый прямой от оси ординат, соответствует lgK.

Исследуемые ПВ являются полиэлектролитами, которые в зависимости от pH могут находиться как в молекулярной, так и в ионной форме. Изоэлектрическая точка ПВ, определенная в ацетатном буферном растворе, составила pH=4,7. Эту концентрацию водородных ионов поддерживали при экстракции. В дальнейшем предполагается изучение этого процесса в условиях, близких к кислотности желудка, кишечника и температуре тела.

Для оценки эффективности экстракции мы рассчитывали массу экстрагируемого ПВ и степень извлечения по формуле:

$$m = m_0 \left[1 - \left(\frac{KV_1}{KV_1 + V_2} \right) \right], \quad [12] (3)$$

где m₀, m₁ – массы исходного ПВ и экстрагируемого; V₁, V₂ – объемы водного раствора и этилацетата; K – коэффициент распределения.

Степень извлечения определяли по отношению масс извлеченного ПВ в экстрагенте и содержащегося в исходном водном растворе. Расчеты показали, что степень извлечения ПВ этилацетатом для космеи сортов Rosea, Purity, Dazzler составила соответственно 57,1%, 52,9%, 48,1%. Степень извлечения ПВ космеи сорта Rosea н-октанолом оказалась низкой и составила 28,3%.

Анализ процесса экстракции показывает, что переход ПВ из водной фазы в гидро-

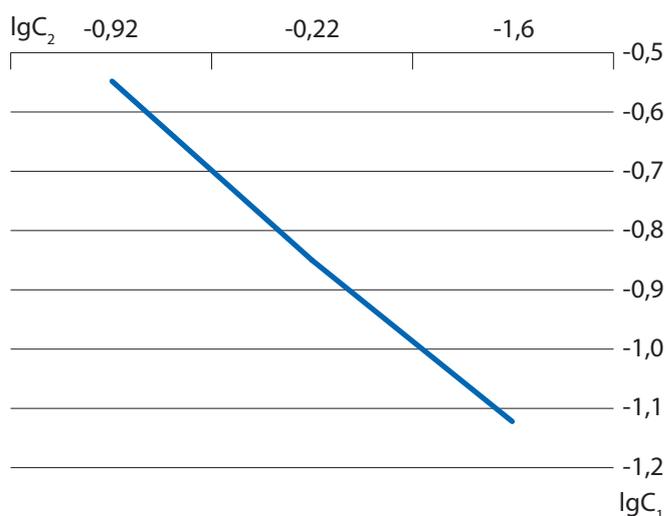


РИС. 3. Логарифмическая изотерма распределения ПВ из космеи сорта Purity в системе растворителей «этилацетат – вода»

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПВ КОСМЕИ ДВАЖДЫПЕРИСТОЙ

Сорт	М, г/моль	А, ммоль/г	Сорбция Pb ²⁺ , %	К	α*, %
Rosea	21612	26,4	85,2	0,75	57,1
Dazzler	13715	24,1	75,0	0,90	52,9
Purity	10071	22,4	70,0	1,08	48,1

* Экстрагент – этилацетат.

фобную проходит более свободно и эффективно для ПВ, полученных из космеи сорта Rosea. Сравнение результатов экстракции ПВ из травы сорта Rosea этилацетатом и н-октанолом (табл. 1) показало, что экстракция этого полисахарида проходит эффективнее в присутствии этилацетата. Величина коэффициента распределения в его присутствии оказалась в три раза меньше. При экстракции этилацетатом коэффициент распределения составил: 0,75 для ПВ космеи сорта Rosea, 0,9 для ПВ космеи сорта Dazzler, 1,28 для ПВ космеи сорта Purity. Однако при экстракции ПВ, полученных из космеи сорта Rosea н-октанолом, коэффициент распределения увеличился до 2,55, что свидетельствует о его низкой экстракционной способности. Это подтверждает зависимость коэффициента распределения от состава обеих фаз при одной температуре.

Показано, что во всех случаях процесс распределения ПВ в органический слой протекает самопроизвольно. Величина изобарно-изотермического потенциала была в пределах $-0,26 \div -0,71$ кДж/моль ($\Delta G < 0$). Массоперенос ПВ из водной фазы в органическую проходил быстрее в присутствии этилацетата.

Для ПВ, выделенных из травы космеи трех разных сортов в условиях эксперимента *in vitro*, это не является затруднительным. Поэтому будет актуальным изучение экстракции в условиях, близких к жизнедеятельности

организма. Независимо от биологической активности коэффициент распределения имеет большое значение для доставки лекарственных веществ к месту его воздействия.

Полученные результаты коррелируются с проведенными ранее экспериментами по определению молекулярной массы (М), величины экспериментальной адсорбции ионов Pb²⁺ (А) и сорбционной активности (α) [13].

ВЫВОДЫ

Сравнительный результат показывает, что наибольшей сорбционной активностью по отношению к ионам Pb²⁺ и наименьшим коэффициентом распределения обладают ПВ космеи сорта Rosea. После изучения биологической активности ПВ можно рассматривать их практическое применение в качестве природных сорбентов тяжелых металлов. С увеличением молекулярной массы возрастают не только адсорбционные, но и абсорбционные свойства ПВ всех сортов космеи дваждыперистой, о чем свидетельствуют данные по величинам коэффициента распределения и степени экстракции (α).

Проведенные исследования позволили установить следующую научно-практическую значимость эксперимента:

- траву космеи дваждыперистой можно рассматривать как источник получения ПВ;

- для оценки количественного содержания ПВ в водных растворах можно использовать метод кондуктометрии;
 - использование жидкостной экстракции и расчет коэффициента распределения позволяет оценить самопроизвольность перехода ПВ из водной в гидрофобную фазу. Показано, что в условиях эксперимента *in vitro* это не является затруднительным, что позволит в дальнейшем проводить исследования *in vivo*.
 - изучение комплексообразующей способности по отношению к ионам Pb^{2+} позволило определить хорошую сорбционную способность (48–57%), что позволяет рассматривать ПВ в качестве средства, используемого при интоксикации организма тяжелыми металлами, без нарушения при этом биологического баланса организма.
6. Edward F.G., Teresa H. *Cosmos bipinnatus* // *Fact sheet FPS-148, Institute of Food and Agricultural Sciences, University of Florida*. 1999. P. 1–3.
 7. Harborne J.B. *Comparative Biochemistry of Flavonoids – I. Distribution of Chalcone and Aurone pigments in Plants // Phytochemistry*. 1966. Vol. 5. P. 111–115.
 8. Аджиахметова С.Л., Мыкоц Л.П., Червонная Н.М., Харченко И.И., Туховская Н.А., Оганесян Э.Т. Изучение реологических и сорбционных свойств пектинсодержащих растворов из листьев рябинника рябинолистного // *Фармация и фармакология*. 2017, №5, с. 442–456.
 9. Селина И.И., Пеливанова С.Л., Андреева О.А., Лигай Л.В., Мыкоц Л.П., Оганесян Э.Т. Физико-химические характеристики пектинов и водорастворимых полисахаридов крыжовника отклоненного (*Grossularia reclinate* (L.) Mill.), листьев шелковицы черной (*Morus nigra* L.) и шелковицы белой (*Morus alba* L.) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2013, №10, с. 20–25.
 10. Кочетков Н.К., Бочков А.Ф., Дмитриев Б.А., Усов А.И., Чижов О.С., Шибяев В.Н. *Химия углеводов*. – М., 1967, – 672 с.
 11. Элсханова А.И., Мыкоц Л.П., Жилина О.М. Исследование распределения растительных полисахаридов в системе «органический растворитель – вода» // 71-я Международная научно-практическая конференция «Во имя жизни и здоровья» НОМУС, 17–18 мая 2018. – Пятигорск, с. 42–49.
 12. Богдашев Н.Н. *Физическая химия* // Н.Н. Богдашев, Л.П. Мыкоц. – Пятигорск: РИА на КМВ, 2008, – 259 с.
 13. Куличенко Е.О., Мыкоц Л.П., Андреева О.А., Оганесян Э.Т. // *О некоторых вопросах и проблемах современной медицины / Сб. науч. тр. по итогам Международной научно-практической конференции*. Вып. 4. 11.07.2017. – Челябинск. С. 42–46.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Cosmos bipinnatus* Cav. in GBIF Secretariat (2017). GBIF Backbone Taxonomy. Checklist Dataset <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2018-03-05.
2. Polunin Ivan. 2010. *Plants and Flowers of Singapore*. Malaysia: Marshall Cavendish Editions. Checklist Dataset accessed via on 2018-03-05.
3. Christopher Buschhaus, Chen Peng, Reinhard Jetter. *Very-long-chain 1,2- and 1,3-bifunctional compounds from the cuticular wax of Cosmos bipinnatus petals // Phytochemistry*. 2013. Vol. 91. P. 249–256.
4. *Жизнь растений*. Т. 5. Часть 1. – М.: Просвещение, 1980. – 430 с.
5. Christopher Buschhaus, Dana Hager, Reinhard Jetter. *Wax Layers on Cosmos bipinnatus Petals Contribute Unequally to Total Petal Water Resistance // Plant Physiol*. 2015. Vol. 167. P. 80–88.

DISTRIBUTION OF PECTIN-CONTAINING SUBSTANCES OBTAINED FROM DOUBLE-FEATHERY COSMOS BETWEEN TWO LIQUID PHASES

E.O. Kulichenko, L.P. Mykots, N.A. Tukhovskaya, O.A. Andreeva, E.T. Oganessian

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

Abstract (annotation): in this work, we studied the distribution of pectin substances obtained from the double-feathery cosmos herb, of different varieties («Purity», «Rosea», «Dazzler»). The concentration range of aqueous solutions is 0.1–1.0%, extraction systems «ethyl acetate-water», «n-octanol-water». The efficiency of extraction is shown depending on the variety of double-feathery cosme and the nature of the extractant.

Keywords: liquid extraction, pectin substances, ethyl acetate, n-octanol, Cosmos bipinnatus Cav., Distribution coefficient.

УДК 581.8:582.998.1:615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.84.71.003>

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО (*SOLIDAGO CANADENSIS* L.)

И.С. Сулоев, аспирант кафедры фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Suloev.Ivan@pharminnotech.com

О.В. Яковлева, канд. биол. наук, заведующий лабораторией анатомии и морфологии, ФГБУН «Ботанический институт им. В.Л. Комарова» Российской академии наук (БИН РАН), г. Санкт-Петербург, olgayak1945@mail.ru

Н.А. Дудецкая, канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Natalia.Dudetskaya@pharminnotech.com

В.Г. Лужанин, канд. биол. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, vladimir.luzhanin@pharminnotech.com

В работе представлено морфологическое описание травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.), а также микроскопическое описание всех входящих в нее частей: листьев, стеблей, листочков обертки, цветков и семян. Выявлены характерные морфолого- и анатомо-диагностические признаки. Полученные результаты предлагается использовать для усовершенствования нормативной документации на траву золотарника канадского.

Ключевые слова: трава золотарника канадского, *Solidago canadensis* L., морфолого-анатомические признаки, лекарственное растительное сырье

Многолетнее травянистое растение золотарник канадский (*Solidago canadensis* L.) распространено по всей территории России как декоративный и одичавший вид. Конкурируя в качестве сорняка с другими представителями флоры, золотарник активно

осваивает новые территории в Китае и других странах [1,2].

Лекарственные препараты, компонентом которых является суммарный экстракт травы золотарника канадского (Марелин, Фитолизин и Простанорм), применяются в медицине при заболеваниях почек и мочевого пузыря [3]. Для травы золотарника канадского отмечены диуретическая, противовоспалительная, антибактериальная, антиоксидантная, нефро- и спазмолитическая активность [4]. Также исследовались противоопухолевая активность хлороформного и 50% спиртового экстракта золотарника канадского в отношении клеток линии HeLa и MCF-7 [5] и фунгицидное действие в отношении *Botrytis cinerea* Growth [6].

В химическом составе надземной части золотарника канадского были обнаружены флавоноиды и их агликоны, фенолкарбоновые кислоты, сапонины, эфирное масло, а также установлено присутствие лигнанов, кумаринов, каротиноидов и дубильных веществ [4,7].

Качество травы золотарника канадского регламентируется фармакопейной статьей ФС-42-2777-91 [8]. В данной статье подробно описывается морфология растения, а в разделе «Микроскопия» рассмотрен и описан препарат листа с поверхности. В то же время описание стебля и цветков отсутствует. Учитывая тот факт, что на территории России род Золотарник представлен 26 видами [9], из которых официальным лекарственным сырьем является только трава золотарника канадского, важно знать характерные морфолого-анатомические диагностические признаки сырьевой части растения *Solidago canadensis* при заготовке растительного сырья.

Цель данной работы – изучение морфолого-анатомического строения надземных органов золотарника канадского (листьев, стеблей, цветков, плодов) и выявление их характерных диагностических признаков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Морфолого-анатомическое изучение сырья осуществлялось на образцах надземной части золотарника канадского, собранных в августе 2018 года на территории питомника лекарственных растений СХФУ в фазу цветения. Временные препараты органов растений (стебель, лист, цветок) готовили в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи (ОФС) 1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания. Препараты, просветленные в 5% растворе щелочи, исследовали с поверхности. Поверхность листьев изучали с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ). Для этого объекты фиксировали 3% раствором глутарового альдегида, обезживали в серии спиртов и проводили через смесь спирта

и изоамилацетата, а также через чистый изоамилацетат, затем высушивали при критической точке жидкой углекислоты. Высушенные объекты наклеивали на столики, напыляли золотом и исследовали с помощью микроскопа JSM 6390 (Jeol).

Анатомическое строение листа, стебля и цветков золотарника канадского изучали на продольных и поперечных срезах. Для этого образцы фиксировали 3% раствором глутарового альдегида, разведенного фосфатным буфером с pH 7.4, постфиксировали 2% раствором тетраоксида осмия в течение 24 часов. Материал обезживали в серии растворов ацетона возрастающих концентраций (от 30 до 100%), затем заключали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие срезы (2 и 4 мкм) получали с помощью ультрамикротомы Ultracut E (Reichert-Jung). Резку проводили алмазным ножом. Препараты окрашивали 1% раствором



РИС. 1. Ваучерный образец *Solidago canadensis* L. (×4)

толуидинового синего и исследовали с помощью светового микроскопа Axio Lab.A1 (Zeiss), оснащенного цифровой видеокамерой AxioCam MRc5 с программным обеспечением Zen 2011.

Ваучерный образец золотарника канадского хранится на кафедре фармакогнозии СПХФУ под номером 794 (рис. 1).

Внешний вид травы изучали визуально и с помощью бинокулярной лупы. Макроскопический анализ сырья проводили в соответствии с требованиями ОФС 1.5.1.0002.15 «Травы».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологическое описание травы золотарника канадского

Сырье представлено высушенными облиственными верхушками побегов, отдельными листьями, соцветиями и их частями, кусочками стеблей. Листья простые, опушенные с обеих сторон, в верхней части стебля яйцевидные, в нижней – узколанцетные, с заостренной верхушкой, округло-клиновидным основанием и пильчатым краем. Жилкование листа перистосетчатое, с одной парой хорошо развитых боковых жилок, отходящих в нижней части от средней жилки и идущих затем почти параллельно ей к верхушке листа. Цвет листьев с верхней стороны зеленый, с нижней – светло-зеленый. Листорасположение очередное. Стебель от светло-зеленого до коричневого цвета, цилиндрической формы, с гладкой или слегка ребристой поверхностью и слабовыраженным опушением в верхней части. Корзинки мелкие (диаметром 5–6 мм), многочисленные, собраны в односторонние, дугообразно изогнутые метельчатые соцветия. Цветоложе широкое, вогнутое. Обертка цилиндрическая, многорядная, листочки обертки продолговатые, бледновато-зеленые. Цветки двух типов: срединные – трубчатые, золотисто-желтые; краевые – ложноязычковые,

бледно-желтые. Плод – мелкая цилиндрическая семянка 3–4 мм длиной, опушенная, с буроватым хохолком из опадающих щетинок.

Анатомическое описание надземных частей золотарника канадского

Листовая пластинка. Листья амфистоматические. Адаксиальная эпидерма состоит из изодиаметричных, многоугольной или овальной формы клеток с равномерно утолщенными клеточными стенками (рис. 2а). Клетки эпидермы вдоль жилок продольно-удлиненные. Устьичный аппарат аномоцитного типа с 2–3 околоустьичными клетками и замыкающими клетками почковидной формы. Абаксиальная эпидерма представлена изодиаметричными клетками со слабоизвилистыми стенками и складчатой кутикулой (рис. 2б). Устьица располагаются в одной плоскости относительно поверхности эпидермы. Устьичный аппарат аномоцитного типа, с 4–8 околоустьичными клетками и почковидными замыкающими клетками.

Листья золотарника канадского опушены волосками и покрыты железками. С помощью световой и сканирующей электронной микроскопии было обнаружено 4 типа волосков: простые многоклеточные, бичевидные, Т-образные (равноплечие) и щетинистые (краевые).

Простые многоклеточные волоски состоят из 4–5 клеток и локализуются вдоль проводящих жилок с адаксиальной стороны листа (рис. 2в). Стенки клеток, находящихся ближе к основанию волоска, утолщены. Клетки эпидермы листа вдоль жилок – продольно-удлиненные. Бичевидные волоски располагаются повсей поверхности листа. Они состоят из двух частей: основания и апикальной части. Основание представлено 2–3 клетками, немного сужающимися к верхушке, апикальная часть состоит из 2–4 очень суженных и длинных клеток, конечная клетка заострена (рис. 2 г). Т-образные волоски, характерные для многих

представителей семейства *Asteraceae* [10], локализованы на адаксиальной стороне (рис. 2д). При приготовлении препарата поперечная клетка часто обламывается и может быть не видна. Краевые щетинистые волоски

располагаются как бы в три ряда. Два волоска находятся по бокам края листа, а третий – посередине между ними, но сдвинут немного вперед, в сторону следующей пары. Краевые щетинистые волоски в основном состоят

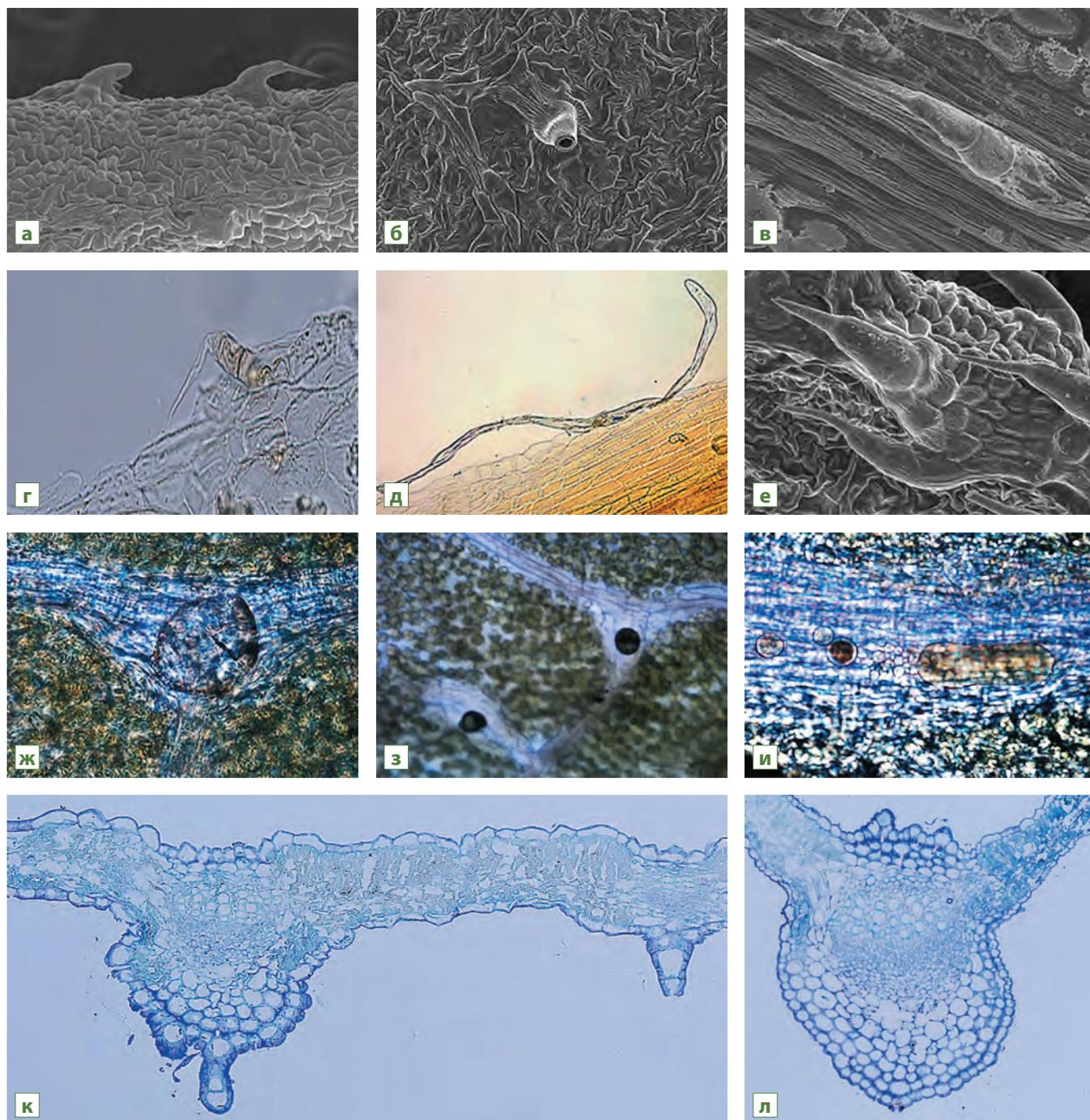


РИС. 2. Анатомия листа *S. canadensis* L. (а – $\times 250$; б – $\times 430$; в – $\times 700$; г, з – $\times 400$; д, к, л – $\times 200$; е – $\times 450$; ж, и – $\times 1000$): а) фрагмент адаксиальной эпидермы (СЭМ); б) фрагмент абаксиальной эпидермы (СЭМ); в) простой многоклеточный волосок (СЭМ); г) бичевидный волосок; д) Т-образный волосок; е) щетинистые волоски (СЭМ); ж) крупная железка; з) мелкие железки; и) железки с бурым эфирномасличным содержимым; к) лист на поперечном срезе; л) центральная жилка листа (поперечный срез)

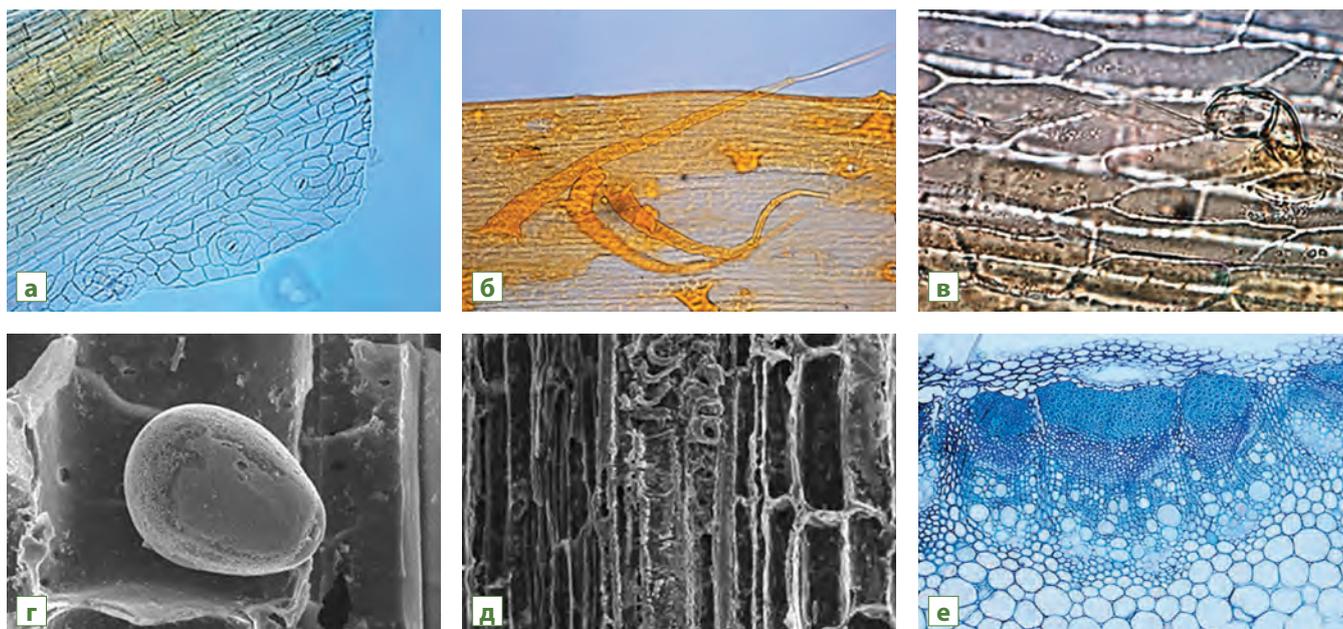


РИС. 3. Стебель *S. canadensis* L. (а, б, е – $\times 200$; в – $\times 1000$; г – $\times 2000$; д – $\times 550$): а) эпидерма с устьицами; б) многоклеточный конусовидный волосок; в) бичевидный волосок; г) железка (СЭМ); д) сосуды лестничного типа (СЭМ); е) поперечный срез

из трех клеток, конечная клетка заострена. Основные клетки эпидермы, окружающие основания щетинистых волосков, слегка приподняты, и создается впечатление, что они входят в состав волоска, образуя многоклеточное основание (рис. 2е).

Встречаются железки двух типов: крупные (диаметром до 30 мкм) и мелкие (до 10 мкм). Крупные железки имеют овальную форму, погружены в углубления эпидермы и локализованы вдоль жилок листа (рис. 2ж). Мелкие железки могут встречаться как вдоль жилок, так

и на адаксиальной стороне (рис. 2з). Часто они содержат коричневатое вещество, вероятно, эфирномасличной природы (рис. 2и).

На поперечном срезе листа видно, что лист дорсовентрального типа, с двухрядной палисадой (рис. 2к). Клетки эпидермы располагаются в один ряд. Непосредственно над жилками с проводящими пучками клетки верхней эпидермы более мелкие. На нижней стороне листа в районе жилок обнаруживаются основания простых многоклеточных волосков.

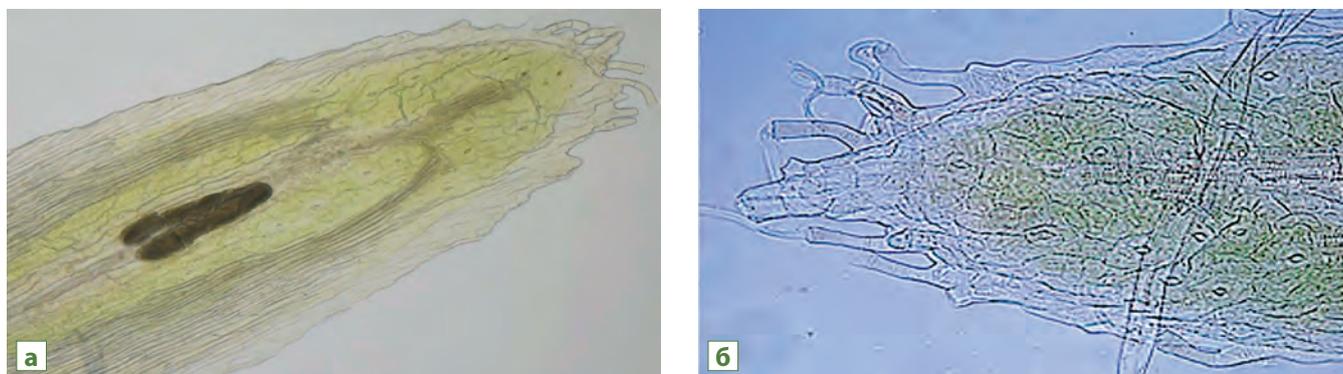


РИС. 4. Листочек обертки *S. canadensis* L. (а – $\times 200$; б – $\times 400$): а) листочек обертки с секреторным ходом; б) терминальная часть обертки с бичевидными волосками и устьицами

В центральной части жилки располагается пучок закрытого коллатерального типа. Проводящая система пучка представлена ксилемой и флоэмой. Между эпидермой и пучком располагаются клетки пластинчатой колленхимы. Остальная часть жилки состоит из крупных тонкостенных паренхимных клеток (рис. 2 л).

Стебель. Эпидермальные клетки стебля ориентированы вдоль его длинной оси. Встречаются единичные устьица аномоцитного типа с 3–5 околоустьичными клетками и замыкающими клетками почковидной формы (рис. 3а). На поверхности стебля обнаруживаются волоски 2 типов: многоклеточные (из 10 и более клеток) конусовидные волоски (рис. 3б) и бичевидные, сходные по строению

с бичевидными волосками листа (рис. 3в). Также встречаются железки диаметром 20–25 мкм (рис. 3 г), погруженные в эпидерму. Проводящая система представлена сосудами лестничного типа (рис. 3д).

На поперечном срезе стебля (рис. 3е), сделанном на расстоянии 7–8 см от цветоносной части, четко выделяются покровная ткань, кора и центральный осевой цилиндр.

Эпидерма стебля однорядная. Коровая часть представлена клетками угольной колленхимы, под которой находится однорядный слой слабо развитой эндодермы. В паренхимном слое клеток коры над эндодермой и наиболее крупными пучками располагаются вместилища схизогенного типа. Выстилающие

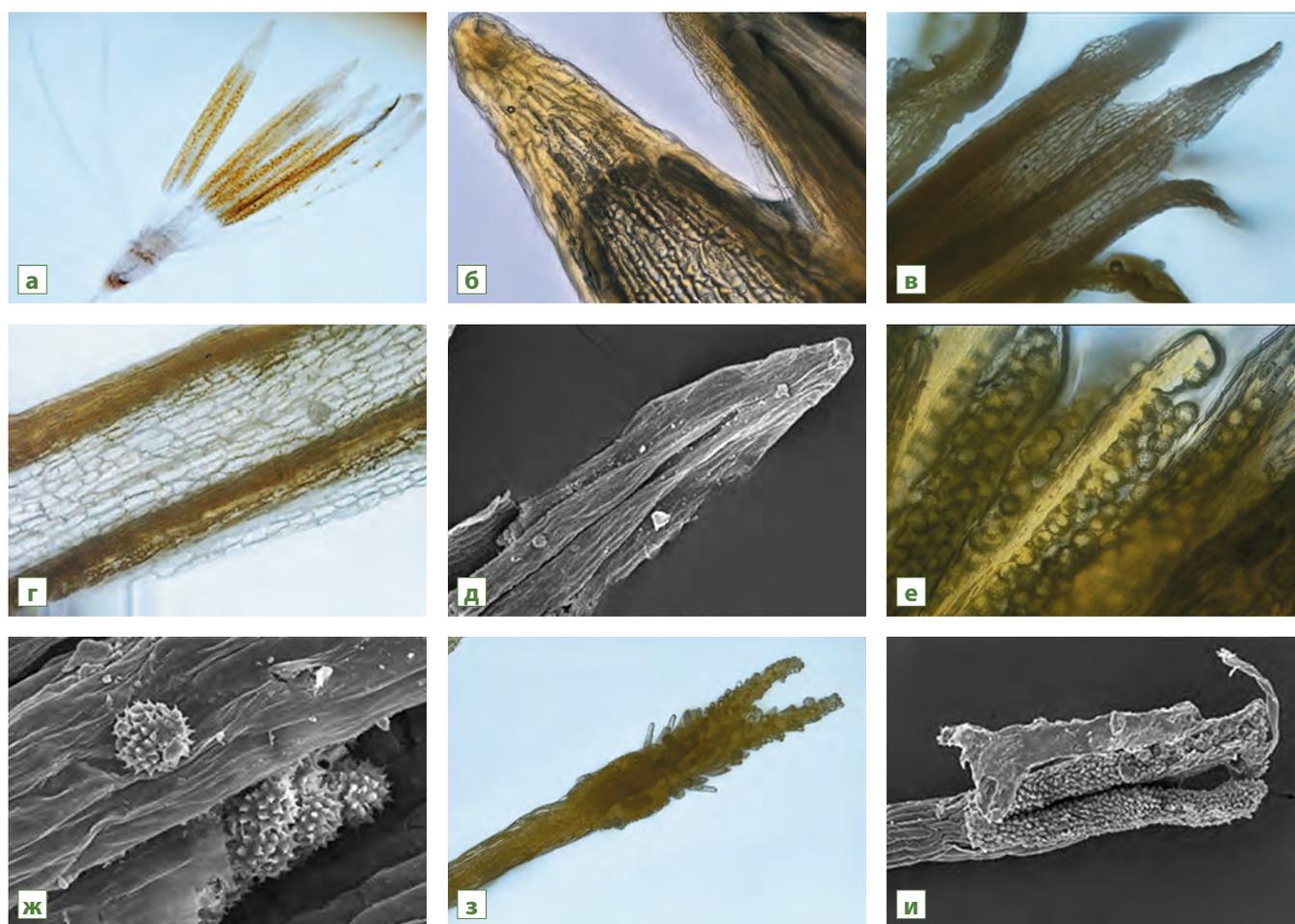


РИС. 5. Трубочатый цветок *S. canadensis* L. (а – $\times 50$; б, г, е, з – $\times 400$; в – $\times 200$; д – $\times 250$; ж – $\times 1400$; и – $\times 330$): а) общий вид; б) фрагмент венчика; в) фрагмент пыльцевой трубки; г) клетки эпидермы пыльцевой трубки; д) тычинка (СЭМ); е) пыльца в пыльнике; ж) общий вид пыльцы (СЭМ); з) фрагмент гинецея – рыльце со столбиком; и) рыльце (СЭМ)

клетки вместилищ изодиаметричны, располагаются в один ряд.

Центральный цилиндр содержит проводящие пучки коллатерального типа, располагающиеся радиально в один ряд. Более крупные проводящие пучки чередуются с мелкими. В верхней части пучков, а также в зоне вторичной ксилемы между сосудами находятся группы клеток механической ткани. Центральная часть стебля состоит из тонкостенной паренхимы.

Соцветия – корзинки. Обертка представлена листочками, пронизанными секреторными ходами (рис. 4а). Эпидерма листочка обертки состоит из тонкостенных паренхимных клеток. Устьица аномоцитного типа, с замыкающими клетками почковидного типа и 3–4 околоустьичными клетками, погруженными в эпидерму. В терминальной части листочка обнаруживаются бичевидные волоски, основание которых чаще всего представлено 4 клетками, в отличие от аналогичных волосков листа и стебля (рис. 4б).

Трубчатые цветки (рис. 5а) занимают центральную часть соцветия и имеют пятичленный венчик и андроцей. Клетки венчика многоугольной формы, без видимых включений (рис. 5б). Тычинки нижними частями прикреплены к венчику. Тычиночные нити свободные, пыльники срастаются, образуя трубку (рис. 5в). Клетки трубки изодиаметричные, клеточные стенки равномерно утолщены (рис. 5 г, д). Устьиц, волосков и вместилищ не обнаружено. Пыльца многочисленная, шиповатая, локализована внутри пыльцевой трубки (рис. 5е, ж). Гинецей – из одного пестика (рис. 5з), удлинненный столбик которого состоит из полигональных клеток. На поверхности рыльца локализованы сосочковидные клетки эпидермы (рис. 5и).

Ложноязычковые цветки (рис. 6а) занимают в соцветии краевое положение. Венчик представлен тремя сросшимися лепестками, расходящимися лишь в терминальной части. Клетки венчика овальной формы, располагаются в 2–3 ряда. В терминальной части лепестков

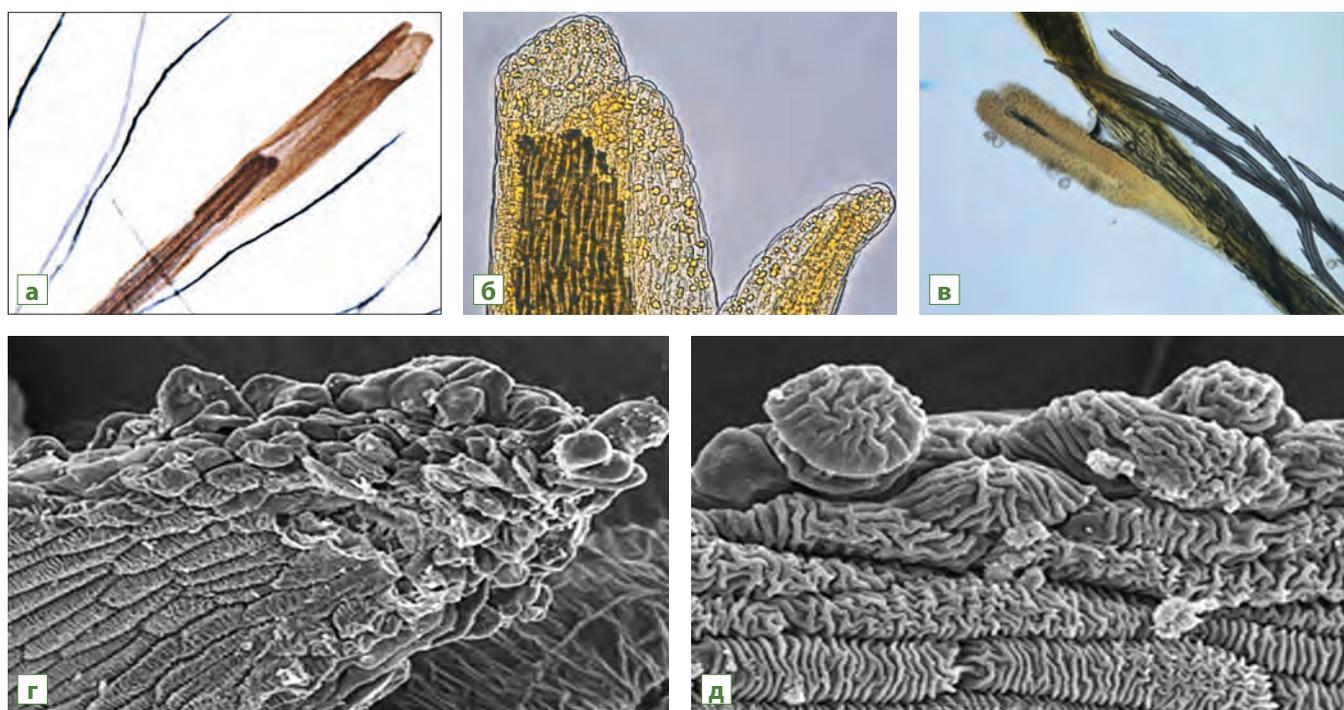


РИС. 6. Ложноязычковый цветок *S. canadensis* L. (а – $\times 100$; б – $\times 400$; в – $\times 200$; г – $\times 700$; д – $\times 1900$): а) общий вид; б) терминальная часть венчика; в) фрагмент гинецея – рыльце со столбиком; г) терминальная часть рыльца (СЭМ); д) часть рыльца с железками (СЭМ)



РИС. 7. Семянки *S. canadensis* L. (а – $\times 180$; б – $\times 200$; в – $\times 1000$): а) общий вид (СЭМ); б) фрагменты трихом хохолка; в) сдвоенный волосок

обнаруживаются клетки с многочисленными золотисто-желтыми каплями, содержащими, предположительно, эфирное масло (рис. 6б).

Гинецей представлен одним пестиком с сомкнутыми лопастями рыльца и коротким столбиком, прирастающим основанием к венчику (рис. 6в). Поверхность клеток эпидермы рыльца складчатая. В терминальной части рыльца находятся папиллы (рис. 6 г). Железки выступают над поверхностью эпидермы (рис. 6д).

Семянки цилиндрические, туповато-ребристые, среднеопушенные (рис. 7а). Хохолок состоит из многоклеточных трехрядных волосков, расположенных в один круг (рис. 7б). На поверхности семянки обнаружены сдвоенные волоски, типичные для *Asteraceae* [11]. Клетки волосков плотно сомкнуты, с заостренными концами (рис. 7в). Железистых трихом не обнаружено.

ВЫВОДЫ

В процессе исследования гербарных образцов цветоносных побегов *Solidago canadensis* L. с использованием светового и сканирующего микроскопов были расширены и дополнены особенности морфологического и анатомического строения листьев, стеблей, листочков обертки, цветков и семянки этого вида. Были подтверждены ранее описанные в литературе [8,12] признаки этого вида: устьица

аномоцитного типа в эпидерме листьев, стеблей и листочков обертки, наличие простых многоклеточных волосков и эфирномасличных структур – железок, названных в предыдущих работах вместилищами [12]. Впервые установлено наличие Т-образных волосков у листьев, бичевидных волосков у листьев, стеблей и листочков обертки, наличие вместилищ схизогенного типа над крупными пучками стебля, папилл и железок на эпидерме гинецея ложноязычкового цветка. Конкретизирована природа краевых волосков листа и волосков семянок.

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать ввести в фармакопейную статью на сырье «Золотарника канадского трава» дополнительные морфологические и анатомические данные по строению листьев, стеблей, листочков обертки, цветков и семянок для идентификации сырья.

Благодарность: Исследования выполнены с использованием оборудования отделения сканирующей электронной микроскопии Центра коллективного пользования БИН РАН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусев А.П. Воздействие инвазии золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) на восстановительную сукцессию на залежах (юго-восток Беларуси) // Российский журнал биологических инвазий. – 2015; 1: 10–16.

2. Abhilasha D., Quintana N., Vivanco J., Joshi J. Do allelopathic compounds in invasive *Solidago canadensis* s.l. restrain in native European flora? // *Journal of Ecology*. – 2008; 96: 993–1001. doi: 10.1111/J.1365–2745.2008.01413. X.
3. Федотова В.В., Челомбитько В.А. Виды рода золотарник (*Solidago*): значение для медицинской практики, перспективы изучения // *Научные ведомости*. – 2012; 16 (135): 136–145.
4. Deng Y., Zhao Y., Padilla-Zakour O., Yang G. Polyphenols, antioxidant and antimicrobial activities of leaf and bark extracts of *Solidago canadensis* L. // *Industrial crops and products*. – 2015; 74: 803–809.
5. Ravichandiran V., Deepa N. In vitro anti-cancer activity of *Solidago canadensis* L. // *International journal of research in pharmaceutical sciences*. – 2012; 3 (1): 158–162.
6. Liu Sh., Shao X., Wei Y., Li Y., Xu F., Wang H. *Solidago canadensis* L. essential oil vapor effectively inhibits *Botrytis cynnerea* Growth and preserves postharvest quality of strawberry as a food model system // *Frontiers in microbiology*. – 2016; 7: 1119. doi: 10.3389/fmicb.2016.01179.
7. Mishra D., Joshi S., Bisht G., Pilkhwal S. Chemical composition, analgesic and antimicrobial activity of *Solidago canadensis* essential oil from India // *Journal of Pharmacy Research*. – 2011; 4 (1): 63–66.
8. ФС 42-2777–91. Фармакопейная статья «Трава золотарника канадского».
9. Сулоев И.С., Дудецкая Н.А., Теслов Л.С., Лужанин В.Г., Яковлев Г.П. О некоторых видах рода Золотарник (обзор) // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2019; 21 (6): 68–76. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-6-68-76>.
10. Ханина М.А., Серых Е.А., Покровский Л.М., Ткачев А.В. Результаты химического исследования *Artemisia gmelinii* Web. ex Stecht. флоры Сибири // *Химия растительного сырья*. – 2000; 3: 85–94.
11. Бойко Э.В. Трихомы семян видов *Asteraceae*. I. Крючущие волоски // *Turchaninowia*. – 2011; 14 (2): 130–144.
12. Сулейманова Ф.Ш., Нестерова О.В., Матюшин А.А. Микроскопическое изучение травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) // *Сеченовский вестник*. – 2017; 3 (29): 57–64.

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL INVESTIGATION OF THE HERB OF CANADIAN GOLDENROD (*SOLIDAGO CANADENSIS* L.)

I.S. Suloev¹, O.V. Yakovleva², N.A. Dudetskaya¹, V.G. Luzhanin¹

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

² V.L. Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

*In this work the morphological description of the herb of Canadian goldenrod (*Solidago canadensis* L.) and microscopic description of all included parts (leaves, stems, wrapper leaves, flowers and achenes) are presented. The characteristic morphological and anatomical diagnostic signs are revealed. The obtained results are proposed to be used to improve the regulatory documentation for the herb of Canadian goldenrod.*

Keywords: herb of Canadian goldenrod, *Solidago canadensis* L., morphological and anatomical signs, medicinal plant raw material

УДК 615.32; 615.21

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.89.87.004>

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ (*SOPHORA JAPONICA L.*)

И.А. Лупанова, руководитель Центра медицины, кандидат биологических наук ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, iriss86@mail.ru,

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

Е.В. Ферубко, заведующая отделом экспериментальной и клинической фармакологии, кандидат медицинских наук ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

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

И.А. Мартыничик, старший научный сотрудник отдела экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Т.Е. Трумпе, ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной и клинической фармакологии, кандидат биологических наук ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Для изучения противовоспалительной и гастропротективной активности фракций из плодов софоры японской (*Sophora japonica L.*) проведены скрининговые исследования в условиях опытов *in vitro* с применением специфической ферментной биотест-системы на основе индубильной NO-синтазы. Было установлено, что гликозидная фракция, представленная гликозидами генистеина, кверцетина и кемпферола, проявляет противовоспалительную активность. В результате проведенных фармакологических исследований в условиях опытов *in vivo* на лабораторных животных установлено, что гликозидная фракция из плодов софоры японской является малотоксичной, оказывает достоверно выраженное

противовоспалительное и гастропротективное действие и перспективна для дальнейшего изучения и создания новых эффективных лекарственных растительных препаратов.

Ключевые слова: софора японская, специфические ферментные биотест-системы *in vitro*, острая токсичность, противовоспалительная активность, гастропротективное действие

На сегодняшний день интерес к лекарственным препаратам растительного происхождения на российском рынке неуклонно растет, так как увеличивается число потребителей, использующих фитотерапию как более

мягкий и комплексный способ лечения [1]. Увеличение доли лекарственных препаратов растительного происхождения (ЛПРП) от общего числа зарегистрированных на отечественном рынке лекарственных средств может быть связано с увеличением доли хронических заболеваний, при которых необходима продолжительная и мягкая терапия, широкий спектр действия, безопасность и доступная цена.

Перспективными объектом для изучения являются плоды софоры (*Sophora japonica* L.). Согласно данным литературы, в этом растительном сырье содержатся флавоноиды (кверцетин, кверцетин-3-рутинозид, кверцитрин, изокверцитрин, рутин, кемпферол-3-софорозид, генистеин-2-софорабиозид, софорафлавонолозид, софорикозид, софорабиозид, генистеин, генистин, изорамнетин, никотифлорин, тамариксетин, изорамнетин); тритерпеноиды (бетулин, софорадиол); фенолкарбоновые кислоты (хлорогеновая, кофейная, галловая); азотсодержащие соединения; кумаронохромоны (каксофорофенолон, медикагол, псевдобаптигенин, оробол); полисахариды; моносахариды; аминокислоты; макро- и микроэлементы. В семенах плодов накапливается до 10% жирного масла [2–6].

Преобладание вторичных метаболитов фенольного характера в плодах софоры японской обуславливает перспективу использования данного сырья в качестве источника получения фармацевтических субстанций противовоспалительного и гастропротективного действия.

Целью нашего исследования явилось изучение фармакологической активности фракций из плодов софоры японской с применением специфических ферментных биотест-систем в условиях опытов *in vitro* и с использованием биологических моделей на лабораторных животных для создания нового эффективного и безопасного лекарственного растительного средства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили плоды софоры японской, заготовленные в 2017 году в Краснодарском крае. Высушенные плоды измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм. Измельченные плоды трижды экстрагировали спиртом этиловым 70% при температуре 60°. Объединенные извлечения концентрировали на ротаторном испарителе. Выделившийся при концентрировании осадок отделяли, высушивали (гликозидная фракция). Надосадочную часть концентрированного извлечения обрабатывали хлороформом. Хлороформную фракцию отделяли, упаривали и высушивали до удаления растворителя (липофильная фракция). Очищенную от липофильных соединений надосадочную часть извлечения концентрировали и высушивали досуха (водно-спиртовая фракция). Полученные фракции использовали для скрининговых исследований.

В экспериментах *in vitro* использовали: коммерческий препарат индуцибельной NO-синтазы (iNOS) из мышинных макрофагов, экспрессированных *E. coli* фирмы Sigma-Aldrich (США). В ферментативной реакции использовали реактивы фирмы Sigma-Aldrich (США): НАДФН, магния ацетат, 6,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидроптерин (ДМТП), дитиотреитол (ДТТ), ДМСО и реактивы фирмы GERBU (Германия): N-(гидроксиэтил) пиперазин-2-этансульфоно-вая кислота (HEPES), L-аргинин, оксигемоглобин. Изменение поглощения растворов при 340 нм контролировали в течение 3-х минут.

Для оценки противовоспалительной активности представленных образцов готовили растворы образцов в 70% этиловом спирте в исходной концентрации 2 и 4 мг/мл. Противовоспалительную активность образцов рассчитывали по ингибирующему влиянию БАВ, содержащихся в образцах, на скорость iNOS-реакции, которую определяли спектрофотометрически на двулучевом спектрофотометре

марки Shimadzu UV1800 (Япония) при 340 нм, используя программу кинетических исследований. В экспериментах *in vitro* определяли скорость ферментативной реакции, катализируемую iNOS, до (контроль) и после добавления 20 мкл тестируемых веществ в пробу (опыт) объемом 3 мл. По результатам предварительного скрининга с применением СФБТС для дальнейшего изучения была выбрана гликозидная фракция плодов софоры японской.

Фармакологические исследования *in vivo* выполнялись согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №199н от 01.04.2016, Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств», 2012 г.) и в соответствии с федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 28.11.2018) «Об обращении лекарственных средств». Исследования одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

В эксперименте по изучению острой токсичности по методу Кербера использовали нелинейных мышей-самцов в количестве 36 особей, массой тела 20–22 г. Подопытных животных разделяли на 6 групп по 6 особей: первая – контрольные животные; вторая, третья, четвертая, пятая, шестая – опытные. Гликозидную фракцию плодов софоры вводили животным внутрижелудочно в дозах 100, 500, 1000, 1500, 2000 мг/кг. Контрольной группе животных вводили внутрижелудочно 1% крахмальный клейстер в эквивалентном объеме. Длительность наблюдения за лабораторными животными составила 14 суток. В ходе эксперимента проведено наблюдение за поведением мышей, внешним видом, двигательной активностью, реакцией на внешние раздражители [7].

В эксперименте по изучению противовоспалительной активности гликозидной фракции исследования на модели гистаминового

отека лап мышей задействованы нелинейные мыши-самцы массой тела 19–20 г в количестве 40 особей. Животных делили на 4 группы по 10 особей. Первая – контрольная группа; вторая, третья и четвертая группы – опытные. Вторая группа получала гликозидную фракцию плодов софоры в дозе 10 мг/кг, третья – гликозидную фракцию плодов софоры в дозе 100 мг/кг, четвертая – препарат сравнения бутадион в дозе 10 мг/кг в течение 3 дней внутрижелудочно. Все препараты суспендировали в 1% крахмальном клейстере. Контрольным животным вводили в эквивалентном объеме 1% крахмальный клейстер также в течение 3 дней. Гистаминовый отек вызывали однократным субплантарным введением под апоневроз задней правой лапки мыши через час после последнего введения препаратов 0,05 мл 0,25% гистамина. Через час после этого на пике воспаления животных подвергали эвтаназии с помощью углекислого газа и регистрировали массу ампутированных конечностей мышей с развитием отека и контрольных и рассчитывали прирост объема экссудата (мг).

В эксперименте по изучению противовоспалительной активности объектов исследования на модели формалинового отека лап мышей также были задействованы нелинейные мыши-самцы массой тела 19–20 г в количестве 40 особей. Формалиновый отек вызывали однократным субплантарным введением под апоневроз задней правой лапки мыши через час после последнего введения препаратов 0,05 мл 1% формалина. Животных делили на группы и готовили исследуемую фракцию и препарат сравнения, так же как и в предыдущем эксперименте. Все вещества вводили в течение 3 дней. На третий день через час после введения гликозидной фракции и ПС вызывали формалиновый отек задних конечностей, и через час после этого животные снова внутрижелудочно получали гликозидную фракцию и ПС. Спустя 3 часа на пике воспаления животных подвергали эвтаназии с помощью углекислого газа и регистрировали

массу ампутированных конечностей мышей с развитием отека и контрольных и рассчитывали прирост объема экссудата (мг). О развитии отека судили по разнице в массе у контрольных и опытных животных и рассчитывали противоэкссудативный эффект.

В экспериментах на моделях гистаминового и формалинового отека рассчитывали противоэкссудативный эффект по формуле:

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

где P_k – разность масс лапок с отеком и без отека у животных контрольной группы; P_o – разность масс лапок с отеком и без отека у животных опытной группы [8].

Исследование влияния образцов на состояние слизистой оболочки желудка крыс в условиях острых экспериментальных язв проведено с использованием этаноловой и индометациновой моделей. В качестве препарата сравнения использовали лекарственный препарат омепразол в дозе 20 мг/кг.

Экспериментальная работа проведена на 64 нелинейных белых крысах-самцах. На каждую модель использовали по 32 особи, которые были разделены на 4 группы. Фармакологические свойства гликозидной фракции изучали при внутрижелудочном введении крысам в 1% крахмальном клейстере в течение 3-х дней в дозах 10 мг/кг (1-я группа) и 100 мг/кг (2-я группа). Омепразол в дозе 20 мг/кг (3-я группа) вводили также в 1% крахмальном клейстере в течение трех дней. Контрольным животным (4-я группа) вводили 1% крахмальным клейстер.

Для воспроизведения патологического состояния слизистой оболочки желудка на этаноловой модели использовали однократное введение крысам спирта этилового 96% в дозе 1 мл на животное с последующей эвтаназией крыс в CO_2 -камере через 1 час после введения этанола.

Для воспроизведения патологического состояния слизистой оболочки желудка на индо-

метациновой модели использовали однократное введение индометацина в дозе 30 мг/кг с последующей эвтаназией крыс в CO_2 -камере через 24 часа после введения индометацина.

Все препараты вводили крысам внутрижелудочно при помощи зонда в утренние часы, за 1 час до кормления. После эвтаназии крыс желудок и двенадцатиперстную кишку извлекали. Желудок (по большой кривизне) и двенадцатиперстную кишку разрезали и промывали в изотоническом растворе NaCl. Затем при помощи микроскопа бинокулярного стереоскопического МБС-10 (увеличение 1, миллиметровая шкала) произвели подсчет площади язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вычислили индекс Паулса (ИП) и терапевтический эффект (ТЭ) [9].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ статистического анализа Statistica 10,0 (StatSoft, США). Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, использовался t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости P при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, m – ошибка средней арифметической [10].

Работа выполнена в соответствии с планом НИР, шифр 0576-2019-0009 «Проведение доклинических исследований отдельных фракций, субстанций и лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для скрининга БАВ из лекарственного растительного сырья целесообразно применение специфических ферментных биотест-систем в условиях опытов *in vitro*. Индуцибельная NO-синтаза (iNOS) является ключевым ферментом синтеза оксида азота при развитии

воспалительного процесса в тканях, что способствует подавлению инфекции. Известно, что при воспалительных заболеваниях iNOS играет важную роль в защите организма от инфицирующего агента, катализируя синтез активного радикала оксида азота (NO \cdot), обладающего широким спектром биологического действия [11]. Было изучено непосредственное влияние исследуемых объектов на ферментативную активность NO-синтазной биотест-системы *in vitro*. Активность фермента определяли до (контроль) и после (опыт) добавления тестируемых растворов. Используемая в данной работе ферментная биотест-система входит в состав уникальной научной установки ФГБНУ ВИЛАР «Биологические коллекции специфических ферментных биотест-систем *in vitro* (БК-СФБТС)».

Полученные экспериментальные данные представлены в табл. 1.

Как видно из результатов, представленных в табл. 1, в исходной концентрации 2 мг/мл БАВ, содержащиеся в гликозидной фракции, на 37% ингибировали скорость ферментатив-

ной iNOS-реакции, а образцы водно-спиртовой и липофильной фракций снижали скорость реакции только на 13%.

Таким образом, из полученных данных следует, что в концентрации 2 мг/мл гликозидная фракция проявляет более активные противовоспалительные свойства по сравнению с образцами водно-спиртовой и липофильной фракций в условиях опытов *in vitro*.

При увеличении концентрации образцов в растворе до 4 мг/мл наблюдалось усиление ингибирующего влияния БАВ на скорость реакции. Так, образцы липофильной и водно-спиртовой фракций примерно в 2,6 раза (до 38–39%) снижали скорость iNOS-реакции, а образец гликозидной фракции – 4,3 раза (до 23%). Следовательно, противовоспалительный эффект исследуемых образцов усиливается в концентрации 4 мг/мл.

Таким образом, при проведении первичного скрининга по поиску БАВ, обладающих противовоспалительной активностью, с применением специфической ферментной

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ НА СКОРОСТЬ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ РЕАКЦИИ ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ ОБРАЗЦОВ ФРАКЦИЙ ИЗ ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ В ИСХОДНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ 2 И 4 МГ/МЛ

Варианты опыта		Скорость ферментативной реакции индуцибельной NO-синтазы	
		Нмоль НАДФН/мг белка в мин. (M \pm m)	Снижение скорости iNOS-реакции по отношению к контролю (%)
Контроль		2,04 \pm 0,007	100
Гликозидная фракция	2 мг/мл	1,29 \pm 0,005*	63
	4 мг/мл	0,465 \pm 0,006*	23
Водно-спиртовая фракция	2 мг/мл	1,77 \pm 0,006*	87
	4 мг/мл	0,81 \pm 0,008*	39
Липофильная фракция	2 мг/мл	1,77 \pm 0,007*	87
	4 мг/мл	0,79 \pm 0,007*	38

Примечание: здесь и далее * – статистическая значимость отличий от контроля при $p \leq 0,05$

биотест-системы на основе индуцибельной NO-синтазы было установлено, что гликозидная фракция из плодов софоры японской проявляет противовоспалительную активность и рекомендуется для дальнейшего углубленного фармакологического изучения.

Для характеристики химического состава гликозидной фракции был проведен ее кислотный гидролиз. При изучении полученного гидролизата методом ВЭЖХ-УФ с использованием стандартных образцов были идентифицированы генистеин, кверцетин и кемпферол (рис. 1) и, следовательно, подтверждено, что фракция представлена их гликозидами. По соотношению площадей пиков на хроматограмме можно предположить, что преобладающими по содержанию в исследуемой фракции являются гликозиды генистеина.

Вероятно, за счет сродства к NO-синтазе одним из возможных молекулярных механизмов действия БАВ, содержащихся в гликозидной фракции из плодов софоры японской, является их способность эффективно вмешиваться в процессы синтеза активного радикала оксида азота.

На основании полученных в условиях опытов *in vitro* данных далее исследовали фармакологическую активность гликозидной фракции из плодов софоры в условиях опытов *in vivo*.

На первом этапе исследований мы изучали острую токсичность образца. Было установлено, что гибели животных во всех группах гликозидная фракция не вызвала, изменений внешнего вида и поведенческих реакций мышей не наблюдалось. Так как гибели животных в течение всего периода наблюдения отмечено не было, не удалось установить ЛД50 исследуемого объекта. Максимальная доза введения животным – 2000 мг/кг. Таким образом, гликозидная фракция из плодов софоры японской относится к малотоксичным веществам, согласно классификации токсичности химических веществ по ГОСТ 12.1.007-76.

Далее в соответствии с поставленными задачами нами было проведено изучение противовоспалительной активности гликозидной фракции из плодов софоры японской в опытах на животных на моделях формалинового и гистаминового отеков.

Результаты эксперимента по изучению влияния гликозидной фракции в дозах 10 и 100 мг/кг на экссудативную стадию воспаления, вызванную 0,25% гистамином, в сравнении с известным противовоспалительным препаратом бутадионом в дозе 10 мг/кг представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, гликозидная фракция при трехдневном введении животным обладала противовоспалительным эффектом.

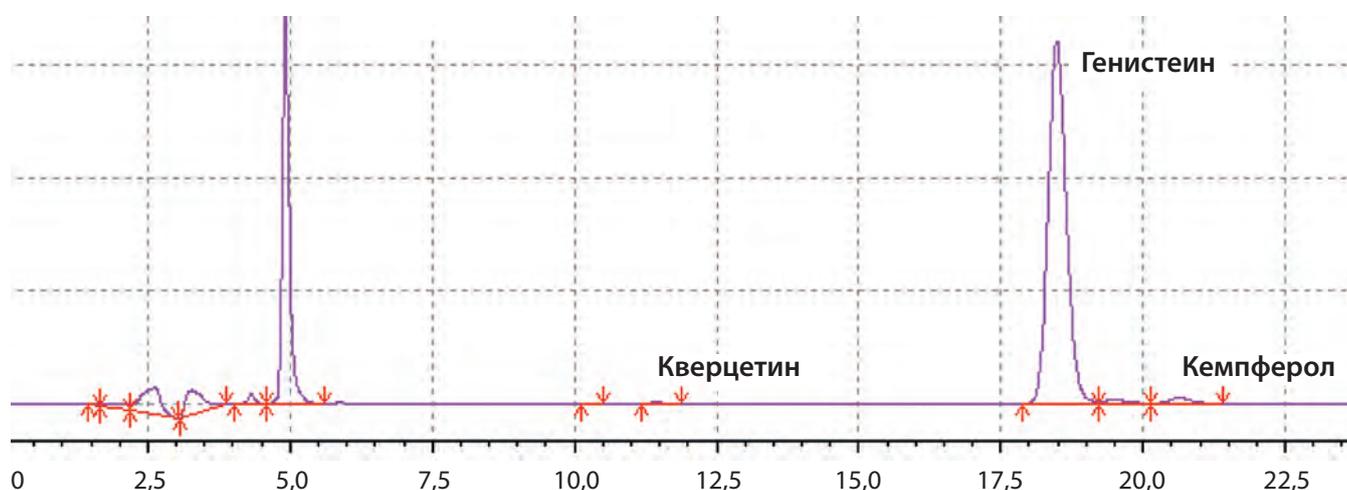


РИС. 1. ВЭЖХ-УФ-хроматограмма гидролизата гликозидной фракции плодов софоры японской

Таблица 2

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ГЛИКОЗИДНОЙ ФРАКЦИИ ИЗ ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ ПРИ ТРЕХДНЕВНОМ ВВЕДЕНИИ МЫШАМ НА МОДЕЛИ ГИСТАМИНОВОГО ОТЕКА

Группы животных, n=10	Доза, мг/кг, внутрь	Прирост объема экссудата на пике воспаления, мг	Противовоспалительный эффект, %
Контроль	–	55,25±5,19	–
Гликозидная фракция	10	44,5±1,87*	19,46
Гликозидная фракция	100	44,6±1,45*	19,28
Бутадион	10	32,25±1,33*	41,6

Она уменьшала гистаминовый отек в дозе 10 мг/кг на 19,46% и в дозе 100 мг/кг на 19,28% по сравнению с контрольной группой животных, но уступала противовоспалительному эффекту бутадиона, который снижал отек на 41,6%.

Результаты эксперимента по изучению влияния гликозидной фракции из плодов софоры японской в дозах 10 и 100 мг/кг на экссудативную стадию воспаления, вызванную 1% формалином, в сравнении с известным противовоспалительным препаратом бутадионом в дозе 10 мг/кг представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, образец гликозидной фракции при трехдневном введении обладал дозозависимым противовоспалительным эффектом. Он уменьшал формалиновый отек в дозе 10 мг/кг на 17,14% и в дозе 100 мг/кг на 19,06% по сравнению с контрольной груп-

пой животных, но уступал противовоспалительному эффекту бутадиона, который уменьшал отек на 32,43%.

Таким образом, установлено, что гликозидная фракция плодов софоры японской в дозах 10 и 100 мг/кг оказывает достоверно выраженное противовоспалительное действие в условиях экспериментального гистаминового и формалинового отека.

На следующем этапе исследования для изучения гастропротективной активности наиболее активной по результатам первичного скрининга гликозидной фракции изучали влияние ее введения в дозах 10 и 100 мг/кг на заживление экспериментальных язв желудка у крыс, вызванных введением этанола и индометацина. В качестве препарата сравнения использовали лекарственное средство омепразол в дозе 20 мг/кг.

Таблица 3

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ГЛИКОЗИДНОЙ ФРАКЦИИ ИЗ ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ ПРИ ТРЕХДНЕВНОМ ВВЕДЕНИИ МЫШАМ НА МОДЕЛИ ФОРМАЛИНОВОГО ОТЕКА

Группы животных, n=10	Доза, мг/кг, внутрь	Прирост объема экссудата на пике воспаления, мг	Противовоспалительный эффект, %
Контроль	–	93,9±2,22	–
Гликозидная фракция	10	77,8±3,6*	17,14
Гликозидная фракция	100	76,0±3,04*	19,06
Бутадион	10	63,44±1,62*	32,43

Результаты эксперимента по изучению влияния гликозидной фракции из плодов софоры японской в дозах 10 и 100 мг/кг на этаноловой экспериментальной модели язвы желудка представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, в условиях этаноловой экспериментальной модели язвы желудка при введении экстракта в дозе 10 мг/кг выявлен гастропротективный эффект – уменьшение площади язвенных дефектов на 63,7%, ТЭ=2,75 ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). При увеличении дозы экстракта до 100 мг/кг площадь язвенных дефектов сокращалась на 89,65%, ТЭ=12,88 ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). При введении препарата-референта омепразола в дозе 20 мг/кг площадь язвенных дефектов сокращалась на 63,84%, ТЭ=2,76.

Таким образом, по результатам проведенных экспериментов установлено, что гликозидная фракция из плодов софоры японской в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг оказывает достоверно выраженное дозозависимое гастропротективное действие в условиях экспериментальной модели этаноловой язвы, сопоставимое по активности с действием препарата сравнения.

Результаты эксперимента по изучению влияния гликозидной фракции из плодов софоры японской в дозах 10 и 100 мг/кг

на индометациновой экспериментальной модели язвы желудка представлены в табл. 5.

Согласно данным табл. 5, в условиях индометациновой экспериментальной модели язвы желудка при введении гликозидной фракции в дозе 10 мг/кг выявлен гастропротективный эффект – уменьшение площади язвенных дефектов на 70,3%, ТЭ=3,36 ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). При увеличении дозы объекта исследования до 100 мг/кг площадь язвенных дефектов сокращалась на 85,6%, ТЭ=6,92 ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). При введении препарата-референта омепразола в дозе 20 мг/кг площадь язвенных дефектов сокращалась на 87,1%, ТЭ=7,76. По результатам проведенных экспериментов установлено, что гликозидная фракция из плодов софоры японской в дозах 10 и 100 мг/кг оказывает достоверно выраженное дозозависимое гастропротективное действие в условиях экспериментальной модели индометациновой язвы, сопоставимое по активности с препаратом сравнения.

При исследовании гастропротективной активности установлено достоверно выраженное дозозависимое действие гликозидной фракции плодов софоры японской в изучаемых дозах.

Таким образом, на основании первичного биологического скрининга образцов

Таблица 4

ВЛИЯНИЕ ГЛИКОЗИДНОЙ ФРАКЦИИ ИЗ ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА КРЫС, ВЫЗВАННЫЕ ВВЕДЕНИЕМ ЭТАНОЛА

Группа животных, n=8 (доза, мг/кг)	Доза, мг/кг, внутрь	Крысы с язвами, %	Средняя площадь язвенной поверхности	Индекс Паулса/отклонение в %	ТЭ
Контроль	–	100	26,16±2,39	26,16	–
Гликозидная фракция	10	100	9,5±0,29*	9,5/63,7	2,75
Гликозидная фракция	100	75	2,71±0,019*	2,03/89,65	12,88
Омепразол	20	100	9,46±0,21*	9,46/63,84	2,76

Таблица 5.

ВЛИЯНИЕ ГЛИКОЗИДНОЙ ФРАКЦИИ ИЗ ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА КРЫС, ВЫЗВАННЫЕ ВВЕДЕНИЕМ ИНДОМЕТАЦИНА

Группа животных, n=8 (доза, мг/кг)	Доза, мг/кг, внутрь	Крысы с язвами, %	Средняя площадь язвенной поверхности	Индекс Паулса/отклонение в %	ТЭ
Контроль	–	100	14,1±1,06	14,13	–
Гликозидная фракция	10	100	4,2±0,47	4,2/70,3	3,36
Гликозидная фракция	100	100	2,0±0,05*	2,0/85,6	6,92
Омепразол	20	100	1,8±0,03*	1,8/87,1	7,76

из плодов софоры японской с применением NO-синтазной специфической ферментной биотест-системы в условиях опытов *in vitro* было установлено, что наибольшей противовоспалительной активностью обладает гликозидная фракция. При изучении острой токсичности по методу Кербера установлено, что гликозидная фракция является малотоксичным соединением. При дальнейшем исследовании гликозидной фракции с помощью фармакологических методов на животных было доказано ее противовоспалительное и гастропротективное действие. В результате проведенных экспериментов, установлено, что гликозидная фракция из плодов софоры японской перспективна для дальнейшего изучения и создания на ее основе современных растительных лекарственных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенных скрининговых исследований в условиях опытов *in vitro* с применением специфической ферментной биотест-системы на основе индуцибельной NO-синтазы было установлено,

что гликозидная фракция, представленная гликозидами генистеина, кверцетина и кемпферола, проявляет противовоспалительную активность и рекомендуется для дальнейшего углубленного фармакологического изучения.

2. В результате проведенных фармакологических исследований в условиях опытов *in vivo* на лабораторных животных установлено, что гликозидная фракция из плодов софоры японской является малотоксичной и оказывает достоверно выраженное противовоспалительное и гастропротективное действие.

3. Гликозидная фракция из плодов софоры японской по результатам проведенных исследований является перспективным объектом для дальнейшего углубленного изучения и создания нового эффективного лекарственного растительного средства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Филиппова И. Рынок растительных средств: проблемы, перспективы, приоритеты // Ремедиум. 2016; 7-8: 15–16.
2. He X. et al. Local and traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Sophora*

- japonica* L.: A review // *Journal of ethnopharmacology*. – 2016. – V. 187. – P. 160–182.
3. Охременко О.С. Полисахариды плодов софоры японской / Охременко О.С., Попова О.И. // *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. – 2006. – Спецвыпуск. – С. 52–54.
 4. Ковалева Л.Г. Исследование фенольных соединений плодов софоры японской / Л.Г. Ковалева, А.М. Сампиев // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – №6. – С. 1014–1020.
 5. Ковалева Л.Г. Исследование свободных аминокислот плодов софоры японской / Ковалева Л.Г., Никифорова Е.Б. // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №10–11 – С. 2487–2490.
 6. Ковалева Л.Г., Сампиев А.М., Хочава М.Р., Никифорова Е.Б. Современное состояние и перспективы дальнейшего исследования плодов софоры японской // *Ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012; №22 (141), вып. 22: 163–170.
 7. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – Ленинград: Медгиз. – 1963. – 146 с.
 8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
 9. Багинская А.И. Экспериментальные модели эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова, И.В. Воскобойникова, В.К. Колхир. – М.: Русский врач, 2017. – 96 с.
 10. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе Statistica / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия. Телеком, 2014. – 288 с.
 11. Мизина П.Г., Стрелкова Л.Б., Гуленков А.С. Оценка противовоспалительной активности экспериментальных образцов лекарственных форм на основе жидких растительных экстрактов // *Биофармацевтический журнал*. 2019; т. 11, №1: 36–40.

THE STUDY OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF FRUITS *SOPHORA JAPONICA* (*SOPHORA JAPONICA* L.)

I.A. Lupanova, E.N. Kurmanova, E.V. Ferubko, O.L. Saybel, I.A. Martintchik, T.E. Trumpe
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

*It was studied pharmacological activity using biological screening of fractions from fruits *Sophora japonica* with NO-synthase specific enzyme biotest in vitro and with biological models in vivo. The glycoside fraction represented by genistein, quercetin and campferol glycosides has anti-inflammatory activity. It has been found that the glycoside fraction from fruits *Sophora japonica* is low-toxic and has a reliable anti-inflammatory and gastroprotective effect. This fraction is prospective for further study and new effective drug development.*

Keywords: *Sophora japonica* fruit, specific enzyme biotest systems *in vitro*, acute toxicity, anti-inflammatory activity, gastroprotective action

УДК: 616-085

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.31.36.005>

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГКОЙ АСТМЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

С.И. Овчаренко, заслуженный врач РФ, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры Факультетской терапии №1 Института клинической медицины ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, svetftk@mail.ru

М.М. Платонова, к.м.н., главный врач Детского медицинского центра «Здоровье человека» (ДМЦ «Здоровье человека»), пульмонолог, г. Москва, platonova@humanhealth.ru

И.В. Тихоновская, руководитель отдела клинических исследований и пострегистрационного мониторинга РООИ «Здоровье человека» г. Москва, tikhonovskaya@humanhealth.ru

Целями наблюдательного исследования явились оценка распространенности легких форм (интермиттирующей/персистирующей) бронхиальной астмы в ряде регионов Российской Федерации, частоты назначения различных ингаляционных лекарственных препаратов для лечения БА легкого течения и результатов их применения. В исследование включались пациенты, которым по решению врача была проведена коррекция их предшествовавшей терапии легкой астмы. В когорте пациентов, получивших после коррекции терапию фиксированной комбинацией салбутамола и беклометазона дипропионата в форме дозированного аэрозольного ингалятора (СабаКомб®), через 14–28 дней терапии оценивались результаты применения препарата и удовлетворенность пациентов получаемой терапией.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), бета-2-агонисты короткого действия (КДБА)

В настоящее время бронхиальная астма (БА) относится к числу очень распространенных

заболеваний среди всех групп населения и встречается, по данным эпидемиологических исследований, у 1–18% лиц в зависимости от регионов мира [1]. Согласно статистике МЗ РФ за 2016 год, в России официально было зарегистрировано 1 515 296 пациентов с БА [2]. Однако в реальности, по оценкам специалистов, количество таких больных в 5–6 раз больше.

БА имеет разную степень тяжести и колеблется от легкого течения до тяжелого. По уровню контроля БА подразделяют на хорошо контролируемую, частично контролируемую и неконтролируемую. Достижение контроля симптомов и предотвращение обострений – цель современной терапии. Легкая БА – заболевание, которое может хорошо контролироваться на терапии 1–2-й ступеней (GINA 2018), то есть при использовании короткодействующих бронходилататоров (КДБА) или минимального объема контролирующей поддерживающей терапии, в которую входят низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), антилейкотриеновые препараты и кромоны. В настоящее время к категории пациентов с легкой БА относят больных,

которые получают терапию, соответствующую 1–2-й ступеням по GINA (интермиттирующая и легкая персистирующая БА), а также больных, ранее не получавших лечения, у которых врач предполагает начать терапию, соответствующую 1–2-й ступеням по GINA 2018 [1].

На долю легкой астмы приходится 50–75% всех случаев заболевания [3], что не всегда очевидно для практикующих врачей, поскольку такие больные обращаются за медицинской помощью существенно реже по сравнению с теми, у которых БА протекает тяжело. Существует ряд причин такого положения: отсутствие корреляции между симптомами заболевания, изменением легочной функции и выраженностью воспалительных изменений в дыхательных путях [4]; отсутствие адекватного восприятия своего состояния самими пациентами, их склонность существенно преувеличивать уровень контроля над БА [5]; низкий уровень приверженности к лечению, в особенности к базисной (поддерживающей) терапии ИГКС – всего 1/3 пациентов настроены принимать лекарства постоянно, а половина их самостоятельно контролируют объем базисной терапии, зачастую повышая при обострении лишь дозы КДБА [6, 7].

Важно подчеркнуть, что легкое течение астмы само по себе не гарантирует высокую эффективность терапии и благополучие пациентов. В России с 2010-го по 2011 год было проведено многоцентровое исследование НИКА, основными целями которого явились оценка реального уровня контроля БА среди больных, посещающих лечебное учреждение, а также сравнение восприятия контроля БА самими больными с его оценкой лечащим врачом. Согласно этому исследованию, заболевание в действительности контролировалось лишь у 20% пациентов с диагностированной на момент обращения легкой БА и в связи с этим получавших терапию [5]. Легкое течение заболевания может сопровождаться тяжелыми обострениями и даже летальными

исходами. Неудачи в терапии легкой астмы обусловлены двумя основными причинами. С одной стороны, недооценка врачами потенциальных рисков, связанных с заболеванием, и, как следствие, недостаточный объем терапии (КДБА, кромоны). С другой стороны, больные в силу минимальной симптоматики часто отказываются от постоянного приема препаратов для поддерживающей терапии и долгое время остаются без лекарств.

Проведенные исследования показали, что отсутствие должного контроля течения БА может иметь тяжелые последствия, приводя к развитию выраженных обострений заболевания у 30–40% пациентов с легкой БА, при этом 53% больных, обратившихся за неотложной помощью, составляли те лица, которые не получали базисную терапию, содержащую ИГКС [8].

Все вышеизложенное подтверждает положение о том, что БА легкого течения является актуальной проблемой, требующей поиска оптимального решения и новых подходов к проблеме комплаентности и приверженности пациентов в отношении терапии ИГКС. Предпочтительной базисной терапией 1-й и 2-й ступеней, согласно рекомендациям GINA 2019, сегодня становится применение ИГКС как в виде комбинации низких доз ИГКС (будесонид) с бета²-агонистами длительного действия (формотерол), так и в виде использования низких доз ИГКС каждый раз перед применением КДБА в качестве альтернативы [9]. На сегодняшний день в России стали доступны также фиксированные комбинации ИГКС с КДБА.

Цели настоящего исследования:

- а) оценка частоты распространенности БА легкой степени тяжести в различных регионах РФ;
- б) анализ характера ингаляционной терапии, которую исходно получали пациенты, включенные в наблюдательное исследование;

в) определение влияния проводимой терапии на уровень контроля симптомов БА;

г) оценка клинической эффективности комбинированного препарата СабаКомб® для достижения контроля симптомов БА легкого течения – конечная точка исследования.

СабаКомб® – ингаляционный комбинированный препарат, представляющий собой сочетание ИГКС – беклометазона дипропионата в дозе 250 мкг и КДБА – сальбутамола в дозе 100 мкг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательная программа продолжалась с июля по декабрь 2018 года и предусматривала 2 визита пациентов, отобранных согласно критериям включения в программу. По результатам обоих визитов заполнялись анкеты. Первое обращение было всегда очным. В анкету пациента вносились метрические данные, этиологические факторы обострения, период поллинии в регионе, аллергологический анамнез, жалобы, данные физикального обследования и функций внешнего дыхания, оценивалась степень тяжести БА и уровень ее контроля. Указывалась предшествующая терапия, которая была назначена врачом ранее, до включения пациента в исследование, дата ее изменения, режим дозирования комбинации беклометазона дипропионата и сальбутамола. Второй визит проводился в диапазоне с 14-го по 28-й день от даты инициации терапии СабаКомб® как очно, во время врачебного приема, так и с помощью телефонного контакта в случае удовлетворительного самочувствия больного, что предусматривалось дизайном программы. При анкетировании на втором визите регистрировались данные об имеющихся жалобах, получаемом препарате, уровне контроля астмы, оценке самими пациентами результатов лечения по пятибалльной системе. Оценивались также результат

применения СабаКомба® (в случае назначения его больным) и удовлетворенность используемым препаратом, фиксировались нежелательные реакции на СабаКомб®.

В статистическую обработку было отобрано 3612 анкет из 23 городов РФ. Сбор данных для последующего анализа проводился с использованием специально разработанной анкеты, в которую включались: частота распространенности легких форм астмы в зависимости от региона РФ; частота применения различных схем ингаляционных препаратов для лечения астмы легкого течения, определение причин и сезонных особенностей, влияющих на возникновение симптомов. Затем по результатам статистически обработанных данных, полученных в ответах на вопросы, поставленные в анкетах, проводилась оценка. Математическая и статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных пакетов программ Statistica (V7.0) и SPSS Statistics (V17.0).

Оценка приверженности и удовлетворенности пациентов оценивалась путем заполнения врачом опросника – шкалы Лайкерта – психометрической порядковой шкалы оценок, используемой в анкетных исследованиях. При ответе на заданные вопросы указывается степень согласия или несогласия больного с заданным утверждением. Сумма оценок каждого отдельного суждения позволяет выявить установку (мнение) испытуемого по какому-либо вопросу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Общая характеристика пациентов

Анализ 3612 анкет из 23 городов России показал, что среднестатистический пациент с БА легкого течения имел возраст 38,56+14,55 лет, с незначительным преобладанием женщин. Среднее количество ежемесячно обращающихся пациентов с легкой БА

составило 33,98+37,67 человек. Анализ среднего показателя в отдельно взятых городах показал, что наименьшее количество обращений было в Омске и Ульяновске (6,74+8,44 и 12,00+0,00 соответственно). Челябинск оказался на первом месте по ежемесячному обращению больных с легкой БА к специалисту (227+5,28). В Абакане и Красноярске больные с легкой формой БА обращались реже (80,79+68,77 и 90,00+0,00 соответственно). Примерно с одинаковой частотой посещали врача пациенты с легкой формой БА в Москве и Краснодаре (53,9+53,60 и 54,16+39,06 соответственно).

В структуре основных диагнозов в соответствии с кодами МКБ-10 преобладали пациенты с аллергической бронхиальной астмой (J45,0–53,1%). Чаще всего за помощью обращались больные с легкой персистирующей бронхиальной астмой (63,40%). В анамнезе практически

у половины пациентов или их родственников отмечались атопические аллергические заболевания. У трети больных ранее фиксировалось снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ), объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1) и повышение содержания эозинофилов в периферической крови. Триггерами обострения БА чаще всего служили причинно-значимые аллергены (55,23%), пыльца растений (45,04%), физическая нагрузка (39,65%), холодный воздух (35,41%), вдыхание ирритантов (36,66%).

На первом визите практически все пациенты (99,31%) предъявляли различные жалобы, у 76,30% отмечалась аускультативная симптоматика в виде сухих хрипов, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) у 1/3 пациентов выявило обструктивные нарушения.

2. Характеристика терапии больных БА легкого течения при включении в исследование

Распределение больных БА легкого течения в зависимости от используемых препаратов, назначенных ранее, представлено в табл. 1.

Как следует из представленных данных, 51,5% пациентов получали только бронхолитики короткого действия (сальбутамол, фенотерол, комбинацию фенотерола с ипратропия бромидом). Реже – базисную терапию ИГКС в сочетании с КДБА (10,16%), СабаКомб® получали 8,22% пациентов. При оценке влияния на достижение контроля оказалось, что наилучшие результаты относительно поддержания хорошего уровня контроля симптомов легкой БА продемонстрировал СабаКомб® в режиме «по требованию» (35,00% пациентов). При назначении поддерживающей терапии ИГКС количество пациентов с хорошим контролем симптомов было ниже, что, возможно, связано с несоблюдением больными рекомендаций по постоянному применению

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ

Варианты терапии БА на первом визите	Количество	%
Сальбутамол	1288	35,66
Фенотерол	158	4,37
Ипратропия бромид + фенотерол	417	11,54
ИГКС	159	4,40
ИГКС + сальбутамол	197	5,45
ИГКС + фенотерол	44	1,22
ИГКС + ипратропия бромид + фенотерол	126	3,49
СабаКомб®	297	8,22
Другая терапия	271	7,50
Терапию ранее не получал	655	18,14
Итого	3612	100

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ КОНТРОЛЯ СИМПТОМОВ БА С УЧЕТОМ ИСХОДНОЙ ТЕРАПИИ (ПЕРВЫЙ ВИЗИТ)

Уровень контроля симптомов	КДБА по потребности	ИГКС базисная	ИГКС базисная + КДБА по потребности	СабаКомб®	
				базисная	по потребности
Не контр.	46,10%	17,61%	27,80%	12,35%	6,67%
Частично	51,85%	77,36%	62,94%	67,90%	58,33%
Хороший	2,05%	5,03%	9,26%	19,75%	35,00%

ИГКС: больные нередко ограничивались лишь применением КДБА (табл. 2).

В рамках наблюдательной программы предусматривалась коррекция терапии БА. До включения в исследование СабаКомб® получали 297 пациентов – как в качестве базисной терапии, так и по потребности; после включения в исследование они продолжили прием препарата в тех же режимах. После первого визита СабаКомб® был назначен в общей сложности 3556 пациентам. Из них 1186 (33,35%) его получали по потребности, 2370 (66,65%) – в качестве базисной терапии. Режим приема определялся лечащим врачом с учетом состояния больного. При повторном визите проводилась оценка уровня конт-

роля симптомов БА у пациентов, применявших СабаКомб®.

Сравнение результатов применения ИГКС в качестве базисной терапии + КДБА по потребности (данные, полученные при опросе и обследовании пациентов на первом визите) и назначения фиксированной комбинации ИГКС/КДБА (СабаКомб®) на втором визите после 14–28-дневного курса лечения в различных режимах у больных с легкой БА выявило следующее (табл. 3).

Результаты применения фиксированной комбинации СабаКомба® в различных режимах на втором визите оказались достаточно высокими: заболевание спустя 2–4 недели с момента первого визита контролировалось

Таблица 3

ДИНАМИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ НАД СИМПТОМАМИ БА У ПАЦИЕНТОВ НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ (ПЕРВЫЙ ВИЗИТ) И ЧЕРЕЗ 14–28 ДНЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА САБАКОМБ® (ВТОРОЙ ВИЗИТ) (СРАВНЕНИЕ С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИЕЙ ИГКС + КДБА ПО ТРЕБОВАНИЮ)

Уровень контроля БА	Визит 1 ИГКС базисная терапия + КДБА по требованию		Визит 2 СабаКомб®	
	Количество	%	Количество	%
Не контролируется	102	27,79	28	0,78
Частично контролируется	231	62,95	317	8,92
Хорошо контролируется	34	9,26	3211	90,30
Всего	367	100	3556	100

Таблица 4

УРОВЕНЬ КОНТРОЛЯ БА ЛЕГКОГО ТЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЖИМА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГАЛЯТОРА САБАКОМБ® (ВТОРОЙ ВИЗИТ)

Уровень контроля БА	Поддерживающая терапия		По потребности	
	Количество	%	Количество	%
Не контролируется	20	0,84	8	0,67
Частично контролируется	237	10,00	80	6,75
Хорошо контролируется	2113	89,16	1098	92,58
Всего	2370	100	1186	100,00

у 90,30% пациентов. В то время как у пациентов, исходно находившихся на базисной терапии низкими дозами ИГКС с применением КДБА по потребности, контроль заболевания был преимущественно частичный – 62,95%. Полученные данные свидетельствуют о приверженности пациентов с БА легкого течения к ингаляционной терапии фиксированной комбинацией КДБА + ИГКС. Преимущество подобной терапии заключается в том, что, испытывая облегчение при вдыхании, пациент в то же самое время получает противовоспалительную терапию.

Сравнение влияния различных режимов применения СабаКомба® («постоянно» и «по потребности») не выявило статистически значимых различий. Однако тенденция

к лучшему контролю симптомов отмечалась в группе пациентов, использующих ингалятор в режиме «по потребности» (табл. 4).

Анкета, разработанная для данной наблюдательной программы, предусматривала проведение опроса пациентов для выявления удовлетворенности проводимым лечением, что является одним из важных факторов успешной терапии. При опросе использовались такие критерии, как терапевтическая эффективность, удобство лекарственной формы, переносимость, доступность цены, наличие в аптеках и готовность продолжать лечение СабаКомбом®. Критерии оценивались баллами от 1 до 5. Полученные средние данные выявили достаточно высокую удовлетворенность пациентов проводимой

Таблица 5

ОЦЕНКА ПАЦИЕНТАМИ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ ЛЕГКОЙ БА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ САБАКОМБА® (СРЕДНИЙ БАЛЛ ПСИХОМЕТРИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ ЛАЙКЕРТА)

	Valid N	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std. Dev.
Терапевтическая эффективность	3556	4,82	5	1	5	0,44
Удобство лекарственной формы	3556	4,81	5	1	5	0,45
Оценка переносимости	3556	4,85	5	1	5	0,42
Приверженность пациентов	3556	4,74	5	1	5	0,53
Доступность препарата	3556	4,59	5	1	5	0,67
Наличие в аптеках	3556	4,46	5	1	5	0,80

терапией. Положительно были оценены терапевтическая эффективность СабаКомба®, его переносимость, удобство в использовании, и, что немаловажно, отмечалась значительная приверженность к лечению (табл. 5).

Препарат продемонстрировал хорошую переносимость: из 3556 пациентов, получавших СабаКомб®, нежелательные реакции на фоне терапии отмечались лишь в 0,14% случаев (5 пациентов).

ВЫВОДЫ

1. Средняя ежемесячная обращаемость к врачу больных БА легкого течения в 23 городах РФ составила 33,98+37,67 человека. Наиболее часто за медицинской помощью обращались жители Челябинска, реже – жители Ульяновска и Омска. Одинаково часто посещали врача как мужчины, так и женщины. Средний возраст пациентов составил 38,56 года, более половины из них – больные с персистирующим течением БА.

2. Наиболее часто обострение БА было вызвано причинно-значимым аллергеном, пылью растений, физической нагрузкой, холодным воздухом, вдыханием ирритантов.

3. Самым распространенным вариантом терапии БА легкого течения, по данным первого визита, были КДБА в виде монотерапии (51,5%); намного реже – сочетание базисной терапии ИГКС + КДБА по потребности или монотерапия ИГКС. Фиксированную комбинацию СабаКомба® получали 297 больных.

4. Применение КДБА в виде монотерапии при легкой БА практически не позволяло достичь контроля над заболеванием. При монотерапии ИГКС, несмотря на мощный противовоспалительный эффект этой группы фармпрепаратов, в основном достигался частичный контроль симптомов. Сочетание базисной терапии ИГКС с периодическим использованием КДБА позволяло в основном

также достичь частичного контроля БА. Группа пациентов с хорошим уровнем контроля БА была самой многочисленной среди пациентов, получавших фиксированную комбинацию ИГКС/КДБА – СабаКомб® к моменту включения в исследование.

5. Применение СабаКомба® в течение 2–4 недель как в качестве постоянной базисной терапии, так и по потребности в дальнейшем позволило достичь лучших результатов по контролю симптомов БА по сравнению с исходными данными у пациентов, получавших на момент первого обращения базисную терапию ИГКС + КДБА по потребности.

6. Сравнение эффективности различных режимов назначения СабаКомба® при лечении легкой БА не выявило статистически значимых отличий, однако при использовании СабаКомба® в режиме «по потребности» выявлена определенная тенденция к более частому достижению хорошего уровня контроля БА.

7. Терапевтическая эффективность, удобство применения, приверженность лечению, переносимость СабаКомба® были оценены пациентами достаточно высоко – 4,74–4,85 из 5 баллов. Побочные реакции отмечались очень редко – в 0,14% случаев и не представляли угрозы для здоровья человека.

Полученные выводы позволяют рекомендовать для достижения хорошего контроля препарат СабаКомб® в качестве поддерживающей терапии больным БА легкого течения как в режиме постоянного применения, так и в режиме «по потребности».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2016. <http://www.gin-asthma.org>. Accessed June 19, 2018.*

2. Статистический сборник Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2016 г., часть II.
3. Dusser D., Montani D. et al. Mild asthma: an expertview on epidemiology, clinical characteristic and treatment recommendations // *Allergy*. 2007; 62 (6); 591–594.
4. Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma // *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 511–518.
5. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // *Пульмонология*. – 2011. – №4. – С. 87–93.
6. Lacasse Y., Archibald H., Ernst P., Boulet L.P. Patterns and determinants of compliance with inhaled steroids in adults with asthma // *Can. Respir. J.* 2005; 12 (4): 211–217.
7. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009.
8. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Фассахов Р.С. от лица экспертной группы. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой // *Согласованные рекомендации ПРАКИ и РРО*. – 2017. – 16 с.
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2019. <http://www.gin-asthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention>.

THE PREVALENCE OF MILD BRONCHIAL ASTHMA IN VARIOUS REGIONS OF RUSSIAN FEDERATION AND EVALUATION OF VARIOUS DRUG THERAPY REGIMENS (OBSERVATIONAL STUDY RESULTS)

S.I. Ovcharenko¹, M.M. Platonova², I.V. Tikhonovskaya³

¹ «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University), Moscow, Russia

² Children's Medical Center «Human Health», Moscow, Russia

³ Scientific Research Institute of Occupational Medicine named after Academician N.F. Izmerov, Moscow, Russia

The objectives of the observation program were to assess the prevalence of mild forms of (intermittent/persistent) bronchial asthma, and assess the frequency of administration of various inhalation drugs in the treatment of mild bronchial asthma. In the course of the study, patients were treated with a fixed combination of salbutamol and beclomethasone dipropionate (SabaComb®) with subsequent evaluation (after 14–28 days) of the drug's administrations and patient satisfaction.

Keywords: asthma bronchial, mild asthma, short-acting beta 2-agonist, inhaled corticosteroid

УДК 614.2

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.98.84.006>

К ПРОБЛЕМЕ ОРГАНИЗАЦИИ И ОПТИМИЗАЦИИ ПОДГОТОВКИ К ЕДИНОМУ ГОСУДАРСТВЕННОМУ ЭКЗАМЕНУ ПО БИОЛОГИИ В СИСТЕМЕ ИНТЕГРАЦИИ ЕСТЕСТВЕННО-НАУЧНОГО ЗНАНИЯ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОРИЕНТАЦИИ ПРИ ПРЕДПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКЕ

Н.В. Бирюкова, директор Ресурсного центра «Медицинский Сеченовский Предуниверсарий» ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), N.V. Virukova@mail.ru

Е.В. Аношкина, канд. биол. наук, преподаватель биологии Ресурсного центра «Медицинский Сеченовский Предуниверсарий» ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), eanoshkina68@gmail.com

И.И. Суворова, главный специалист отдела менеджмента качества, ассистент кафедры фармации Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), suvorova_i_i@staff.sechenov.ru

В статье изложен продолжительный опыт преподавания и подготовки к ЕГЭ по биологии, который направлен на восполнение пробелов по сложным темам, обобщение, расширение и углубление знаний по всем разделам биологии. Существует ряд проблем, ограничивающих качественную и плодотворную подготовку к экзамену: сложность воспроизведения учениками материала тем прошлых лет обучения, низкая способность к интегрированию и комплексному восприятию, а значит, и запоминанию значительного объема естественно-научных знаний. Для преодоления трудностей, возникающих на этом пути, предложены ряд методических приемов, которые позволяют наиболее оптимально развивать интеллект и эрудицию, синтезировать естественно-научные знания, что значительно улучшает

результат совместной деятельности учителя и ученика. Четкая организация труда, домашнее расписание, использование творческих тетрадей, в которых структурирован и наглядно представлен материал, – все это эмоционально окрашивает процесс обучения и способствует лучшему усвоению знаний школьником. Интервальные повторения, «годовые» и «параллельные» задания, получение прикладных знаний и умений в различных областях естествознания позволят ученику расширить творческий потенциал и осуществить выбор профессии.

Ключевые слова: интегративный подход, естественно-научное знание, интервальные повторения, структурно-логические схемы, творческая тетрадь, профессиональная ориентация, ЕГЭ

Биология является не только важной дисциплиной естественно-научного цикла средней и старшей школы, способствующей развитию познавательной и интеллектуальной сферы школьника, расширяющей горизонты целостного видения окружающего мира, но и одной из самых интересных, занимательных и перспективных наук в отношении выбора будущей профессии.

Главная задача естественно-научного образования заключается в том, чтобы обеспечить учащимся необходимые условия для получения основ тех знаний, которые накоплены на сегодня науками о Земле. Естественно-научное знание очень разнообразно – оно содержит и исторические сведения тех или иных исследований, за которыми стоят ученые, их биографии и открытия, научные факты и теории, а также методы, которыми пользуется наука с целью практического применения богатого теоретического материала для важных областей человеческого бытия: медицины, селекции, сельского хозяйства, фармацевтики, молекулярной генетики.

В современной школе все разделы биологии достаточно грамотно и логично выстроены, начиная с 5-го по 11-й класс, и, учитывая вышеизложенное, школьники весьма охотно и мотивированно выбирают биологию в качестве предмета для подготовки к экзамену по выбору. Актуальность единого государственного экзамена подтверждает и ФГОС основного общего образования, конструирующий «портрет выпускника основной школы», одной из личностных характеристик которого является стремление «познавать мир, осознавать ценность труда, науки и творчества» [4]. Таким образом, единый государственный экзамен по биологии становится важным и необходимым этапом естественно-научного образования, который позволяет:

- повторить изученное;
- восполнить пробелы по наиболее сложным темам («Генетика», «Селекция и биотехноло-

гия», «Жизненные циклы растений и животных», «Внутриклеточные процессы пластичности и энергетики»);

- сконцентрировать, обобщить материал всех разделов биологии, изученный за пять лет в средней и старшей школе;
- расширить, углубить знания для лучшего понимания естественно-научной картины мира и качественной подготовки к поступлению в высшую школу на факультеты медицинского, экологического, фармацевтического, ветеринарного, педагогического направлений.

Несмотря на многолетний стаж внедрения ЕГЭ в практику экзамена по выбору и достаточно логично систематизированный и структурированный материал вариантов заданий, существует ряд проблем, которые ограничивают возможности качественной и плодотворной подготовки учащихся к экзамену и не позволяют заложить в их общеобразовательный, интеллектуальный багаж интегрированное и целостное знание, направленное на идею творческого самовыражения. Преодоление этих проблем является важной задачей, а ее решение необходимо для будущего становления и формирования учащихся как специалистов и высококлассных профессионалов в той области, которую они выбирают в качестве основной для реализации своего потенциала.

К такого рода проблемам относятся:

- сложность воспроизведения учащимися материала прошлых лет. «Выпадающими» становятся знания в области систематики, морфологии, особенностей жизненных циклов растений и животных, их разнообразия и образа жизни, путей заражения и профилактики инфекций и инвазий; анатомии и физиологии нервной, кровеносной, эндокринной, мочевыделительной систем и их патологий; структурно-функциональных особенностей тканей растений и животных. Зачастую вызывают затруднения некоторые важные аспекты микро- и макроэволюции, а также экологии;

- трудности интегрирования естественно-научных знаний при поэтапном изучении разделов биологии, создающие предпосылки для их разрозненного восприятия, а потому препятствующие запоминанию и переводу информации в реестры долговременной памяти;
- изложение материала по «шаблону» приводит к снижению интереса к изучаемой дисциплине, отсутствию творческого подхода в процессе накопления знаний, ухудшению запоминания и результативности при сдаче экзамена. Кроме того, такой подход «глушит» желание саморазвития, что, в свою очередь, снижает мотивацию школьников к обучению и вызывает проблемы с их будущей профессиональной ориентацией.

Преодоление трудностей подготовки к экзамену – задача методологии преподавания биологии, которая должна быть направлена и на восполнение пробелов в обучении, и на обобщение накопленных за годы учебы в средней школе знаний и умений, на их оптимизацию в русле интегрирования с целью получения новых компетенций и развития творческого потенциала школьника, его мотивации и интеллекта.

Опыт преподавания показывает, что существует несколько подходов, которые позволяют не только качественно подготовить школьников 10–11-х классов к сдаче ЕГЭ по биологии, применяя способы, нацеленные на повторение фактов, теорий, законов и получение навыков выполнения заданий разного уровня сложности, но и привести багаж знаний в единую, взаимосвязанную систему, расширяющую, углубляющую и интегрирующую разрозненные и «потерянные» информационные элементы различных разделов этой дисциплины. При этом следует отметить, что такая систематизация и интеграция очень важна не только собственно в биологии. Необходимо понимать, что осмысление общебиологических закономерностей включает

уяснение и законов физики, например, законов термодинамики – при изучении внутриклеточных процессов катаболизма и анаболизма, круговоротов веществ и потока энергии на биосферном уровне; химии, знания которой широко используются для понимания функционирования биологических систем, т. е. на всех уровнях организации живой материи; математики, в частности, приобретение умения оперировать понятием «вероятность» в генетике, производить статистический анализ вариационных кривых модификационной изменчивости, совершать математические действия при выполнении некоторых заданий ЕГЭ.

Одним из существенных моментов подготовки к экзамену, несомненно, является четкая и слаженная организация труда школьника как в аудитории, так и дома. Успех накопления и обобщения знаний, их закрепления зависит во многом не только от профессионализма и личностных качеств учителя, но и от правильно скоординированной деятельности учащегося и учителя в учебном заведении, а также от четко структурированной домашней работы. С этой целью мы рекомендуем ученикам заниматься дома в соответствии с расписанием, которое предусматривает распределение материала задаваемых тем разных разделов биологии по дням (3–4 дня в 10-м и 5 дней в 11-м классе). При этом работа не должна длиться слишком долго: отводимое время на изучение и повторение теории – 30–40 минут, а на практику, т. е. обращение к заданиям первой части варианта ЕГЭ (к примеру, сборника ФИПИ ЕГЭ Рохлова В.С. [7]), упражнениям портала «РЕШУ ЕГЭ» – 25 минут. Продолжительные занятия зачастую «смывают» информацию из памяти и снижают интерес к предмету. Проверка теоретических знаний может осуществляться и посредством других контрольно-измерительных материалов – тестов, творческих заданий в виде составления таблиц, графиков, иллюстраций и рисунков с соответствующими подписями к ним. Задания части «С», наиболее

сложные для усвоения темы, или их аспекты (так называемый параллельный – доступный и понятный, самостоятельно изучаемый материал) должны отрабатываться в творческой домашней тетради в отдельно отведенное время 4-го или 5-го дня домашнего расписания.

Обязательным и наиболее существенным компонентом для полноценного и прочного запоминания достаточно обширного фактического материала по биологии является не только работа в аудитории с использованием классических методов обучения и умением учителя наладить эффективные коммуникативные взаимоотношения, но и активная работа в направлении развития творческого потенциала старшеклассника.

Наиболее результативными для раскрытия таких способностей ученика и интеграции естественно-научного знания оказались следующие приемы.

Во-первых, это привлечение в образовательный процесс так называемых творческих тетрадей, которые служат надежной опорой

для упрочнения знаний школьника не только в аудитории, но и дома. В таких тетрадях ученик учится емко, лаконично и последовательно излагать текст, компилируя его с двух-трех источников. Эта деятельность должна иметь творческий характер, привносить собственное видение явления или процесса, не искажая его сущности и причинно-следственных связей. Это может быть как тезисное изложение информации, так и создание структурно-логических схем, позволяющих иллюстрировать и описывать процесс на любом уровне организации живой материи. Кроме того, самостоятельное решение такой задачи – важный этап умения обобщать и интегрировать знания разных тем и разделов биологии, что развивает интеллект, эрудицию и интуицию. Структурирование материала обычно сопровождается коротким текстом, необходимым для лучшего понимания объясняемого явления природы. Зачастую дети добавляют образные иллюстрации, что эмоционально окрашивает материал, делает его привлекательным и легко запоминающимся (рис. 1).

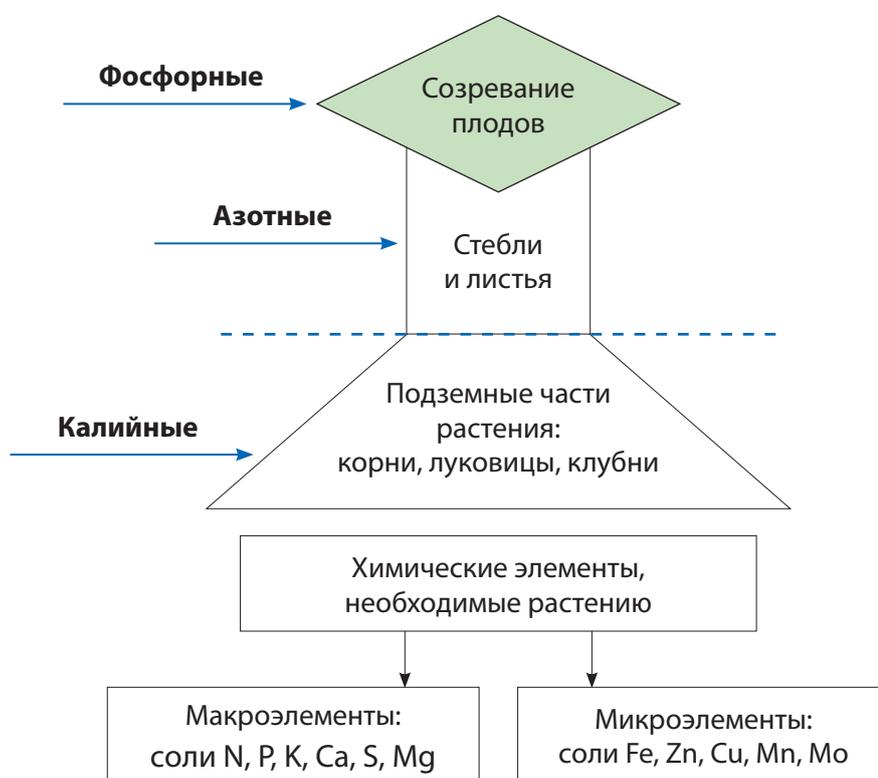


РИС. 1. Влияние удобрений на рост разных органов растения

Еще одним ключевым приемом запоминания и обобщения нового и закрепления изученного материала является его трехкратное повторение в течение периода подготовки к экзамену. Как хорошо известно, в психологии памяти существует проблема быстрого забывания впервые полученной информации. Первоначально процессы забывания были изучены в экспериментах немецкого психолога Германа Эббингауза в 1895 году. Им выведен график зависимости, названный впоследствии кривой Эббингауза, отражающий процесс забывания запомненной информации в памяти человека с течением времени (рис. 2):

Для решения проблемы быстрого забывания в психологии памяти существуют различные методики наращивания прочности знания и перевода его в реестры долговременной памяти. Мы рекомендуем использовать метод интервальных повторений [9], заключающийся в повторении изучаемого материала по определенным, постоянно возрастающим интервалам. Для долговременного запоминания информации используется следующий метод: первое повторение необходимо осуществлять через один день после объяснения материала, второе – через месяц, третье повторение – через полгода. В условиях подготовки к ЕГЭ временные рамки повторения можно менять в зависимости от выделенных для нее сроков. Опыт показывает, что если материал интегрировать и несколько раз повторять, то выход знания (КПД полезности обучения) будет достаточно высок, что отражается на конечном результате – хорошем балле ЕГЭ. При этом обязательным условием является включение в процесс обучения всех видов памяти – зрительной, слуховой и двигательной (творческая работа в тетрадях дома и в аудитории).

Кроме того, полнота и основательность целостного взгляда на природу зависят от качества проработки так называемых годовых

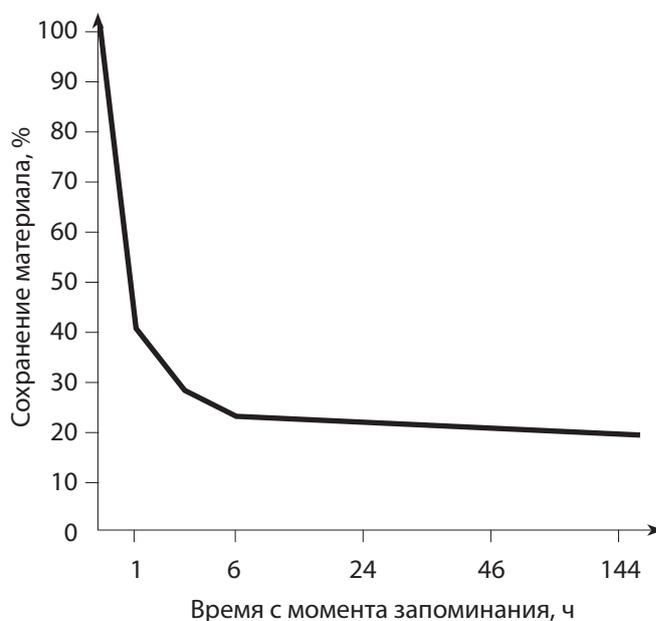


РИС. 2. Кривая забывания, или кривая Эббингауза [8]

заданий – усвоения сложных тем, распределенных на несколько занятий учебного плана и требующих глубокого изучения. К таким темам, в частности, относятся «История развития жизни на Земле» («Геохронологическая шкала»), изучение особенностей семейств однодольных и двудольных растений, древа жизни и разнообразия флоры и фауны Земли.

В заключение отметим, что в данной статье представлен ряд методических приемов, которые направлены на подготовку школьников к ЕГЭ по биологии, связанную с умением овладеть понятийным аппаратом курса биологии средней школы, знанием биологических процессов и явлений на разных уровнях организации живой материи, получением навыка решения количественных и качественных биологических задач разного уровня сложности. Эти методики учат умению обобщать различный материал, интегрировать обширный информационный багаж естественно-научных знаний, целостно и глубоко понимать природу, способствуя таким образом расширению кругозора и эрудиции. Прикладные знания и умения в области биотехнологии, генетики, молекулярной биологии, селекции,

охраны природы, гигиены, рационального природопользования также помогут школьнику в выборе профессии и самоопределении в социуме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Воронина Г.А. Модели профильного обучения биологии: методическое пособие. – М.: Вентана-Граф, 2010. – 72 с.
2. Старченко С.А. Интегративный подход к содержанию естественно-научного образования. – М.: Изд-во ЗАО «Библиотека А. Миллера», 2018. – 124 с.
3. Воробьева О.В., Хизбуллина Р.З., Саттарова Г.А., Якимов М.С. Особенности формирования естественно-научных знаний в современной школе // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – №2.
4. Горошенкина Е.А., Липкина Н.Г. К проблеме организации внеурочной познавательной деятельности в основной и старшей школе в аспекте ФГОС второго поколения для общеобразовательной школы // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – №3.
5. Старченко С.А., Бондаренко Ю.М. Новая модель содержания биологического образования в профильной школе // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – №2.
6. Похлебаев С.М., Третьякова И.А., Даммер М.Д., Кохан А.А. Сопряжение как механизм реализации межпредметных связей физики, химии и биологии // *Перспективы развития науки и образования: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции (Тамбов, 28 февраля 2015 г.)*. – Тамбов: Издательство: ООО «Консалтинговая компания «Юком», 2015. С. 102–106.
7. Рохлов В.С., Петросова Р.А., Мазяркина Т.В. Методические рекомендации для учителей, подготовленные на основе анализа типичных ошибок участников ЕГЭ 2019 года по биологии [Электронный ресурс]. URL: http://doc.fipi.ru/ege/analiticheskie-i-metodicheskie-materialy/2019/biologiya_2019.pdf (дата обращения: 02.04.2020).
8. Contributions to memory / Wikipedia, the free encyclopedia [Электронный ресурс]. – http://en.wikipedia.org/wiki/Hermann_Ebbinghaus (дата обращения 14.04.2020).
9. Pashler H., Rohrer D., Cepeda N.J., Carpenter S.K. Enhancing learning and retarding forgetting: Choices and consequences // *Psychonomic Bulletin & Review*. – 2007. 14 (2). Pp. 187–193.

THE PREPARATION OF ORGANIZATION AND OPTIMIZATION OF THE BIOLOGY UNIFIED STATE EXAM IN THE SYSTEM OF INTEGRATION OF NATURAL SCIENTIFIC KNOWLEDGE AND PROFESSIONAL ORIENTATION IN THE SENIOR SCHOOL

N.V. Biryukova, E.V. Anoshkina, I.I. Suvorova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

In this article the authors presents the experience of teaching and preparing for the biology exam with a purpose of bridging the gaps in difficult topics, generalizing and expanding knowledge in several spheres of biology. There are many problems that have a bad effect on well exam preparation: inability to use the material from early years of study, low skills of integration, perception and memorizing the sufficient

amount of natural scientific knowledge. The author of this article gives some methodological techniques to overcome these difficulties – they increase erudition, synthesize the natural scientific knowledge and significantly improves the result of the cooperative activity of the teacher and student. Strong work organization, homework, creative notebooks with well-structured and illustratively presented material give the emotional coloring and better perception as a result. Interval memorization, «annual» and «parallel» tasks, obtaining applicative knowledge and skills in various fields of natural science would help a student to expand his creative potential and make professional choice.

Keywords: integrative approach, natural scientific education, interval repetitions, structural-logical schemes, creative notebook, professional orientation, Unified State Exam

УДК 678+681.625.9

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.96.89.007>

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ПРОЦЕССА ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТОК ГСБ-106

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

В.В. Буева, м.н.с. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, vikabueva@yandex.ru

Е.В. Блынская, канд. фарм. наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных средств опытно-технологического отдела 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

Изучено влияние параметров процесса влажного гранулирования, таких как тип связующего компонента, его содержание в растворе увлажнителя и остаточная влажность гранулята, на прочность и распадаемость таблеток ГСБ-106.

Ключевые слова: влажная грануляция, ГСБ-106, пористость, прочность, распадаемость, уравнение Хеккеля

Способ влажного гранулирования широко применяется в технологии лекарственных форм (ЛФ), в частности, при получении таблеток, поскольку таким образом удается добиться равномерного заполнения матриц таблеточной смесью и предотвратить ее расслоение при разного рода вибрациях [1,2].

Известно, что процесс влажного гранулирования регулируется целым рядом параметров, таких как давление прессования, количество связующих веществ, их содержание в растворе и остаточная влажность. Варьируя их значениями, можно изменять важнейшие технологические характеристики получаемых таблеток [2–4].

Так, например, повышение механической прочности таблеток путем увеличения давления прессования или за счет использования высоковязких связующих растворов может привести к снижению пористости и таким образом ухудшить их распадаемость [5–7].

В связи с этим **целью** настоящего исследования является выявление влияния параметров процесса влажного гранулирования и таблетирования на прочность и распадаемость таблеток, содержащих фармацевтическую субстанцию (ФС) ГСБ-106 с антидепрессивной активностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы: ФС ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) [8], лактозы моногидрат (Lactochem Fine Powder, DFE Pharma, Германия), микрокристаллическая целлюлоза (Microcel MC 101, Blanver Farmoquimica Ltda, Бразилия), сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat IR, BASF, Германия), поливинилпирролидон (Kollidon 25, BASF, Германия),

частично прежелатинизированный кукурузный крахмал (Starch 1500, Colorcon Ltd., Великобритания), вода очищенная (ФС.2.2.0020.15), магния стеарат (magnesium stearate, EP 01/2008:0229).

Методы: Внешний вид гранул ГСБ-106 оценивали на основании изображений сканирующего электронного микроскопа Phenom XL (Phenom-World, Нидерланды). Определение технологических характеристик таблеточных смесей проводили согласно стандартным методикам с использованием следующего оборудования: анализатора влажности Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Германия), тестеров сыпучести GDT и насыпной плотности SVM-10 (Erweka, Германия) [9]. На основе полученных значений насыпной плотности рассчитывали индекс прессуемости Карра, коэффициент Хауснера, истинную плотность и пористость [6,10].

Таблетки массой 0,1 г получали на ручном гидравлическом прессе ПРГ 1–50 (ВНИИР, Россия) с диаметром пуансонов 6,0 мм. Для таблеток ГСБ-106 определяли характеристики с использованием тестера прочности таблеток TBF-1000 (Copley Scientific, Великобритания) и тестера распадаемости таблеток PTZ-S (Pharma Test, Германия) [9]. Оптимальное давление прессования подбирали с помощью математической модели Хеккеля в соответствии с уравнением:

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = k \times P + A,$$

где D – относительная плотность таблетки при давлении прессования P ; k – обратное значение наклона графика, которое отражает способность материала к пластической деформации под давлением; A – постоянная величина, характеризующая заполнение матрицы и перераспределение частиц в период до их деформации и связывания [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Модельные таблеточные смеси готовили способом влажного гранулирования, пробивали через сито с диаметром отверстий 2 мм, высушивали в сушильном шкафу (Binder, Германия) при температуре 45°C, после чего проводили ситовую калибровку и опудривание. Модельные составы таблеточных смесей приведены в табл. 1.

На стадии приготовления связующих растворов установлено, что Kollidon 25 и Kollicoat IR образуют концентрированные растворы, в отличие от частично прежелатинизированного крахмала, с чем связано высокое содержание мелкой фракции в таблеточной смеси 3-го состава. Таблеточные смеси 1 и 2 состояли из более крупных гранул, однако гранулы таблеточной смеси 1-го состава значительно различались по размерам и форме.

На стадии таблетирования для таблеточной смеси 2-го состава отмечалось наиболее равномерное засыпание в матрицу, а для таблеточной смеси 1-го состава потребовалась

Таблица 1

МОДЕЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ ГСБ-106

Составы	ФС ГСБ-106, мг	МС 101, мг	Lactochem, мг	Kollidon 25, мг	Kollicoat IR, мг	Starch 1500, мг	Магния стеарат, мг
1	1,0	60,0	33,0	5,0	–	–	1,0
2	1,0	60,0	33,0	–	5,0	–	1,0
3	1,0	60,0	33,0	–	–	5,0	1,0

Таблица 2

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ ГСБ-106

Составы	Индекс прессуемости Карра, %	Коэффициент Хауснера	Сыпучесть, с
1	23,72	1,30	4,83 ± 0,02
2	13,70	1,15	8,74 ± 0,01
3	19,30	1,23	7,91 ± 0,04

подпрессовка, что является следствием их технологических характеристик (табл. 2).

Степень сыпучести таблеточной смеси 1-го состава оценивается как удовлетворительная, 2-го состава – очень хорошая, а 3-го состава – хорошая.

Таблетки получали при трех давлениях прессования (4, 8 и 15 кН), после чего измеряли их прочность и распадаемость, рассчитывали значения пористости и строили графики зависимости параметров от давления прессования (рис. 1–3).

Как и предполагалось, прочность таблеток увеличивается с повышением давления прессования и снижается с увеличением пористости таблеток. Таблетки 1-го и 2-го составов обладают схожими результатами. Таблетки 3-го

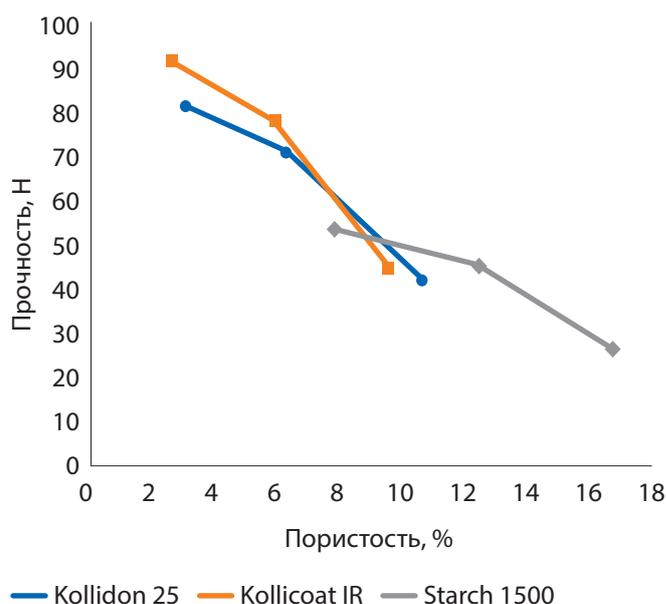


РИС. 2. Зависимость прочности от пористости таблеток ГСБ-106

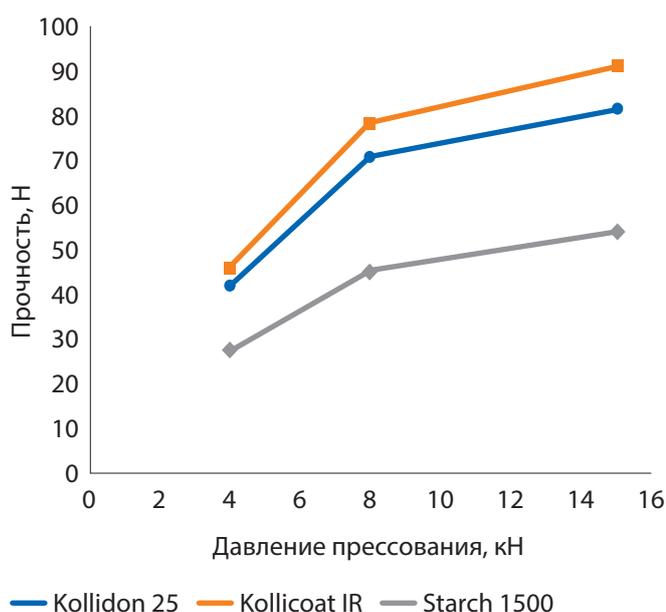


РИС. 1. Зависимость прочности таблеток ГСБ-106 от давления прессования

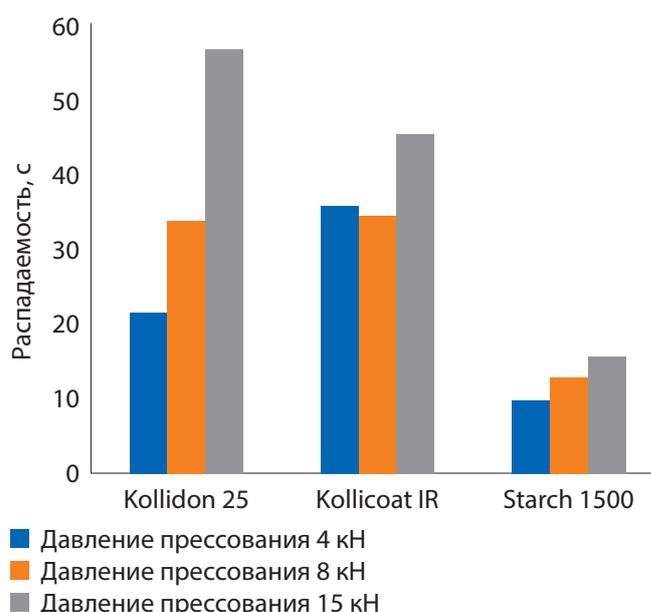


РИС. 3. Зависимость времени распадаемости таблеток ГСБ-106 от давления прессования

Таблица 3

МОДЕЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ ГСБ-106

Состав 4	Состав 5	Состав 6
6%-ный водный раствор Kollicoat IR	10%-ный водный раствор Kollicoat IR	18%-ный водный раствор Kollicoat IR

состава, напротив, характеризуются низкой прочностью при большей пористости.

Таблетки всех составов при известных давлениях прессования распадаются до 1 минуты. Увеличенная скорость распада таблеток 3-го состава, вероятно, связана с физико-химическими свойствами крахмала, который выступает в качестве и связующего, и дезинтегрирующего компонента, что способствует увеличению пористости таблеток [12].

Таким образом, таблетки 1-го и 2-го составов удовлетворяют требованиям ГФ XIV издания по показателям прочности и распадаемости, однако таблетки 1-го состава обладают худшей сыпучестью, в результате чего в качестве связующего компонента выбран Kollicoat IR.

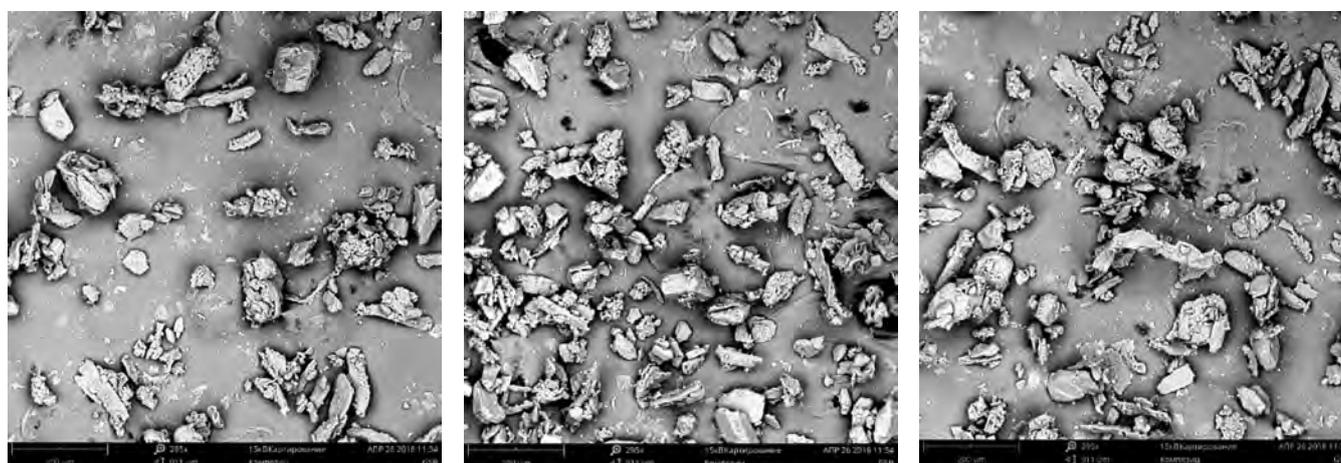
Подбор оптимальной концентрации раствора связующего осуществлялся на основании сравнения модельных составов таблеточных смесей (табл. 3).

Полученные гранулы всех составов имеют плотную структуру с зернистой поверхностью, однако таблеточная смесь 5-го состава обладает наиболее равномерным фракционированием (рис. 4).

Таблетки получали при давлении прессования 8 кН. Таблеточная смесь 5-го состава засыпалась в гнездо матрицы значительно легче, чем смеси 4 и 6. Таблетки 5-го и 6-го составов визуально не отличались либо отличались незначительно, таблетки 4-го состава получились хрупкими. Отмечено увеличение силы выталкивания из гнезда матрицы для таблеток 6-го состава [13].

Результаты измерения технологических характеристик таблеточных смесей и таблеток представлены в табл. 4.

Степень сыпучести таблеточной смеси 4-го состава оценивается как неудовлетворительная, 6-го состава – хорошая, 5-го состава – очень хорошая.



Состав 4

Состав 5

Состав 6

РИС. 4. Электронная микроскопия гранул ГСБ-106

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ И ТАБЛЕТОК ГСБ-106

Составы	Визуальная оценка	Сыпучесть, г/с	Индекс прес-суемости Карра, %	Коэффициент Хауснера	Прочность на раздавливание, Н	Распадаемость, с
4	Местами сколы	2,45 ± 0,02	26,60	1,33	26,72 ± 0,03	46,88 ± 3,91
5	Гладкая ровная поверхность	10,82 ± 0,04	13,85	1,15	73,19 ± 0,07	157,21 ± 11,16
6	Гладкая ровная поверхность	7,34 ± 0,02	19,80	1,23	184,83 ± 0,12	492,73 ± 37,13

Совместная оценка технологических характеристик таблеточных смесей и таблеток ГСБ-106 позволила признать состав, содержащий 10%-ный водный раствор Kollicoat IR, оптимальным.

Установлено, что с увеличением содержания влаги в смеси выбранного состава повышается прочность и снижается пористость таблеток, при этом их распадеемость незначительно возрастает (табл. 5).

В результате желательным считали содержание влаги, выше которого степень

сыпучести таблеточной смеси оценивается как удовлетворительная (потеря в массе при высушивании 5%).

В ходе проведения эксперимента по подбору давления прессования построен график зависимости натурального логарифма пористости $\ln(1/\varepsilon)$ от прикладываемого давления (рис. 5).

Прямой участок графика расположен в диапазоне значений давления от 260 до 350 МПа (8,5–11,0 кН/м²), а оптимальное значение давления прессования для получения таблеток

Таблица 5

ЗАВИСИМОСТЬ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ И ТАБЛЕТОК ГСБ-106 ОТ СОДЕРЖАНИЯ ВЛАГИ

Технологические характеристики	Содержание влаги, %		
	7,31 ± 0,02	5,04 ± 0,01	2,50 ± 0,01
Сыпучесть, г/с	4,56 ± 0,03	6,98 ± 0,01	9,51 ± 0,05
Индекс прессуемости Карра, %	23,17	19,70	13,74
Коэффициент Хауснера	1,30	1,23	1,14
Пористость, %	4,12 ± 0,07	6,47 ± 0,02	7,71 ± 0,02
Прочность на раздавливание, Н	105,71 ± 0,06	87,03 ± 0,01	82,96 ± 0,03
Распадаемость, с	64,31 ± 3,45	47,98 ± 2,01	44,66 ± 2,06

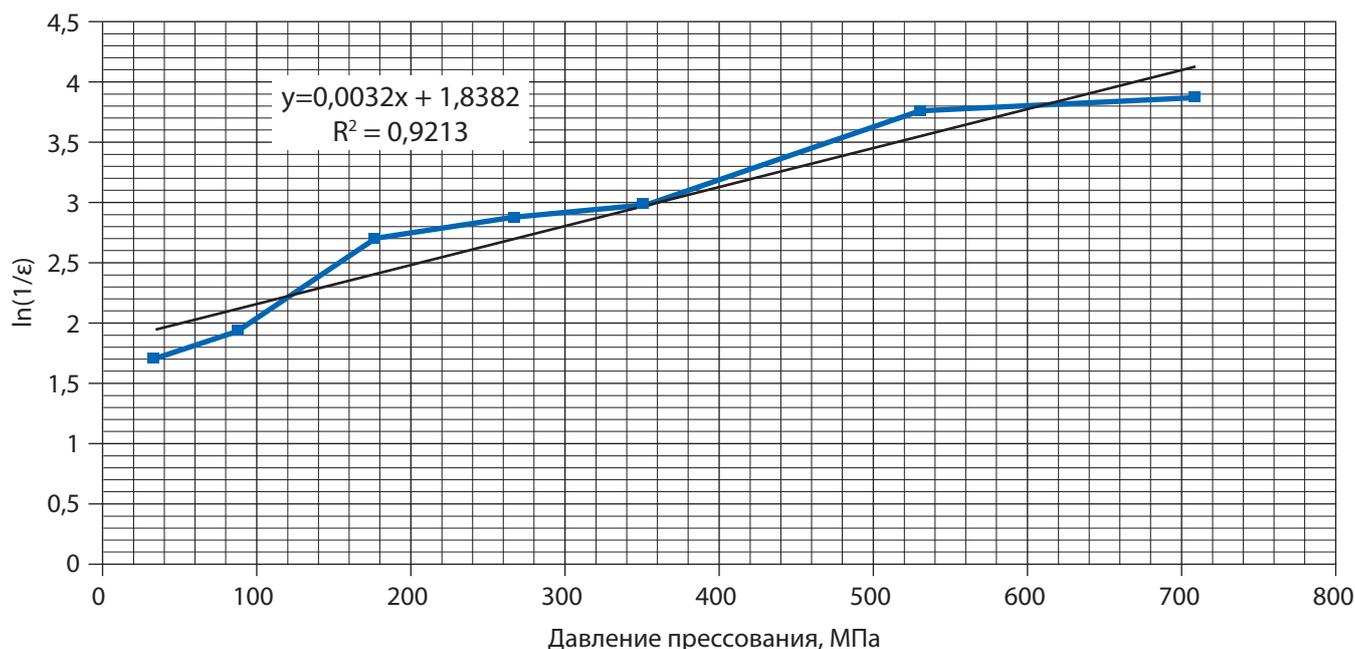


РИС. 5. Зависимость натурального логарифма пористости таблеток ГСБ-106 от давления прессования

ГСБ-106 составило 312,5 МПа, что соответствует 8,83 кН/м².

Таким образом, подобран оптимальный состав таблеток ФС ГСБ-106: лактозы моногидрат и МКЦ в соотношении 1:2, 10%-ный водный раствор Kollicoat IR, магния стеарат.

ВЫВОДЫ

1. В качестве раствора связующего выбран 10%-ный водный раствор сополимера поливинилового спирта и полиэтиленгликоля Kollicoat IR.

2. Установлено, что содержание влаги таблеточной смеси после высушивания не должно превышать 5%.

3. Подобрано оптимальное давление прессования, которое составило 8,83 кН/м².

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Narang A., Badawy S. *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in*

a Quality by Design Paradigm. Academic Press, 2019. – 862 p.

2. Arndt O.R., Kleinebudde P. Influence of binder properties on dry granules and tablets // *Powder Technology*. – 2018. – №337. – P. 68–77.

3. Gabbott I.P., Husban F.A., Reynolds G.K. The combined effect of wet granulation process parameters and dried granule moisture content on tablet quality attributes // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2016. – Vol. 106. – P. 70–78.

4. Thapa P., Lee A.R., Choi D.H., Jeong S.H. Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets // *Powder Technology*. – 2017. – Vol. 310. – P. 92–102.

5. Wade J.B., Martin G.P., Long D.F. A methodological approach for determining the effect of moisture content on the compaction properties of powders: granular hydroxyapatite // *Powder Technology*. – 2013. – Vol. 246. – P. 511–519.

6. Rajkumar A.D., Reynolds G.K., Wilson D., Wren S., Hounslow M.J., Salman A.D. Investigating the effect of processing parameters on pharmaceutical tablet disintegration using a real-time

- particle imaging approach // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2016. – Vol. 106. – P. 88–96.
7. Chen X., Wu S., Zhou J. Influence of porosity on compressive and tensile strength of cement mortar // *Construction and Building Materials.* – 2013. – Vol. 40. – P. 869–874.
 8. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., Гарибова Т.Л., Молодавкин Г.М., Литвинова С.А., Елизарова О.А., Посева В.И. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106 // *Acta Naturae.* – 2013. – Т. 5. – №4 (19). – С. 116–120.
 9. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. – М., 2018. – Т. 2. – 3262 с.
 10. *The United States Pharmacopeia. USP 29. The National Formulary. NF 24 / USA, 2009.* – 3017 p.
 11. Михеева А.С., Блынская Е.В., Алексеев К.В. Применение математической модели Хеккеля для подбора оптимального диапазона давления прессования таблеток кемантана // *Фармация.* – 2015. – №8. – С. 18–19.
 12. Rahman B.M., Wahed M.I. I., Khondkar P., Ahmed M.N., Islam R., Barman R.K., Islam M.A. Effect of Starch 1500 as a binder and disintegrant in lamivudine tablets prepared by high-shear wet granulation // *Pak.J. Pharm. Sci.* – 2008. – Vol. 21 (4). – P. 455–459.
 13. Блынская Е.В., Бueva В.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Алексеев В.К. Изучение влияния фракционного состава частиц на степень сыпучести гранулята с фармацевтической субстанцией ГСБ-106 // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств.* – 2018. – №4 (22). – С. 28–35.

WET GRANULATION PROCESS PARAMETERS INFLUENCE ON GSB-106 TABLET PROPERTIES

K.V. Alekseev, V.V. Bueva, E.V. Blynskaya, V.K. Alekseev, S.V. Minaev

FSBSI «V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology»

The wet granulation process parameters, such as the type of binder, it's content in the solution and moisture content, and their influence on strength and disintegration of GSB-106 tablets was studied.

Keywords: disintegration, Heckel equation, GSB-106, porosity, strength, wet granulation

С Юбилеем!



21 ноября 2020 года исполняется 80 лет заслуженному деятелю науки Российской Федерации, действительному члену Российской академии образования (РАО), доктору фармацевтических наук, доктору педагогических наук, профессору Владимиру Андреевичу Попкову.

В 1963 году В.А. Попков окончил фармацевтический факультет Первого Московского медицинского института имени И.М. Сеченова (ныне – Сеченовский университет). С 1982-го заведовал кафедрой физической и коллоидной химии, преобразованной в 1987-м в кафедру общей химии. В 1983 году В.А. Попкову присвоена ученая степень доктора фармацевтических наук, в 1984-м – звание профессора. В 1999 году В.А. Попков избран академиком

РАО, а в 2001-м ему присвоена ученая степень доктора педагогических наук.

Под руководством Владимира Андреевича сформирована научная школа, его многочисленными учениками проводятся исследования по стандартизации лекарственных средств и биологически активных веществ. В.А. Попковым выполнен цикл работ, посвященных обнаружению и количественному определению остаточных пестицидов в лекарственном

растительном сырье и лекарственных средствах, из него получаемых.

Владимир Андреевич Попков – педагог и методолог высокой квалификации, обладающий фундаментальными знаниями и профессиональными навыками.

В течение многих лет В.А. Попков читал лекции по химии и проводил лабораторные занятия со студентами лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов, а также читал лекции для слушателей факультета педагогического образования МГУ имени М.В. Ломоносова. Он автор ряда программ, по которым занимались студенты медицинских вузов СССР, а в настоящее время обучаются и студенты медицинских высших учебных заведений Российской Федерации. Им разработаны и внедрены учебные программы по химии для специализированных медицинских, медико-биологических классов, входящих в состав комплексов «школа – вуз». Написанный им в соавторстве учебник для довузовской подготовки «Начала химии» выдержал 16 изданий.

Учебный комплекс, состоящий из учебника, руководства к лабораторным занятиям и задачника, выдержал 10 изданий.

Фонд развития отечественного образования в 2005 году наградила В.А. Попкова дипломом за лучшую научную книгу.

Многие годы Владимир Андреевич являлся председателем Центральной учебно-методической комиссии по химии Росздравнадзора, членом Научно-методического совета по химии Рособразования, заместителем председателя Научного совета РАО по психолого-педагогическим проблемам, членом Научного совета РАО по проблемам высшего педагогического образования, председателем Центральной проблемной учебно-методической комиссии по химии при Минздраве РФ, членом Научно-методического совета по химии Минобразования РФ, членом редколлегии журнала «Химия

в школе», членом Совета старейшин Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

В течение десяти лет В.А. Попков был председателем Экспертной комиссии ежегодного Всероссийского конкурса в области педагогики воспитания и работы с детьми и молодежью до двадцати лет «За нравственный подвиг учителя». За личный научный и организационный вклад в развитие духовного просвещения Московская патриархия Русской православной церкви наградила Владимира Андреевича орденом святителя Макария, митрополита Московского, 3-й степени.

В течение длительного времени В.А. Попков работал экспертом ВАК, за большие заслуги в работе по аттестации научных и научно-педагогических кадров награжден почетной грамотой.

За разработку концепции «Новые подходы к взаимодействию средней и высшей школы в области химического образования. Концепция и практическая реализация» награжден премией президента России в области образования.

В.А. Попков имеет 15 авторских свидетельств и патентов СССР и Российской Федерации. Под его руководством подготовлено и защищено 25 кандидатских и 10 докторских диссертаций на соискание ученой степени по фармацевтическим, химическим, медицинским и педагогическим наукам.

Он автор более 300 научных работ, в том числе 18 монографий, 13 авторских свидетельств и патентов по проблемам:

- физико-химические методы анализа фармацевтических субстанций;
- методика преподавания химии в медицинских вузах;
- история и философия образования.

Кроме того, Владимир Андреевич – автор 8 учебных программ, 19 учебников и учебно-методических пособий.

В.А. Попков проводит научные исследования, посвященные разработке современных

методов и форм химического образования специалистов медико-биологического и фармацевтического профиля.

В.А. Попковым выявлено, что наиболее значимым в плане профессионального совершенствования является формирование у преподавателя вуза особой формы познавательной деятельности – критического стиля мышления; сформулированы основные положения методики его формирования, выявлены этапы и уровни его сформированности; сформулирована концепция профессионального совершенствования преподавателя вуза, в которой в обобщенной форме представлены общие педагогические подходы к решению этой проблемы – через формирование комплекса оценочно-рефлексивных умений, позволяющих преподавателю глубоко и всесторонне осмысливать разнообразные фрагменты вузовской педагогической действительности и на этой основе успешно осуществлять профессиональную деятельность.

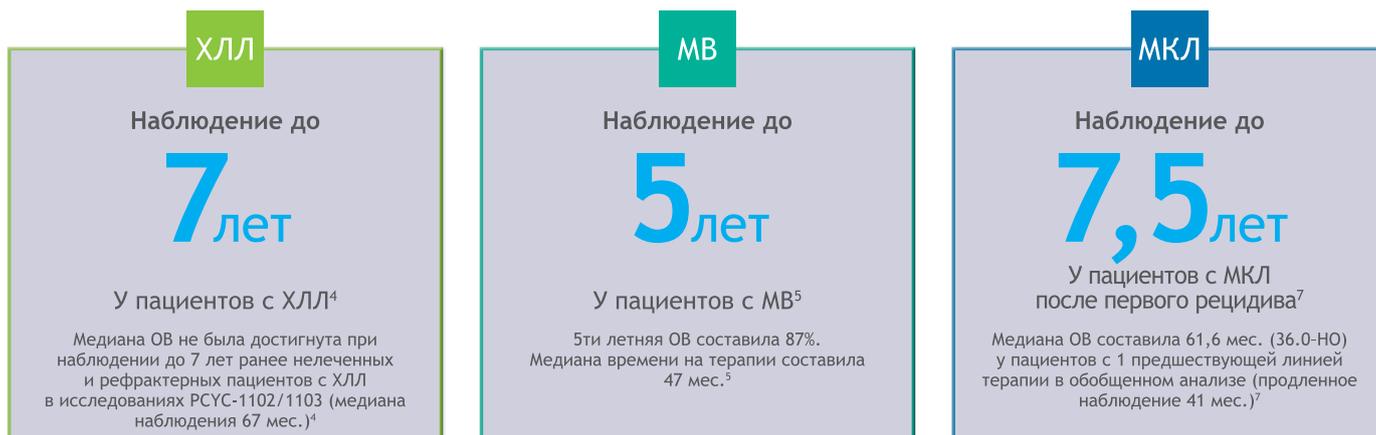
В.А. Попков уделяет большое внимание проблемам дидактики высшей школы. Его учебное пособие «Дидактика высшей школы» выдержало 3 издания, а учебное пособие «Теория и практика высшего профессионального образования» вышло в серии «Классический университетский учебник», посвященной 250-летию МГУ имени М.В. Ломоносова.

В настоящее время Владимир Андреевич продолжает активную работу в Российской академии образования. Владимир Андреевич – добрый и отзывчивый человек. Его ученики, работающие в разных уголках нашей страны и за рубежом, с теплом отзываются о своем учителе и наставнике и благодарят его за полученные разносторонние знания.

Фармацевтическая и педагогическая общественность, коллеги, многочисленные друзья сердечно поздравляют Владимира Андреевича со славным юбилеем, желают ему крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов и большого личного счастья!

ВОЗЬМИТЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ под свой контроль¹⁻³

Долгосрочная выживаемость для пациентов с В-клеточными
заболеваниями крови:⁴⁻⁷



Более **170 000** пациентов получили терапию препаратом
Имбрувика по всему миру⁸

Краткая инструкция препарата **ИМБРУВИКА**. Регистрационный номер: ЛП-002811. Торговое название препарата: Имбрувика. МНН: ибрутиниб. Лекарственная форма: капсулы. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые препараты, ингибиторы протеинкиназы. Показания к применению: препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой; показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом; показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема; показан для лечения пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-CD20-направленной терапии. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность (например, с анафилактическими и анафилактичными реакциями) на ибрутиниб или вспомогательные компоненты, содержащиеся в лекарственной форме; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не подтверждены); тяжелые нарушения функции почек; тяжелые нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью); пациенты на диализе; совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A (например, с карбамазепином, рифампином, фенитоином) и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*); совместное применение с варфарином, другими антагонистами витамина К, рыбьим жиром и препаратами витамина Е. **С осторожностью:** препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью у пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов (кроме варфарина и других антагонистов витамина К, совместный прием с которыми должен быть исключен) или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов. Препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью в случае совместного применения с мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. **Применение при беременности и лактации:** препарат Имбрувика не следует использовать во время беременности. Следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Имбрувика. **Способ применения и дозы:** внутрь. Препарат Имбрувика следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой. Запрещается открывать, разламывать или разжевывать капсулы. Препарат Имбрувика не допускается запивать грейпфрутовым соком. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой или пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия, составляет 560 мг (четыре капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (в качестве монотерапии или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом) и макроглобулинемии Вальденстрема (в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом)

составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. Побочное действие: наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами являются: диарея, нейтропения, кровотечения (например, кровоподтеки), скелетно-мышечная боль, рвота, сыпь и лихорадка. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами степени 3 и 4 являются: нейтропения, пневмония, тромбоцитопения и фебрильная нейтропения. **Передозировка:** специфичный антитокс для препарата Имбрувика отсутствует. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов, принявших дозу выше рекомендуемой, а также проведение надлежащей поддерживающей терапии. **Особые указания:** имеются сообщения о геморрагических осложнениях у пациентов, получавших препарат Имбрувика, с тромбоцитопенией и без нее. Терапию препаратом Имбрувика следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и риска возникновения кровотечения. Необходимо рассмотреть проведение профилактики инфекций в соответствии со стандартами терапии у пациентов с повышенным риском возникновения оппортунистических инфекций. Необходимо проводить наблюдение на предмет появления у пациентов легочных симптомов, характерных для ИЗЛ. В случае перистирования симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риски терапии препаратом Имбрувика и следовать указаниями по коррекции его дозы. Фибрилляция и трепетание предсердий, а также случаи желудочковых тахикардий (некоторые из них являлись фатальными) отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика, в особенности у пациентов с острыми инфекциями, с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, с артериальной гипертензией и с сердечными аритмиями в анамнезе. В случае продолжающейся сердечной аритмии необходимо оценить соотношение польза/риск терапии препаратом Имбрувика, и при необходимости провести коррекцию дозы. При рассмотрении возможности назначения ибрутиниба пациентам с риском более выраженного укорочения интервала QTc необходимо руководствоваться результатами клинической оценки состояния здоровья пациентов. Риск возникновения синдрома лизиса опухоли присутствует у пациентов, имевших большую опухолевую нагрузку до начала терапии. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и предпринимать соответствующие меры предосторожности. У пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, отмечались немеланомные злокачественные новообразования кожи. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения немеланомных злокачественных новообразований кожи. Влияние на вождение автомобилем и работу с механизмами: у пациентов, принимающих препарат Имбрувика, отмечались усталость, головокружение и астения. Это должно приниматься во внимание при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и механизмами. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше +25 °С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. **Рецептурный статус:** По рецепту.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имбрувика, ЛП-002811. Последнее обновление от 13.01.2020.
2. Burger JA, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2019 [Epub ahead of print].
3. Munir T, et al. Final analysis from RESONATE: up to 6 years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019;94(12):1353-1363.
4. Byrd JC, et al. Up to 7 years of follow-up of single-agent ibrutinib in the phase 1b/2 PCYC-1102 trial of first line and relapsed/refractory patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Poster presented at the 60th ASH Annual Meeting & Exposition; 1-4 December 2018; San Diego, CA, USA. #3133
5. Treon SP, et al. Ibrutinib monotherapy produces long-term disease control in previously treated Waldenström's macroglobulinemia: final report of the pivotal trial. Oral presentation at the 15th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML); 18-22 June 2019; Lugano Switzerland. #135.
6. Buske C, et al. Ibrutinib treatment in Waldenström's macroglobulinaemia: follow-up efficacy and safety from the iNOVATE™ study. Oral presentation at the 60th ASH Annual Meeting and Exposition; 1-4 December 2018; San Diego, CA, USA.
7. Rule S, et al. Long-term outcomes with ibrutinib versus the prior regimen: a pooled analysis in relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (mcl) with up to 7.5 years of extended follow-up. Poster presented at the 61st ASH Annual Meeting & Exposition; 7-10 December 2019; Orange County Convention Center (ORCC), Orlando, FL, USA. #1538.
8. Janssen Data on File. Ibrutinib - global number of cumulative patients treated with Ibrutinib since launch. EMEA-SR-0731. October 2019.

BR – бендамустин-ритуксимаб; ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз; МКЛ – мантийноклеточная лимфома; НО – не оценена; ОВ – общая выживаемость; Р/Р – рецидивирующий/рефрактерный; МВ – макроглобулинемия Вальденстрема.

Для получения информации о способе применения Имбрувика, дозах, нежелательных явлениях и противопоказаниях обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Перед назначением ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «Джонсон & Джонсон»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2
Тел./факс: (495) 755-83-57/58
www.jnj.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:	250 ME	500 ME	1000 ME	2000 ME
мороктоког альфа				

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
полосамер 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 CHO 2H5, 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, Петушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sbgbiotech.ru



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

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

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

Показания к применению:

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

Противопоказания:

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

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

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



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер: ЛП-002662.

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

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

Вспомогательные Вещества, мг:

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

250 МЕ эквивалентны 1 мг rFIX.

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

Показания к применению

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

Противопоказания к применению

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

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

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

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

Я живу!



ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба*
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента*
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией*
- Улучшает качество жизни пациентов*



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, 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 Элизария® перед его назначением.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

*Отчет о клиническом исследовании III фазы, N° ECU-PNH-III, 2018. – 285 с.

АО «ГЕНЕРИУМ». 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru

 **Generium**
Pharmaceutical

 Диаскинтест®

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции ¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет ²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией ³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

 **Generium**
Pharmaceutical

АО «ГЕНЕРИУМ»,
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Слогодкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – N 1. – С.99-103.

2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).

3. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.



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 глюкозилцерамид, 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 ≥1/100 до <1/10): одышка, кашель, реакции гиперчувствительности, крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь; нечасто (от ≥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 ≥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. Вольгинский, 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.

АО «ГЕНЕРИУМ». 123317, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru



Generium
Pharmaceutical

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.

- ⊖ Новый механизм действия
- ⊖ Высокая бактерицидная активность
- ⊖ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊖ Сокращение длительности лечения
- ⊖ Сокращение периодов бактериовыделения*



ЛП-002281-221013



**The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013*

 **Sirturo™**

 **Generium**

123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94

 **bhs Фармстандарт**

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >