

Федеральное Агентство по Техническому Регулированию и Метрологии (Росстандарт)



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



ISSN: 2309-6039

Online версия журнала: www.humanhealth.ru

№2 (7) 2015



Глубокоуважаемые читатели, коллеги!

XXI век – время бурного развития научно-технического прогресса, результаты которого используются как в повседневной жизни, так и в инновационном секторе государства. Благодаря исследованиям в области медико-биологических наук международное сообщество вышло на новый уровень технологий создания лекарственных средств, их адресной доставки в клетки-мишени, при относительно быстром периоде выведения из организма и минимизации нежелательных явлений.

В настоящее время перед регуляторными органами сферы обращения лекарственных средств стоит острая задача по разработке и внедрению современной системы обеспечения качества, затрагивающий все этапы жизненного цикла лекарственного препарата и отвечающей вызовам времени.

Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» выпускается с 2013 года периодичностью 4 номера в год и является печатным органом Технического комитета «Лекарственные средства» Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии (Ростандарт). Основная цель периодического издания заключается в доведении до научной и профессиональной общественности современных публикаций, посвященных актуальным вопросам нормативно-правового регулирования сферы обращения лекарств, обеспечения их качества, фармацевтического анализа, фармакологии, технологии лекарственных препаратов, экономической оценки фармакотерапии основных нозологий, подготовки и повышению квалификации кадров для фармацевтической отрасли.

Приглашаем всех заинтересованных специалистов к сотрудничеству в наполнении контента журнала и надеемся, что материалы, представленные на страницах нашего издания, будут интересны и полезны для представителей отечественного здравоохранения и фармацевтической отрасли, а также широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств.

*С уважением,
Главный редактор, профессор
А.А. Маркарян*

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

ПИ № ФС 77-53661
от 10 апреля 2013 года

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

Перепечатка материалов,
опубликованных
в журнале, допускается только
по письменному согласию
редакции

Адрес редакции: 115088 Москва,
ул. Шарикоподшипниковская,
д. 9.
РООИ «Здоровье человека»
Ответственный секретарь
Красильникова
Ксения Алексеевна
Тел.: 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

Допечатная подготовка
и полиграфическое
сопровождение
Издательство
РООИ «Здоровье человека»
E-mail: izdat@humanhealth.ru

Отпечатано
ООО «Про Лайн Групп»
109316 Москва,
Волгоградский пр-т, д. 42, корп. 5
Тел.: (495) 744 00 63

Тираж 3000 экз.
Заказ №126083

ISSN 2309-6039 №2 (7) 2015

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, чл.-кор. РАМН



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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арзамасцев Е.В., д.м.н.,
профессор (Москва)
Березкин И.М., к.м.н. (Москва)
Борисов А.А., д.ф.н., (Санкт-
Петербург)
Вольская Е.А., к.и.н. (Москва)
Глазкова Т.Ю., к.т.н., доцент
(Москва)
Даргаева Т.Д., д.ф.н.,
профессор (Москва)
Дурнев А.Д., д.м.н., профессор,
чл.-кор. РАМН (Москва)
Евдокимова О.В., д.ф.н.
(Москва)
Косова И.В., д.ф.н.,
профессор (Москва)

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



СОДЕРЖАНИЕ

КРИЗИС КЛАССИЧЕСКОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПАРАДИГМЫ О.Е. Баксанский, А.В. Коржуев	6
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ КИСЛОТУ ЯНТАРНУЮ И ФУМАРОВУЮ Е. В. Симонян, Ю.В. Шикова	18
ИЗУЧЕНИЕ ВЕЩЕСТВ – МАРКЕРОВ С ЦЕЛЬЮ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЗУБНОЙ ПАСТЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЭФИРНОЕ МАСЛО ГЕРАНИ Т.М. Сженова, О.В. Нестерова, А.А. Филиппова, А.А. Матюшин	24
РАЗРАБОТКА ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ И ВЫБОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ М.В. Осиков, Г.П. Григорьева, О.Т. Саедгалина, Е.В. Симонян, Н.Н. Ножкина	30
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО <i>CICHORIUM INTYBUS</i> L. В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ О.Л. Сайбель, Т.Д. Даргаева	36
ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ Н.С. Терёшина	44
ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ЛЕТУЧИХ ВЕЩЕСТВ НАСТОЙКИ РАЕОНИА OFFICINALIS ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МАТРИЧНОЙ Я.Ф. Копытько, Т.А. Сокольская, Т.Д. Даргаева	51
ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТЕНИЙ РОДА ТИМЬЯН А.А. Маркарян, В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Старчак	57
ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ У.С. Ваганова, О.Е. Русских	61
БИОЛОГ ДЖЕЙМС УОТСОН, 17 ИЮНЯ 2015 ГОДА, ВЫСТУПИЛ С ОТКРЫТОЙ ЛЕКЦИЕЙ В РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (РАН) ПРЕСС - релиз	68

CONTENTS

CRISIS OF CLASSICAL EDUCATION PARADIGM O.E. Backsanskiy , A.V. Korjuev	6
DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND RESEARCH MEMBRANE STABILIZING EFFECT OF DOSAGE FORMS CONTAINING ACID SUCCINIC AND FUMARIC E.V. Simonian, Y.V. Shikova	18
MARKER SUBSTANCES STUDY FOR THE QUALITY CONTROL OF TOOTHPASTE CONTAINING THE ESSENTIAL OIL OF PELARGONIUM GRAVEOLENS T.M. Szhenova, O.V. Nesterova, A.A. Filippova, A.A. Matyushin	24
DEVELOPMENT TRANSDERMAL DOSAGE FORM AND A CHOICE EXPERIMENTAL MODEL OF THERMAL INJURY TO EVALUATE ITS EFFICIENCY M.V. Osikov, G.P Grigoryeva, E.V. Simonian, O.T. Saedgalina, N.N. Nojkina	30
PERSPECTIVES FOR THE USE OF THE CHICORY <i>CICHORIUM INTYBUS</i> L. AS A MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS (REVIEW) O.L. Saybel, T.D. Dargaeva	36
HOMEOPATHIC DILUTIONS: HISTORY AND MODERN STUDIES N.S. Teryoshina	44
INVESTIGATION OF THE VOLATILE SUBSTANCES OF PAEONIA OFFICINALIS HOMOEOPATHIC MATRIX TINCTURES Ya.F. Kopytko, T.A. Sokolskaya, T.D. Dargaeva	51
STUDY OF LIPOPHILIC SUBSTANCES OF PLANTS FROM THE GENUS THYMUS L. A.A. Markaryan, V.N. Bubenchikova, Yu. A. Starchak	57
WAYS OF RISING OF DETECTABILITY OF TUBERCULOSIS AMONG HEALTH WORKERS U.S. Vaganova, O.E.Russkih	61

УДК 348.046.4:378.126

КРИЗИС КЛАССИЧЕСКОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПАРАДИГМЫ

О.Е. Баксанский, д-р фил. наук, профессор кафедры теории и технологии обучения в высшей школе Института дополнительного образования ГБОУ ВПО Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

А.В. Коржуев, д-р пед. наук, профессор кафедры медицинской и биологической физики ГБОУ ВПО Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

В статье предпринята попытка рассмотреть кризиса физики на рубеже XIX – XX столетий в контексте идей, выдвинутых и обоснованных в книге философа Т. Куна «Структура научных революций»; основное внимание сфокусировано на кризисе классической механики Ньютона и «рождении» теории относительности Эйнштейна, модели атома Резерфорда-Бора и логически развившей её квантовой механики.

Ключевые слова: кризис классической парадигмы в физике, научная революция, методологическая рефлексия кризисов естествознания, научная парадигма, парадигмальные сдвиги в естествознании, принцип дополнительности, смена парадигмы и аномалии (по Т. Куну).

Как свидетельствует история науки, естественнонаучное знание в процессе своего бурного развития часто испытывает кризисы, сопровождающиеся пересмотром основных фундаментальных позиций, парадигмальных основ, роли тех или иных предпосылочных концептов новых открытий, отношений зависимости между его фрагментами, связанных с переосмыслением выявленных некогда ранее и устоявшихся в сознании научного социума логико-содержательных связей типа «причина – следствие», «повод – феномен», «основание – базирующаяся на нём теория», а также инспирационных, каузальных и системных детерминаций. Среди ярких примеров такого пе-

реосмысления, связанных с физическим знанием, безусловно, занимает достойное место теория магнитных явлений, получившая исток своего развития в первой половине XIX века (Г.Эрстед, А. Ампер, Г.А. Лоренц и ряд других широко известных в физике имён), теоретически оформленная Дж. К. Максвеллом в середине того же столетия, но, как показало дальнейшее развитие физики, не «вскрывшая» в тот период своих внутренних, глубинных корней, оставшаяся до некоторой степени эмпирической (даже будучи математически строго представленной). Этот факт был ясно осознан гораздо позже – только в веке двадцатом, после открытия А. Эйнштейном специальной теории относительности (1905 г.) и её принятия основной массой учёных: оказалось, что магнетизм в своём теоретическом, сущностном представлении есть не что иное как релятивистский эффект, теснейшим образом связанный со следствиями преобразований Лоренца для векторов напряжённости электрического и магнитного полей; более того – никаким другим из числа известных теоретическим подходом не объяснимый, и сегодня этим фактом владеет практически любой студент физической вузовской специальности.

На философском языке всё, о чём идет речь, может, с нашей точки зрения, позиционировать конкретные проявления сущностного подхода, а более точно, такого его пласта, который связан с клише «концепт «смысл» как отражение физического знания в зеркале философско-

методологической рефлексии», преломляющим это знание в плоскость выявления глубинных, внутренних связей между феноменами и явлениями окружающего мира, описывающими их фрагментами эмпирического и теоретического знания, а также в плоскость рефлексии того или иного характера их протекания, оперирующей такими категориями, как причинно-следственная обусловленность, каузальная детерминация, инспирационные сюжеты, линейность (нелинейность) наблюдаемых эффектов, проявления вероятностного детерминизма, иллюзорный эффект, распространённое заблуждение, обманчивая простота, преувеличенная сложность и многое другое. Пример, связанный с теорией магнетизма, приведён нами в качестве предпосылочного – для последующего осознания того, что не только сама физика по мере своего развития вскрывала такие «тайны», которые не вписывались в ранее существующую систему представлений о физическом мире, меняя кардинально то, что сегодня именуется клише «физический образ окружающего мира» (иногда – физическая картина мира) – часто роль рефлексивного и вскрывающего завесу тайны над происходящим в мире естествознания брала на себя философская методология науки. Иногда процессы собственно физического (узкопрофильного) рефлексирования опережали процессы методологической рефлексии, иногда происходили параллельно. В нашем случае речь идёт о философской работе середины XX века, обсуждающей особенности, характерные черты научных кризисов в естествознании – это книга Т. Куна «Структура научных революций» [1].

Наш интерес к этой работе позиционируется в область философского осмысления с точки зрения представленных в ней идей кризисного периода в истории физики рубежа XIX – XX столетий, сочетавшего в себе два крупных сюжета: первый был связан с пересмотром ньютоновых концепций пространства-времени и «заменой» галилеевых преобразований координат и скоростей при переходе

из одной инерциальной системы отсчёта к другой на преобразования Лоренца-Минковского, ставшими основой специальной теории относительности А. Эйнштейна; второй, немного смещённый во времени, был связан с пересмотром классической идеи непрерывности применительно к микромиру и распространением концепции корпускулярно-волнового дуализма с электромагнитного излучения на свойства микрочастиц вещества (наиболее известными в истории физики персоналиями, связанными с обозначенным сюжетом, являются авторы концепции атомного строения начала двадцатого столетия Н. Бор и Э. Резерфорд, «создатели» теории о волновых свойствах микрочастиц Л. Де Бройль, Э. Шрёдингер, В. Гейзенберг и ряд других физиков).

Этот период сам по себе был характерен резким «усилением» философского начала в осмыслении естествознания: автором известного принципа дополнительности стал известный физик Нильс Хейдрик Бор, он же внёс существенный вклад (совместно с А. Эйнштейном) в формирование содержания принципа соответствия. Принцип дополнительности впоследствии существенно расширил своё «влияние» за пределы физики и сегодня относится к разряду междисциплинарных, общенаучных. Однако, этими фрагментами философское осмысление парадигмальных открытий физики не исчерпывается, и потому мы посчитали интересной попытку встроить в «известный философский ряд» один из возможных вариантов методологической рефлексии кризиса физики рубежа столетий, рассматривая этот феномен на основе идей, высказанных в книге Т. Куна «Структура научных революций».

Прежде всего, с нашей точки зрения, интерес представляет проецирование историко-научного концепта развития физики на рубеже веков (например, подробно описанного в книге авторов статьи «В структуре мироздания ищем смысл...»: электрон, атом, ядро» [2]) на такие используемые Т. Куном категории, как «нормальная наука» и «аномалия». Первая позици-

онирует те периоды в науке, когда новые факты, феномены и их теоретическая интерпретация вполне «мирно», корректно вписываются в существующие теоретические представления и структурно-смысловые ниши. Публицистическим языком эти периоды обозначаются клише «ровное, спокойное течение процесса», иногда «относительный застой» и им подобными. Вторая есть в некотором смысле антипод первой и соотносится с появлением фактов, не вписывающихся в существующие представления и парадигмы, не получающих адекватной логико-смысловой интерпретации в традиционных системах научных координат, часто ставящих научный мир в тупик. Проявляя динамику обсуждаемого процесса, следует обратиться к приводимой Т. Куном схеме «развития аномалии», включающей: предварительное её осознание научным сообществом, постепенное или мгновенное (иногда случается и такое – комментарий авт.: А.К., О.Б.) её принятие, придание научного статуса (иногда переводящее эту аномалию в этот статус из области ненаучного заблуждения) и последующее логично вытекающее из предшествующего изменение парадигмальных оснований, смысла понятий и процедур поиска [1].

Раскрывая различные проявления этой динамики в интересующий нас и обозначенный в заглавии статьи период, следует обратить внимание на такой тезис Т. Куна: «...аномалия проявляется только на фоне парадигмы; чем более точна и развита парадигма, тем более чувствительным индикатором она выступает для обнаружения аномалии, что тем самым приводит к изменениям в парадигме» [1], и его продолжение: «...парадигма не может быть отброшена слишком легко...и к изменениям парадигмы приведут только аномалии, пронизывающие научное знание до сердцевины» [1]. Применительно к рассматриваемому нами этапу развития физики это означает, во-первых, что «аномалия» – осознание физиками того, что электрон в модели атома Резерфорда-Бора должен упасть на ядро, чем прекратить жизнь атома

как структуры, – проявилась на основе безоговорочного принятия научным сообществом начала XX века в качестве парадигмальных основ, применимых и к микромиру, классической механики Ньютона и классической электродинамики Максвелла, и это были реально «достаточно развитые» (по Т. Куну) парадигмы естествознания, подтверждённые во множестве экспериментов, вошедшие в базальные, глубинные структуры и пласты сознания научного социума. Видимо, это и позволило учёному миру осуществить перенос классики из макромира, где она была многократно осмыслена и экспериментально подтверждена, в микромир, в частности, «внутри» атома. Во-вторых, следует обратить внимание на чрезвычайную «силу» аномалии – классические представления настолько не сочетались с новой моделью атома (Резерфорда-Бора), что приводили к невозможности объяснения «святая святых» – устойчивости атома, – это проявляет в обсуждаемом сюжете тезис Т. Куна о необычайной «чувствительности» парадигмы к аномалии, приведённый несколькими строками выше.

Здесь для разъяснения сути дела мы считаем необходимым и целесообразным краткий, компрессированный исторический экскурс. Идея строения атома имеет давнюю историю; для нас интересно её развитие на рубеже XIX - XX веков, и в связи с этим следует вспомнить, что в 1897 году известный физик Дж. Дж. Томсон открыл электрон и тут же нашёл ему место в структуре атома: в 1899 году «родилась» модель атома Томсона, имевшая в среде физиков и широко до сих пор представленное в популярной и учебной литературе «сленговое» название – булка с изюмом. Атом Томсона был похож на кекс: отрицательно заряженные электроны-изюминки были вкраплены в положительно заряженное «тесто». Эта модель была подкреплена авторитетом Вильяма Томсона (известного физика того периода, лорда Кельвина) и некоторое время была непререкаемой, по крайней мере, до появления планетарной модели Резерфорда-Бора.

Реализуя историческую ссылку, необходимо также отметить, что на рубеже столетий рождались и другие модели атомного строения. Например, астрофизик из Кембриджа Дж. В. Никольсон обосновал планетарную модель атома, уподоблявшую атом Солнцу (ядру) и планетной системе (электронам); такую же по сути модель обосновал в самом начале XX века Жан Перрен; кроме того, известны близкие к отмеченным выше атомные модели японца доктора Нагаоки, известного русского и советского физика П.Н. Лебедева (именем которого назван Физический Институт Академии Наук), Дж. Стонея, Н. Морозова, В. Чичерина и ряда других учёных. Однако, достаточной доказательной силой и неопровержимыми экспериментальными подтверждениями эти модели не обладали. Решающим шагом в исследовании атома стали опыты Э. Резерфорда, установившего в 1913 году посредством рассеяния альфа-частиц на металлической фольге наличие у атома положительно заряженного массивного ядра, вокруг которого (в терминах тех лет) по орбитам вращались электроны. Теоретическую базу данной модели нашёл известный датский физик Нильс Бор. Здесь настало время детализировать приведённый ранее тезис Т. Куна о «чрезвычайной силе аномалии», способной привести к смене научной парадигмы, в нашем случае – классической парадигмы в физике: существовавшие в течение нескольких столетий классические представления (вспомним Т. Куна: «...чем более точна и развита парадигма...») приводили к катастрофически парадоксальному результату – вращающийся вокруг ядра электрон должен был согласно выводам классической электродинамики Максвелла непрерывно излучать энергию в виде электромагнитных волн и ... через очень короткое время упасть на ядро, прекратив жизнь атома как целостной структуры. «Чрезвычайная сила аномалии» по Куну налицо: противоречия классики с новой атомной моделью достигли такого накала, что проявили невозможность объяснения новой моделью устойчивости атома – фун-

даментального факта, сомнению в обсуждаемый период времени не подлежавшего. Налицо и проявление уже упомянутого выше тезиса Т. Куна «к изменениям парадигмы могут привести только аномалии, пронизывающие научное знание до сердцевины» – в указанном сюжете учёным оставалось фактически только два выхода: либо усомниться в правоте многократно подтверждённых и получивших статус естественнонаучной мировоззренческой парадигмы классической механики Ньютона и электродинамики Максвелла, либо отказываться от модели атома Резерфорда-Бора. Первое приводило к необходимости отказа от фундаментальных основ «физического» миропонимания, второе лишало бы статуса новую модель, получившую серьёзное экспериментальное подтверждение и оставляло физику на неопределённое время без понимания того, как же на самом деле устроен атом. Настал период смены физической парадигмы окружающего мира – позиционированные Т. Куном в качестве условий этой смены обстоятельства и факторы можно считать в обсуждаемый период времени вполне сложившимися.

Как же происходила смена классической парадигмы? Для ответа на этот вопрос вновь прибегнем к историческому экскурсу. Неразрешаемое в рамках существовавших классических парадигм противоречие подвигло Н. Бора к формулировке полуклассической теории атома, с введением чуждых классике стационарных орбит: для не знакомого с физикой читателя отметим, что Бор предложил соединить обычную механику Ньютона, согласно которой электрон в атоме мог позволить себе двигаться на каком угодно расстоянии от ядра, излучать энергию непрерывно, с абсолютно чуждыми ей идеями – они запрещали электрону иметь какие угодно значения энергии, ограничивая их перечень лишь рядом отдельных (допустимых по Бору) значений; они запрещали электрону излучать энергию при движении по орбитам, соответствующим найденным «разрешённым» значениям энергии!!!

Позиционируя всё обсуждаемое в ракурсе теории Т. Куна, закономерно спросить себя: а была ли попытка Бора в полном смысле слова «сменой парадигмы»?.. И дать отрицательный ответ – сменой мировоззренческого основания «совмещение несовместимого» назвать нельзя: и теория Ньютона оставалась неприкосновенной, и новые, «чужие» для неё идеи у Бора имели право на существование. Однако, Бором всё-таки был сделан важный шаг в направлении смены парадигмы: он гениальным образом интуитивно угадал тот результат, к которому впоследствии приведёт «реальная», полноценная смена классической парадигмы в физике. Это была идея дискретности излучения света атомом, дискретности энергии момента импульса электрона в атоме – ведь именно к таким результатам приведёт полтора десятка лет спустя квантовая механика.

Сейчас настало время вспомнить уже использованный тезис из книги Т. Куна о том, что «парадигма не может быть отброшена слишком легко». Прежде чем произойдёт полноценная смена парадигмы, теория Бора испытает поистине триумфальный успех – с её помощью удастся предсказать вид и характер спектров излучения и поглощения атомов водорода, подтвердить длины волн всех спектральных серий, обнаруженных к тому времени, – например, Лайманом, Бальмером и Пашеном – их экспериментальными первооткрывателями, конечно, как это часто бывает в физике, не понимавшими истинной физической природы обнаруженных ими феноменов. Но теория Бора испытает и колоссальное «разочарование», когда окажется не в состоянии объяснить закономерности спектров непосредственно следующего за водородом в таблице Менделеева атома гелия, а также поляризацию излучения и интенсивность спектральных линий, корректно соотноситься с правилами отбора и многое другое. И скорее следует удивиться тому, что она смогла объяснить атом водорода, чем тому, чего она объяснить не смогла – слишком явно проступали в ней попытки соединить

классику с неклассикой, непрерывность с дискретностью, квантованность с континуальностью, к сожалению, логически и содержательно не обоснованные. По этому поводу публицист и историк науки Д. Данин в известном в 60 гг. прошлого столетия публицистическом труде [5] привёл по этому поводу шутку физика Вильяма Брэгга старшего, сказавшего о теории Бора: «Она предлагает физикам пользоваться по понедельникам, средам и пятницам классическими законами, а по вторникам, четвергам и субботам квантовыми». Позднее в методологии научного познания будет использован термин СЛЕНТ – «строительные леса» научной теории. Он, по нашему мнению, как нельзя лучше характеризует состояние дел в теории атома в тот период времени, когда стало очевидно, что на законченную, стройную научную теорию то, что было представлено Н. Бором не претендует – правильно угаданный Бором «контур», «вектор» дальнейшего движения (в направлении признания идей дискретности, квантованности свойств, характеристик и параметров объектов микромира) не мог претендовать на создание нового теоретического здания, но вполне заслуживал признания в качестве первого шага в «ремонте» классической физики – одеванию её в строительные леса.

«Парадигма не может быть отброшена слишком легко...» – эти слова из книги Т. Куна, написанной гораздо позже обсуждаемых событий из мира физики, будь они произнесены на несколько десятков лет раньше, могли бы оказаться пророческими, поскольку от обсуждаемых событий до завершения парадигмального сдвига было ещё очень далеко.

Кратко обрисовывая историко-методологическую панораму дальнейших событий, следует вспомнить о казалось бы, далёком от предмета обсуждения феномене, каковым является природа света, природа электромагнитного излучения, попутно заметив, что данный сюжет, как и многие предыдущие, проявляет обсуждённый выше сущностный контекст – в том смысле, что зачастую кажущиеся абсолютно

не связанными друг с другом теории, концепции, представления физики через тот или иной промежуток времени «проявляют» эту связь, и иногда в очень неожиданных формах.

Как и теория строения атома, теория природы света имеет в физике очень давнюю историю: начало её относится к XVII веку и связано с именем великого Ньютона, представлявшего свет в лучших механистических традициях своего времени – как поток частиц (корпускул). Впоследствии в течение двух столетий с переменным успехом велась «борьба» данной теории света с волновой, в пользу которой свидетельствовали поэтапное экспериментальное открытие таких явлений, как интерференция, дифракция, поляризация, дисперсия света (связанных с именами известных физиков Т. Юнга, Х. Гюйгенса, О. Френеля, Й. Фраунгофера и многих других). В конце XIX века «победила» и завоевала если не безоговорочное, то весьма широкое признание волновая теория света. Однако, она дала серьёзный сбой применительно к проблеме излучения абсолютно чёрного тела, которой на рубеже веков занимался ещё один знаменитый физик М. Планк. Применяя известные волновые представления, Планк обратил внимание на то, что с увеличением частоты, энергия (интенсивность) теплового излучения начинает возрастать и стремиться к бесконечно большим значениям – это резкое противоречие законам термодинамики и вообще здравому смыслу получило название ультрафиолетовой катастрофы, и является ещё одним из примеров обсуждаемых нами «аномалий» по Т. Куну. Это проявилось в том, что приведя в соответствие с термодинамикой и здравым смыслом проблему теплового излучения, М. Планк пришёл к выводу о том, что теоретическая интерпретация открытых им законов излучения чёрного тела не позволяет опереться на волновую теорию света – приходится неизбежно встать на позицию, согласно которой свет есть поток частиц – квантов энергии (некий «поздний» прообраз корпускулярной теории). В течение четверти века Планк, находясь в пле-

ну волнового традиционализма применительно к излучению, боролся со своим собственным прозрением, однако, отказаться от него так и не смог. Кроме того, всё большее количество экспериментальных фактов на рубеже веков свидетельствовали о наличии у света квантовых (корпускулярных) свойств – это и обнаружение коротковолновой границы в спектрах тормозного рентгеновского излучения, и открытие в 1923 году А. Комптоном рассеяния света на атомных электронах и многие другие. Не загружая читателя излишней физической информацией, отметим, что в конце концов в качестве логической «нормы» в физике был признан корпускулярно-волновой дуализм свойств света и электромагнитного излучения в принципе. Признанный логически допустимым и содержательно «состоятельным», принцип дуализма разрешал свету и электромагнитному излучению описываться как с позиций одной (волновой), так и другой (корпускулярной) модели, объявив такую двойственность непротиворечивой и сняв тем самым с повестки дня «жёсткий» вопрос о том, что такое свет – волна или поток частиц. Описание в аристотелевской дихотомичной логике по принципу «или – или» было заменено на диалектическое «и то, и другое одновременно».

Мы ведём сейчас речь об этой концепции затем, чтобы сделать ясной и понятной идею французского физика Луи де Бройля, который в 1924 году (спустя примерно 10 – 11 лет после создания модели атома Резерфорда-Бора, оказавшейся несостоятельной, но до тех пор не нашедшей себе достойной научной замены) предложил распространить идею дуализма с электромагнитного излучения на микрочастицы вещества, транслировать её в микромир. Это уже вполне «подходило» бы на роль смены парадигмы, однако, первоначально не было ясно, какое отношение имеет это к теории строения атома. Вскоре, однако, «еретичная» по первоначальному восприятию многими представителями учёного сообщества идея получила массу экспериментальных подтверждений и теоре-

тическое развитие: в 1927 году Э. Шредингер и В. Гейзенберг предложили две авторские версии науки о волновых свойствах микрочастиц, по исторической несправедливости поименованной абсолютно противоположно по смыслу – квантовой механикой (такая несправедливость, однако, прочно закрепилась в научном обиходе и вряд ли уже когда-либо будет исправлена). Этот «научный бренд», интеллектуальная гордость XX века позволил вполне корректно, в соответствии с экспериментом объяснить все атомные закономерности и стать полноценной «сменой парадигмы» в интерпретации Т. Куна.

Ещё раз отметим, что подтвердился тезис Куна о том, что «парадигма не может быть отброшена слишком легко» – от осознания противоречивости модели Резерфорда-Бора классическим учениям до создания «новой парадигмы» квантовой механики прошло около полутора десятков лет.

Теперь о самой новой парадигме. Квантовая механика пересмотрела классические представления о принципе причинности, точнее, о его проявлениях в мире микрочастиц, «заменяла» в этом мире лапласовский детерминизм вероятностным, ввела не только в физический, но и в общенаучный методологический оборот принцип дополнительности – его автором по праву считается сам Нильс Бор. Этот аспект может быть наиболее понятен читателям, не знакомым детально с физикой, и мы обсудим его подробно.

Сам Нильс Бор выдвинул принцип дополнительности как некоторое пояснение к принципу неопределённостей В. Гейзенберга, утверждавшему, что в микромире невозможно одновременно сколь угодно точно определить координату и импульс частицы: эти величины оказывались несовместимыми в одном акте наблюдения (измерения), но вместе с тем они обе были важны и существенны с точки зрения понимания и описания движения частицы – сам Бор называл их «дополнительными описаниями», не совместимыми и одновременно крайне

необходимыми исследователю. Выражаясь точнее, отметим, что принцип неопределённости утверждает, что чем меньше неопределённость одной из характеристик (например, координаты), тем больше «точность» её измерения, тем больше неопределённость в нахождении другой характеристики (импульса), – однако, достигнуть одновременно идеальной точности в нахождении двух переменных в микромире было принципиально невозможно, и это не устранялось никакими инструментальными ухищрениями и усовершенствованиями.

Мы возьмём на себя смелость утверждать, что в такой интерпретации, жёстко привязанной к принципу неопределённостей, идея дополнительности серьёзного философского значения не имела, однако Бору удалось расширить узкофизическое толкование дополнительности до общенаучного методологического принципа. По его мнению, дополнительность есть характерная черта научного познания вообще, поскольку оно часто сталкивается с двумя взаимоисключающими описаниями объектов, оба из которых абсолютно необходимы исследователю. Бор, позиционируя принцип дополнительности, переходит от противопоставления только что обсуждённых двух описаний (подходов) к приданию им статуса ракурсных (точнее говоря, разноракурсных) описаний, каждое из которых по отдельности даёт неполную, ограниченную картину происходящего (взгляд под определённым углом зрения), причём (и это самое важное) не исключающий возможности и законности взгляда на исследуемый феномен под другим углом зрения.

В своих работах Н. Бор отмечал, что сложные объекты познания, как правило, не могут быть однозначно объяснены с некоей единой точки зрения, описаны какой-либо одной моделью, а требуют различных систем представлений, иногда логически (дихотомично) несовместимых друг с другом, либо ограниченных в сфере своего действия (а иначе и не бывает, когда речь идёт о моделях), но абсолютно необходимых для полной, панорамной картины

исследуемого объекта или феномена. Другими словами, человеческое познание сложных объектов распадается на познание отдельных их «проекций», в логике одновременности исключающих друг друга, но абсолютно необходимых с точки зрения целостности описания; при этом каждая отдельная проекция просто не в состоянии дать полной информации об объекте, и более того, представленное совокупностью «проекций» целостное описание не есть простая сумма количеств информации, полученных при каждом отдельном «проецировании», – она в большинстве случаев содержит нечто большее, но принадлежащее только синтетическому конструкту, полученному при попытках совмещения «проекций», рождающееся при синтезировании в логике дополненности отдельных взглядов, ракурсов и точек зрения. Такое родившееся из анализа специфики поведения объектов микромира интеллектуально «мощное» философское обобщение (возьмём на себя также смелость утверждать, что в некотором смысле его предпосылкой, ранним прообразом была идея корпускулярно-волнового дуализма света, о которой уже шла речь в нашей статье) реально могло претендовать на проявление феномена смены парадигм в той интерпретации, которую даёт в цитированной выше книге Т. Кун, причём не только конкретно научных парадигм, но и научно-философских (физико-философских, в обсуждаемом нами сейчас случае).

Суть изложенного можно дополнить тезисом Канта: суждения, противоречивые с точки зрения логики формальной, могут оба не противоречить друг другу и одновременно быть истинными с точки зрения логики трансцендентальной, то есть с точки зрения выявления природы и смысла (сущности) каждого из суждений.

Роль принципа дополненности в расширенной трактовке (только что подробно обсуждённой), справедливости ради следует заметить, иногда и сегодня вызывает дискуссии. Есть вполне серьёзные исследователи, считающие,

что идея дополненности является идеей *ad hoc* – ничего не объясняющей. Сам же Н. Бор и многие его последователи считали, что человек видит и отражает мир в своём сознании ракурсно, компонентно, и задачей науки является построение целостной картины этого мира – в единстве и согласии различных ракурсов и компонентов. Потому с их точки зрения принцип дополненности был ценен как возражение точке зрения, утверждавшей законность сосуществования противоречивых на первый взгляд установок, не сливающихся друг с другом, но допускающих разумный синтез [6].

Чуть менее заметным, однако, интересным, по нашему мнению, «знамением» парадигмального сдвига в физике и философии науки в исследуемый период времени является формулировка Бором и Эйнштейном принципа соответствия, провозглашавшего в качестве одного из критериев истинности некой новой теории то обстоятельство, что при обратном переходе к той теории, на базе которой она родилась, новые результаты вновь облачались бы в прежние (классические) формы. Такого понимания диалектики развития научного знания в ранние периоды не наблюдалось и выдвинутого Бором и Эйнштейном критерия истинности теории не применялось. Что касается теории Бора, в полном «всеобъемлющем» виде отвергнутой квантовой механикой, то ряд её результатов всё же подтверждался путём предельных переходов от результатов квантовой механики – так называемое квазиклассическое приближение. Результаты новой концепции пространства-времени (специальной теории относительности) также в ряде предельных случаев переходили в ньютоновские.

Ещё одним ярким примером проявления обсуждаемых тезисов Т. Куна о силе аномалии, которая могла бы привести к смене парадигмы, о пронизывании ею сердцевины наличного научного знания, о чувствительности существующей парадигмы к аномалии является осознание физиками начала XX столетия нековариантности уравнений Максвелла при осуществлении

перехода от одной системы отсчёта к другой согласно классическим преобразованиям Галилея, – фактически нарушение принципа относительности; эта аномалия отчасти и привела (в совокупности с рядом значимых экспериментальных фактов, конечно) к созданию отличных от галилеевых преобразований координат и времени, возвестивших о смене классической ньютоновской парадигмы на эйнштейновскую, релятивистскую. Если создание квантовой механики знаменовало собой смену парадигмы при переходе от макромира к микромиру, то создание теории относительности свидетельствовало о смене парадигмы при переходе от малых по сравнению со световой скоростью к скоростям, сравнимым с ней.

Из анализа приведённых примеров ясен и такой тезис Куна, который утверждает, что, как правило, некоторое время научное сообщество мирится с проявленным кем-либо несоответствием между «вдруг» обнаруженными фактами и существующими в обсуждаемый период времени теоретическими схемами. Адресуясь к кризису физики рубежа веков, отметим, что достаточно долго наблюдаемое отклонение в поведении высокоскоростных электронов в магнитном поле от результатов, предсказывавшихся классической механикой Ньютона, рассматривалось лишь как некий досадный факт, вполне возможно, обусловленный каким-либо несовершенством эксперимента, не требующим пересмотра парадигмальных оснований механики («парадигма не может быть отброшена слишком легко» – Т. Кун [1]). Здесь мы выходим на проблему стереотипов в научном сознании, его чрезмерной порой привязанности к традиционным схемам и взглядам, инерции мышления (даже в такой сфере, как наука).

На обсуждаемом этапе развития физики можно найти массу таких примеров. Сама теория Бора проявляет попытку учёного “совместить” новый атом с классикой, вписать в ньютоновские уравнения чуждый им логически и содержательно постулат квантования, не ме-

няя принципиальных подходов к его рассмотрению. Другой пример “из рубежа веков” уже кратко обсуждался ранее – он связан с именем М. Планка, пришедшего в результате интерпретации спектров теплового излучения к идее дискретности излучения света атомом, но ещё четверть века пытавшегося объяснить эти спектры с точки зрения признанной в то время волновой теории света, не привлекая идею квантования, не вводя своего знаменитого кванта действия h .

Еще один «стереотипичный» пример, связанный с кризисом классической наглядности (который можно по праву назвать одним из признаков радикальной смены физической парадигмы), проявившимся в обсуждаемый период развития физики, адресуется к физикам Гаудсмит и Уленбеку, придумавшим классическую аналогию спину электрона, предложив рассматривать его как момент импульса шара, вращающегося вокруг своей оси. Уже отправив статью об этом в научный журнал, учёные обнаружили несостоятельность этой аналогии и сказали об этом своему учителю П. Эренфесту, который, сославшись на занятость, сказал, что писать опровержения ему некогда и утешил начинающих учёных тем, что они молоды и могут позволить себе писать некоторые глупости. Однако, с лёгкой руки незадачливых интерпретаторов, их аналогия попала в учебники и до сих пор иногда приводится.

Следующий тезис Т. Куна, который мы хотели бы обсудить, выражает мысль о том, что все изменения, которые приводят к научным открытиям, столь же деструктивны, сколько и конструктивны. После того, как открытие адекватно осознаётся научным сообществом, появляется возможность объяснить более широкую область природных явлений, нежели ранее, конечно, отбросив некоторые стандартные и ранее принятые подходы и исследовательские процедуры [1]. После того, как попытки ньютоновской механики «проникнуть» в микромир оказались неудачными, пришлось в принципе отказаться от попыток охарактеризовать

состояние микрочастицы координатами и импульсами (как в механике Ньютона), заменив математический аппарат ньютоновской механики на операциональное исчисление, «прикладываемое» к волновым функциям, отражающим чуждые классике вероятностные подходы. Обращаясь к цитированной выше работе Т. Куна, находим своеобразное подтверждение этих соображений: «Значение кризисов заключается именно в том, что они говорят о современности (выделено авт. – О.Б., А.К.) смены инструментов (в широком смысле слова, конечно). Банкротство существующих правил означает прелюдию к поиску новых» [1].

Подкрепляя тезис о конструктивности «новой» парадигмы, отметим, что весьма скоро после признания сообществом интеллектуалов научных прав квантовой механики и специальной теории относительности появилась на свет релятивистская квантовая механика (П. Дирак, 1928 г.), соединившая в своей логике и в содержании гений Эйнштейна (теорию относительности – механику больших скоростей) и заслуги основателей теории микромира [7]. Исследовательский поиск, в котором участвовало огромное множество интеллектуалов высочайшего уровня, был со временем доведён до высочайшей степени логического завершения: микромир получил адекватное физическое описание – как в обычном формате – при малых энергиях и скоростях частиц, так и в релятивистском – при скоростях, сравнимых со скоростью света в вакууме; сложился продуктивный «синтез» теории микромира и теории больших скоростей.

Продолжим цитирование работы Т. Куна и обратим внимание на такой тезис: «...возникновению новых теорий предшествует период резко выраженной профессиональной неуверенности, ...вероятно, порождающейся неспособностью нормальной науки решать головоломки в той мере, в которой она должна это делать» [1]. Характерным примером проявления этого может стать переписка В. Паули с друзьями – за месяц до выхода статьи В. Гейзенберга о матричной форме квантовой ме-

ханики. Он пишет: «В данный момент физика очень запутана. Во всяком случае она слишком трудна для меня; я предпочёл бы писать сценарии для кинокомедий или что-нибудь в этом роде и никогда не слышать о физике» [3] – и это письмо известнейшего физика-теоретика, профессионала в разгадке тайн и ребусов, предлагаемых природой. Характерно, что спустя всего пять месяцев Паули пишет: «Гейзенберговский тип механики снова вселяет в меня надежду и радость жизни. Безусловно, он не предлагает полного решения загадки, но я уверен, что снова можно продвигаться вперёд» [3]. Ещё одним ярким примером отмечаемой Куном профессиональной неуверенности является и эмоциональное выражение А. Эйнштейна, относящееся к тому же периоду, что и первое письмо друзьям Паули: «Ощущение было такое, как если бы из-под ног ушла земля, и нигде не было видно твёрдой почвы, на которой можно было бы строить» [3].

Мы также считаем уместным в связи с последними обсуждаемыми тезисами Куна вспомнить о широко используемом им клише «реакция на кризис» – при этом сам автор понимает под кризисом период, предшествующий, близкий по времени этапу смены парадигм, а также о таких клише, как «отказ от парадигмы», «выдвижение спекулятивных теорий», с той или иной степенью просвечивающих отношение учёного сообщества к изменениям взглядов на мир научного социума, степень активного участия в принятии новых взглядов и подходов или противодействия им. В связи с исследуемым нами периодом развития физики мы считаем интересным упомянуть о том, что многие известные классики науки (корифеи) оказались не в состоянии принять, например, идею атома Резерфорда-Бора, несмотря на то, что она оказалась «победителем» среди многих других обосновывавшихся в то же время атомных моделей (японца Нагаоки, Ф. Перрена), – таким оказался известнейший физик XIX – XX вв. Рэлей. При этом многие другие учёные-физики включились в активное научное сотрудниче-

ство: например, сам Нильс Бор, признавший половинчатость и противоречивость своей теории, вполне адекватно осознал её логическое развитие Э. Шрёдингером и В. Гейзенбергом, вплоть до конца жизни активно участвовал в научной работе, выступал со статьями в журналах и докладами на конгрессах и конференциях, сам ставил и решал научные проблемы – как теоретические, так и прикладные, и конечно, публиковал профессиональные философские статьи, обсуждавшие принцип дополненности, принципы соответствия и причинности, а также многие другие методологические аспекты «новой» физической парадигмы. Кстати, и в цитируемой в нашей статье работе, сам Т. Кун писал как об одном из «реактивных проявлений» об обращении учёных в кризисные с научной точки зрения времена к философии.

Последним интересным с нашей точки зрения тезисом Куна, имеющим отношение к рассматриваемому нами периоду развития физики, является тот, который использует в качестве содержательной основы клише «открытия, индуцированные теорией» (в оригинальных изданиях – *theory induced*) [8]. К числу подтверждающих этот тезис примеров мы считаем возможным отнести всё, что связано с исследованием атомного ядра, «спровоцированным» рождением квантовой механики. Это, например, открытие Боте и Беккером в 1930 г. гамма-излучения, открытие Д. Чадвиком нейтрона в 1932 г. и «рождение» современной протонно-нейтронной модели атомного ядра, предсказание в 1939 г. О. Ганом и Ф. Штрассманом возможности высвобождения энергии при делении ядер урана, аналогичные работы Ф. Жолио-Кюри, Дж. Уиллера, Я.И. Френкеля, последующее предсказание и реализация цепной ядерной реакции и многое другое.

Ряд интересных примеров открытий типа «*theory induced*» по Т. Куну можно найти и в истории физики, относящейся к общей теории относительности (величайший по интеллектуальной мощи синтез эйнштейновских идей о про-

странстве, времени и гравитации). Это и отклонение луча света от прямолинейного распространения в мощном гравитационном поле, подтверждённое во время солнечного затмения в Южной Америке 29 мая 1919 г., открытие такого же эффекта для радиоволн (открытие квазаров в 60-х гг. XX столетия), предсказание Шварцшильдом в 1916 г. на основе общей теории относительности Эйнштейна чёрных дыр.

Подводя итог, следует отметить, что написанная гораздо позже исследуемого периода в развитии физики теория научных революций Т. Куна явилась одним из интересных примеров продуктивной ретроспективной рефлексии кризисного периода развития научного знания, «проявила» ряд важных методологических особенностей кризиса физики рубежа столетий, позволила перевести в методологический формат ряд характерных для него особенностей, а иногда по новому их осмыслить и углублённо «прочувствовать», соотнести с характерными проявлениями более поздних «научных революций».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кун Т. *Структура научных революций.* / Кун Т.- М.: «АСТ» 2003. — 605 с.
2. О.Е. Баксанский, А.В. Коржув. «В структуре мироздания ищем смысл...»: электрон, атом, ядро. Историко-философские сюжеты физики на рубеже столетий. – М. : Изд. Дом ЛЕНАНД, 2014.- 200 с.
3. А.С. Работнов. *Ларчик можно не открывать. Квантовый туннельный эффект. Полвека загадок и открытий.* – М.: Энергоатомиздат, 1983.- 168 с.
4. Гуревич П.С. *Этика: Учебник для бакалавров / П.С. Гуревич.* – 2-ое изд., перераб. и доп. М.: Юрайт, 2013. 516 с.
5. Д. Данин. *Нильс Бор./ Д. Данин.- М.: Молодая гвардия, 1978. — 560 с.*
6. Бор Н. *Атомная физика и человеческое познание / перевод с англ. В. А. Фока и А. В. Лер-*

- мантовой. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1961. – 268 с.
7. Дирак П. Лекции по квантовой теории поля. Перевод с англ. – М.: Изд. Дом ЛЕНАНД, 2011.- 248 с.
8. Kuhn T. S. *The function of measurement in modern physical science.* – “Isis”, 1961.- 132 p.
9. Баксанский О. Е., Коржуев А.В. Кризис классической парадигмы в физике. – М.: Изд. Дом ЛЕНАНД, 2014.- 256 с.

CRISIS OF CLASSICAL EDUCATION PARADIGM

O.E. Baksanskiy , A.V. Korjuev

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

In article an attempt of consideration of crisis of physics at a turn of the XIX-XX centuries in the context of the ideas which are put forward and proved in the book of the philosopher T. Kuhn “Structure of scientific revolutions” is made; the main attention is focused on crisis of classical mechanics of Newton and “birth” of the theory of relativity of Einstein, model of atom of Rutherford-Bohr and the quantum mechanics which logically developed it.

Key words: crisis of a classical paradigm in physics, scientific revolution, a methodological reflection of crises of natural sciences, a scientific paradigm, paradigm shifts in natural sciences, the principle of a complementarity, change of a paradigm and anomaly (according to T. Kuhn).

УДК 615.012:549.9+547.1

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ КИСЛОТУ ЯНТАРНУЮ И ФУМАРОВУЮ

Е. В. Симонян, канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой химии фармацевтического факультета Южно – Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск, elenasimonian@yandex.ru

Ю.В. Шикова, д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, shikmann@mail.ru

Рассмотрены различные композиции и выбранные оптимальные составы вспомогательных веществ для получения суппозиториев с кислотой янтарной и фумаровой. Разработана методика количественного определения действующих веществ методом ВЭЖХ в изократическом режиме. В остром и хроническом опыте доказано мембранопротекторное свойство лекарственных средств, содержащих производные двухосновных карбоновых кислот.

Ключевые слова: кислота янтарная, кислота фумаровая, суппозитории, высокоэффективная жидкостная хроматография, мембраностабилизирующий эффект.

В последнее время привлекает внимание создание лекарственных средств на основе веществ эндогенной природы. К числу таких соединений относятся кислоты янтарная и фумаровая, которые активируют адаптацию клеток к недостатку кислорода. Их действие обусловлено участием в реакциях обратимого окисления и восстановления в цикле Кребса. Доклинические исследования показали наличие у кислоты янтарной биологической активности с уникальным сочетанием проявлений: по отношению к здоровому организму сукцинаты выступают в роли адаптогенов и актопротекто-

ров, а при наличии патологических расстройств проявляют нетипично высокий терапевтический эффект. Отсюда перспективно лечебное применение сукцинатов при острой и хронической ИБС, эндокринных расстройствах, протекающих с гиперметаболизмом, при поражениях печени различной этиологии, в качестве стимулятора посттравматической регенерации, при онкологических заболеваниях и психических болезнях, для профилактики иммунодепрессии и для повышения устойчивости организма человека к неэлектролитному действию алкоголя, к ионизирующим излучениям и алкилирующим ядам, и, наконец, как антистрессорного средства [1].

При дефиците кислорода пул субстратов окисления, в том числе и ионов фумарата истощается, и пополнение его экзогенным путем способствует увеличению резервной мощности систем тканевого дыхания, позволяющих клеткам синтезировать АТФ в условиях гипоксии. Поддержание процессов окислительного метаболизма в тканях при кислородной недостаточности препятствует образованию и накоплению недоокисленных продуктов обмена, снижая тем самым, ацидемию [2].

Поэтому создание новых лекарственных средств, содержащих экзогенные сукцинаты или фумараты, оказывающих положительное

влияние на оксигенацию внутриклеточной среды и стабилизацию структуры и функциональной активности митохондрий, является актуальной задачей.

Целью настоящего исследования было создание новых лекарственных форм для системного действия, содержащих кислоту янтарную и фумаровую.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Суппозитории являются наиболее удобной и эффективной лекарственной формой, применяемой в различных областях медицины при лечении широкого круга заболеваний. Введение лекарственных веществ в виде суппозитория позволяет добиться более быстрого терапевтического действия активного начала при их минимальной терапевтиче-

ской дозе в лекарственной форме. На фармакологическую эффективность суппозитория в значительной степени оказывает влияние природа вспомогательных веществ, вводимых в основу, технология приготовления последней и физико-химические свойства действующих веществ. Одной из важнейших характеристик основ для суппозиторий, зависящих от их природы, является способность быстро высвободить лекарственные вещества в организме, что напрямую связано с эффективностью применяемого лекарственного препарата.

При разработке состава суппозитория с кислотой янтарной или фумаровой были выбраны гидрофильные и липофильные основы, в состав которых входили различные по своей природе вспомогательные вещества. Всего было рассмотрено более 30 композиций (табл. 1).

Таблица 1

СОСТАВЫ СУППОЗИТОРНЫХ ОСНОВ (ИЗ РАСЧЕТА НА 10 СУППОЗИТОРИЕВ)

№ основы	Твердый жир	Желатин	Глицерин	Вода	Масло какао	Парафин	ПЭГ 6000	ПЭГ 4000	ПЭГ 1500	ПЭГ 400	Лутрол F 127	Лутрол F 68	Кремофор RH 40	ПВП	Эмульгатор T2	Твин 80
1.	30,0															
2.	15,0				15,0											
3.	15,0				10,0	5,0										
4.	15,0				7,5	7,5										
5.	15,0				5,0	10,0										
6.					20,0						7,5					3,0
7.					20,0							7,5				3,0
8.					20,0								7,5			3,0
9.					20,0						7,5				3,0	
10.					20,0								7,5		3,0	
11.		3,75	18,75	7,5												
12.							20,0	5,0		5,0						
13.							10,0	10,0	10,0							
14.							10,0		10,0	10,0						
15.							20,0				5,0		5,0			
16.							15,0							10,0	5,0	
17.							15,0							10,0		5,0
18.			5,0	5,0				10,0			10,0					

19.								20,0	10,0							
20.								20,0		10,0						
21.								20,0			5,0		5,0			
22.								20,0				5,0			5,0	
23.								20,0					5,0			5,0
24.									20,0	10,0						
25.									10,0	10,0	5,0		5,0			
26.									20,0				5,0		5,0	
27.								10,0	10,0	10,0						
28.			10,0					20,0								
29.				10,0				20,0								
30.			10,0					10,0			5,0		5,0			
31.			10,0					10,0			7,5		2,5			
32.				10,0				10,0			2,5		7,5			

Высвобождение лекарственных средств и биофармацевтические исследования суппозитория проводили с помощью мембранно-диффузионного метода через полупроницаемую мембрану. Исследования проводили в приборе для диализа, предложенном Л. Крувчинским. В качестве полупроницаемой мембраны использовали целлофановую пленку «Купрофан» с толщиной слоя 45 микрон. Для количественного определения кислоты янтарной или фумаровой использовали метод ВЭЖХ [3].

В качестве подвижной фазы (ПФ) использовали раствор кислоты серной с молярной концентрацией эквивалента 0,005 моль/л. Для приготовления элюента использовали бидистиллированную воду. Полученный раствор фильтровали через фторопластовый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и дегазировали, подключая емкость с элюентом к водоструйному насосу на 15 мин.

Приготовление раствора РСО кислоты янтарной.

Около 0,1 г (точная навеска) РСО кислоты янтарной помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 20 мл горячей бидистиллированной воды, охлаждали, доводили до метки, перемешивали и фильтровали.

Приготовление РСО кислоты фумаровой – проводили по вышеприведенной методике.

Приготовление раствора испытуемого образца суппозитория с кислотой янтарной или фумаровой.

Около 3 г (точная навеска) измельченной суппозиторной массы помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 20 мл горячей бидистиллированной воды, взбалтывали 20 мин., а затем доводили тем же растворителем до метки, перемешивали и фильтровали, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор подвергали повторной фильтрации через фторопластовый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Определение проводили при длине волны детектирования 210 нм. Скорость подачи элюента – 100 мкл/мин, объем вводимой дозы – 20 мкл.

Время удерживания кислоты янтарной составило 2,6 мин., кислоты фумаровой – 7,1 мин.

Для определения мембранопротекторного действия была использована биологическая модель, представляющая собой среду, содержащую парамеции (*Paramecium caudatum*). Для этого в 0,05 мл среды, содержащей 5-10 парамеций, добавляли 0,05 мл раствора суппозитория, приготовленного следующим образом: навеску суппозитория массой 0,3 г растворяли в 1 мл воды при нагревании, а затем фильтровали через беззольный фильтр. Параллельно

проводили такое же исследование, используя в качестве контроля 0,05 мл воды очищенной [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для выбора оптимальной композиции нами были изучены следующие показатели: высвобождение действующих веществ, время полного растворения или температура плавления, время полной деформации суппозитория, количественное определение.

Для разработки технологии использовали различные комбинации, из которых наиболее полное высвобождение кислоты янтарной и фумаровой происходило из следующих составов 6, 18, 21 и 27.

Для улучшения биофармацевтических свойств нами были приготовлены подобные образцы с различным соотношением компонентов и добавлением дополнительных вспомогательных веществ.

Было установлено, что изменение соотношений ПЭГ приводит к ухудшению процесса высвобождения кислоты янтарной, увеличению времени полного растворения. Добавление твина 80 способствует лучшему высвобождению. Оптимальным свойством для лекарственного средства с кислотой янтарной был выбран состав: ПЭГ 400 – 0,5; ПЭГ 1500 – 0,5; ПЭГ 4000 – 0,5; Кремофор RH 1,0; Твин 80 – 0,1; Вода очищенная 0,5 мл; Кислота янтарная 0,1.

Кислота фумаровая лучше всего высвобождалась из составов, содержащих ПЭГ 4000 в со-

четании с лутролом F 127. Однако полученные составы отличался временем полной деформации более 15 мин., что не соответствовало требованиям НД. Для улучшения технологических свойств нами были приготовлены различные композиции, состоящие из различных соотношений ПЭГ 4000 и лутрола в комбинации с ПЭГ 400, кремофором RH 40, твином 80 и эмульгатором Т 2. Установили, что добавление эмульгатора Т 2 и твина 80 не влияет на фармакологические параметры лекарственной формы. Оптимальные свойства были достигнуты добавлением ПЭГ 400 в комбинации с кремофором. На основании проведенных исследований определили оптимальный состав лекарственного средства с кислотой фумаровой: ПЭГ 4000 – 2,0; ПЭГ 400 – 0,5; Кремофор RH 0,25; Лутрол F 127 – 0,5; Вода очищенная 0,5 мл; Кислота фумаровая 0,1.

Было установлено, что кислота янтарная в течение 30 мин. высвобождается на 87,6 %, а фумаровая – на 92,3 %.

Количественное определение проводили методом ВЭЖХ. Использование спектральных методов затруднено, так как спектры поглощения действующих веществ отличаются нестабильностью и характер спектра во многом зависит от концентрации вещества в растворе.

Предложенная методика хроматографического определения отличается быстротой и простотой выполнения. Результаты количественного определения представлены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ И ФУМАРОВОЙ В СУППОЗИТОРИЯХ

№ п/п	Объект исследования	Найдено действующего вещества, г	Метрологические характеристики		
			SD	Хср±ΔХ	RSD
1.	Суппозитории с кислотой янтарной	0,1011	0,902*10 ⁻⁴	0,1011±2,32*10 ⁻⁴	0,23 %
2.	Суппозитории с кислотой фумаровой	0,1008	0,836*10 ⁻⁴	0,1008±1,96*10 ⁻⁴	0,26 %

При определении мембранопротекторного действия в качестве индикатора (токсиканта), повреждающего преимущественно липидную часть мембраны, использовали 1 % раствор пероксида водорода (в объеме равном взятому количеству культуры парameций — 0,05 мл), который *in vivo* расщепляется до перекисных радикалов, инициирующих процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран. Индикатор, повреждающий преимущественно белковую структуру биомембраны, — 14 % этиловый спирт (0,05 мл), приводящий к денатурации ферментных и мембранных белков. В остром опыте было установлено, что добавление экстракта прополиса в чистом виде губительно действует на клеточные структуры парameций. Результаты эксперимента показали, что в присутствии кислоты янтарной или fumarовой и лекарственных форм на их основе, происходит увеличение времени остановки движения парameций, что доказывает не только мембраностабилизирующий, но и антиоксидантный эффект (табл. 3).

В хроническом опыте изучали влияние кислоты янтарной и fumarовой и извлечений из исследуемых лекарственных форм на характер движения и активность парameций. Было установлено, что добавление в водный раствор парameций водного раствора модельных смесей сопровождается увеличением их количества в течение 3 суток более чем в 2,6 раз по сравнению с контролем и не влияет на характер и форму движения.

ВЫВОДЫ

1. На основании проведенных биофармацевтических исследований предложены новые лекарственные формы кислоты янтарной и fumarовой – суппозитории.
2. Разработана методика количественного определения действующих веществ методом ВЭЖХ.
3. Исследован мембраностабилизирующий эффект суппозиторий с кислотой янтарной и fumarовой.

Таблица 3

МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ДВУХОСНОВНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТОКСИКАНТОВ (ОСТРЫЙ ОПЫТ)

Исследуемый образец	Время остановки парameций, сек	
	в растворе перекиси водорода 1 %	в растворе спирта этилового 14 %
Контроль	4,8±0,6	15,1±2,1
Раствор кислоты янтарной (0,005 г)	270±1,6*	540±11,4*
Раствор кислоты fumarовой (0,005 г)	262±2,4*	529±10,7*
Раствор лекарственной формы с кислотой янтарной	278±3,6	559±10,2
Раствор лекарственной формы с кислотой fumarовой	269±1,8	534±9,8
Примечание	* - достоверно значимо по сравнению с контролем (p<0,05)	

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеева Л.С., Петров А.В., Саватеева Т.Н., Коваленко А.Л., Голубев С., Романцов М.Г. Янтарная кислота основное действующее вещество новых метаболических препаратов.// *Врач.*- 2001.- № 12.- с. 29.
2. Бузлама В.С., Агеева Т.И., Рецкий М.И. Фармакологическая характеристика фумаровой кислоты.//*Ветеринария.*- 1986.- № 3.- с. 44-53.
3. ГОСТ Р 54685 – Продукция соковая. Определение фумаровой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. – М.:Стандартинформ, 2012. – 12 с.
4. Исследование фармакологических свойств разработанных суппозиториев с кислотой янтарной и экстрактом прополиса/Е.В. Симонян, Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед, Г.П. Григорьева, и др. - *Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура».*- 2014.- Т.14.- № 3.- С. 61 – 64.

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND RESEARCH MEMBRANE STABILIZING EFFECT OF DOSAGE FORMS CONTAINING ACID SUCCINIC AND FUMARIC

E.V. Simonian¹, Y.V. Shikova²

¹*Medical University of South - Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk*

²*Medical University Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa*

Various compositions and formulations selected optimal excipients for suppositories succinic and fumaric acid. The technique of quantitative determination of the active substances by isocratic HPLC. In acute and chronic experiments proved membrane-protective properties of drugs containing derivatives of dicarboxylic acids.

Key words: succinic acid, fumaric acid, suppositories, high performance liquid chromatography, membrane stabilizing effect.

УДК 615.07:543.544.3

ИЗУЧЕНИЕ ВЕЩЕСТВ – МАРКЕРОВ С ЦЕЛЬЮ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЗУБНОЙ ПАСТЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЭФИРНОЕ МАСЛО ГЕРАНИ

Т.М. Сженова, аспирант кафедры общей химии ГБОУ ВПО Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

О.В. Нестерова, д-р фарм. наук, профессор, зав. учебной частью кафедры общей химии ГБОУ ВПО «Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

А.А. Филиппова, канд. хим. наук, доцент, зав. учебной частью кафедры общей химии ГБОУ ВПО «Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

А.А. Матюшин, канд. фарм. наук, доцент, ученый секретарь кафедры общей химии ГБОУ ВПО Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

Изучен компонентный состав эфирного масла герани и зубной пасты, содержащей данную субстанцию. С использованием стандартных образцов достоверно установлено присутствие тринадцати веществ терпеноидной природы, из которых цитронеллол и гераниол могут рассматриваться в качестве маркеров при стандартизации субстанции и содержащей ее зубной пасты.

Ключевые слова: профилактические зубные пасты, *Pelargonium graveolens*, эфирное масло, вещества-маркеры, газовая хроматография

На сегодняшний день наиболее широко распространенными заболеваниями полости рта являются воспалительные – гингивит и пародонтит. Актуальность терапии данных заболеваний обусловлена их значительной распространенностью и серьезностью патологических изменений, вызываемых ими в тканях полости рта. Так, у 15-20% пациентов средней возрастной категории наблюдается пародонтит тяжелой степени [1].

В настоящее время для борьбы с данными заболеваниями применяется этиотропная терапия, направленная на устранение микробного зубного налета. Вместе с тем, в послед-

нее время наблюдается повышенный интерес со стороны исследователей к использованию в стоматологической практике лекарственных средств и биологически активных веществ природного происхождения [2,3], в том числе в составе стоматологических гелей и зубных паст.

Проанализировав ассортимент средств профилактики заболеваний полости рта, выпущенный на отечественный рынок за период 2010-2015 гг., нами установлено, что наибольший ассортимент продукции, содержащей в качестве профилактических агентов вещества растительного происхождения, производится под маркой Splat (Россия).

К субстанциям, используемым в пастах SPLAT, относятся водно-спиртовые экстракты, пропиленгликолевые экстракты, эфирные масла, сухие экстракты, CO₂ – экстракты, биоконцентраты из лекарственного растительного сырья (табл. 1).

Как видно из табл.1, в производстве зубных паст Splat зачастую используются как нефармакопейные виды растительного сырья, так и нестандартные виды экстрактов. Принимая во внимание профилактическое назначение данной продукции, логичным является решение вопросов стандартизации как самих зубных паст, так и используемых в их составе субстанций [4-6].

Таблица 1

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АССОРТИМЕНТА ЗУБНЫХ ПАСТ КОМПАНИИ SPLAT,
СОДЕРЖАЩИХ В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО КОМПОНЕНТА СУБСТАНЦИИ
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

№	Название профилактической зубной пасты	Название растительного экстракта, заявленного в рецептуре зубной пасты	Лекарственное растительное сырье (ЛРС) и производящее растение	Группа биологически активных веществ в исходном ЛРС
1	Паста «Love»	Сухой экстракт семян японской периллы	Семена периллы (<i>semina Perillae</i>) / Перилла кустарниковая (<i>Perilla frutescent</i>)	Полифенолы: лютеолин, хризориол, апигенин.
		Сухой экстракт лакричника	Корни солодки (<i>radices Glycyrrhizae</i>) / Солодка голая (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.)	Глицирризин, флавоноиды
2	Паста «Chili»	CO ₂ – экстракт чили-перца	Плоды красного перца (<i>fructus Capsici</i>) / Перец однолетний (<i>Capsicum annum</i> L.)	Капсаицин, эфирное масло, жирное масло, витамины группы А, В6, С.
3	Паста «Лечебные травы»	Водно-спиртовой экстракт ромашки	Цветки ромашки (<i>flores Chamomillae</i>) / Ромашка аптечная (<i>Chamomilla recutita</i> L.) ¹	Эфирное масло (хамазулен, фарнезен, бисаболол и его оксиды, кадинен), флавоноиды.
		Водно-спиртовой экстракт шалфея	Листья шалфея (<i>folia Salviae</i>) / Шалфей лекарственный (<i>Salvia officinalis</i> L.) ¹	Эфирное масло (D-α-пинен, цинеол, α-β-туйон, D-борнеол, D-камфору).
		Пропиленгликолевый экстракт боярышника	Цветки боярышника (<i>flores Crataegi</i>) / Боярышник кроваво-красный (<i>Crataegus sanguinea</i> Pall.) и др. виды боярышника) ¹	Флавоноиды (кверцетин, гиперозид), каротиноиды, дубильные вещества, эфирное масло, ацетилхолин, холин, триметиламин.
		Эфирное масло герани*	Травы пеларгонии ароматной (<i>herba Pelargonii graveolensis</i>) / Пеларгония ароматная (<i>Pelargonium graveolens</i> L'Hér. ex Ait.)	Цитронеллол, гераниол, нерол, линалоол, изоментон, цитронеллил формат, 10-эпи-гамма-эудесмол, геранил формат, α-терпинеол.
		Пропиленгликолевый экстракт алтайской облепихи	Плоды облепихи свежие (<i>fructus Hippophaes rhamnoides recentis</i>) / Облепиха крушиновидная (<i>Hippophae rhamnoides</i> L.)	Жирное масло (каротиноиды), витамины, холин, бетаин, кумарины, стеринны (β-ситостерин, стигмастерин)

4	Паста «Зеленый чай»	Пропиленгликолевый экстракт зеленого чая	Листья чая (<i>folia Camelliae sinensis</i>) / Чай китайский (<i>Camellia sinensis</i> L.)	Танининово-кateхиновый комплекс, теогаллин, кофеин, теобромин, теофиллин
		Биоконцентрат лаванды	Цветки лаванды лекарственной (<i>Flores Lavandulae officinalis</i>) / Лаванда лекарственная (<i>Lavandula officinalis</i> L.)	Линалилацетат, лимонен, валерьяновая, масляная кислоты, кумарин
5	Паста «Актив»	Сухой экстракт байкальского шлемника	Корни шлемника байкальского (<i>radices Scutellariae baicalensis</i>) / Шлемник байкальский (<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi)	Байкалин, скутелларин; стероиды, пирокатехины; сапонины, кумарины
		Сухой экстракт бадана	Листья бадана (<i>folia Bergenia crassifolia</i>) / Бадан толстолистный (<i>Bergenia crassifolia</i> L.)	Арбутин, галлотанин, бергенин, крахмал, гидрохинон
		Сухой экстракт спирулины	Талломы спирулины Спирулина (<i>Spirulina Arthrospira platensis</i>)	Витамины, инозитол, биотин

¹ – в ГФ СССР присутствует ФС на соответствующее ЛРС

В последние годы необходимость разработки методов определения подлинности многокомпонентных лекарственных форм и профилактических средств, содержащих ЛРС, с использованием веществ-маркеров приобрела большую актуальность. В современной классификации вещества-маркеры подразделяются на основные ключевые соединения и весьма специфические соединения. Следует отметить, что вещества-маркеры отличаются для водно-спиртовых экстрактов и эфирных масел, получаемых для одного и того же лекарственного растения [7]. Разработка методики идентификации веществ-маркеров, характерных для конкретного вида ЛРС, в составе профилактических зубных паст позволит судить об их подлинности, что может служить дополнительным барьером для проникновения на фармацевтический рынок фальсифицированной продукции. Кроме того, подобная методика может использоваться в составе фармакопейных статей, описывающих подлинность ЛРС, в случае его включения в список официальных видов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования. В качестве объектов исследования было выбрано одно из наименований профилактических зубных паст компании SPLAT - «Лечебные травы» (ГОСТ 7983-99), в составе которой, в качестве активного ингредиента, содержится эфирное масло герани, получаемое методом аквадистилляции из нефармакопейного сырья травы пеларгонии ароматной (*herba Pelargonii graveolensis*). Данный экстракт стандартизуется по отдельным параметрам качества, отражающим его общую безопасность, однако количественное определение основного действующего компонента, равно как и веществ-маркеров, подтверждающих его подлинность, нормативной документацией не регламентируется.

Следует отметить, что в зарубежной литературе содержится данные о разнообразном фармакологическом и широком антимикробном действии масла герани [8,9], а также данные его химического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В составе масла герани выделяют целый ряд основных душистых веществ, концентрация которых обычно превышает 3%. Так, к ним относятся цитронеллол, содержание которого обычно варьируется в диапазоне от 22,8 до 37,8 %, гераниол (8,3 - 17,3 %), цитронеллилформиат (6,4 - 11,7 %), геранилформиат (3,1 - 5,8 %), линалоол (3,1 - 9,8 %), изоментон (5,8 - 7,2 %) и т.д. [8-11], что позволяет рассматривать эфирное масло герани в составе зубной пасты с аналитических позиций, как источник веществ-маркеров, доказывающих подлинность данной конкретной пасты. Данный анализ позволит избежать фальсификации продукции и пересортицы.

Для унификации результатов исследования компонентного состава эфирного масла в составе пасты нами было проведено предварительное исследование эфирного масла герани Bourbon (травы пеларгонии ароматной *herba Pelargonii graveolensis*) (Франция). Исследуемые образцы были предоставлены фирмой-производителем SPLAT.

Оборудование и реактивы. В работе использовалось следующее оборудование: газовый хроматограф марки «Кристаллюкс - 4000М» (Мета Хром, Россия), хроматографическая капиллярная колонка «HP – 5ms» (Agilent, США), длиной 30 м, диаметром 0,25 мм.

В ходе исследования нами были использованы следующие реактивы: оксид алюминия (ч.д.а.), спирт этиловый 95 % (ч.д.а.), а также стандартные образцы α -пинена

(Sigma №80605), β -пинена (Sigma №80607), лимонена (Sigma №183164), цимолола (Sigma №C121452), цинеола (Sigma №C8144), линалоола (Sigma №L2602), камфоры (Sigma №148075), цитронеллола (Sigma №W230901), гераниола (Sigma №48798), нералья (Sigma №50949), гераниола (Sigma №163333), борнеола (Sigma № 68878), тепинена (Sigma №86476).

Пробоподготовка исследуемой пасты осуществлялась по следующей методике: точную навеску пасты (10,05 г) помещали в мерную колбу на 100 мл, прибавляли 40 мл спирта этилового 95 % и проводили экстракцию на ультразвуковой бани в течение 30 мин, по окончании которой проводилась очистка на колонке с оксидом алюминия 2 ст. активности. Проводилось хроматографирование аликвоты (1 мкл) полученного извлечения. Параллельный анализ эфирного масла герани проводили без предварительной пробоподготовки. Хроматографирование проводили при следующих условиях: детектирование на пламенно-ионизационном детекторе (ПИД-2), температура ПИД-2 – 250°C, температура испарителя – 200°C, температура колонки – 150 °C, давление на капиллярной колонке 1 – 1 атм. Расход газа носителя (азот) – 60 см³/мин.

Принимая во внимание описанные в литературе данные [3], целесообразно проводить определение подлинности эфирного масла герани по основным ключевым соединениям цитронеллол и гераниол, времена удерживания которых в эфирном масле и зубной пасте составили, соответственно, около 5,15 мин. и около 5,76 мин.

Таблица 2

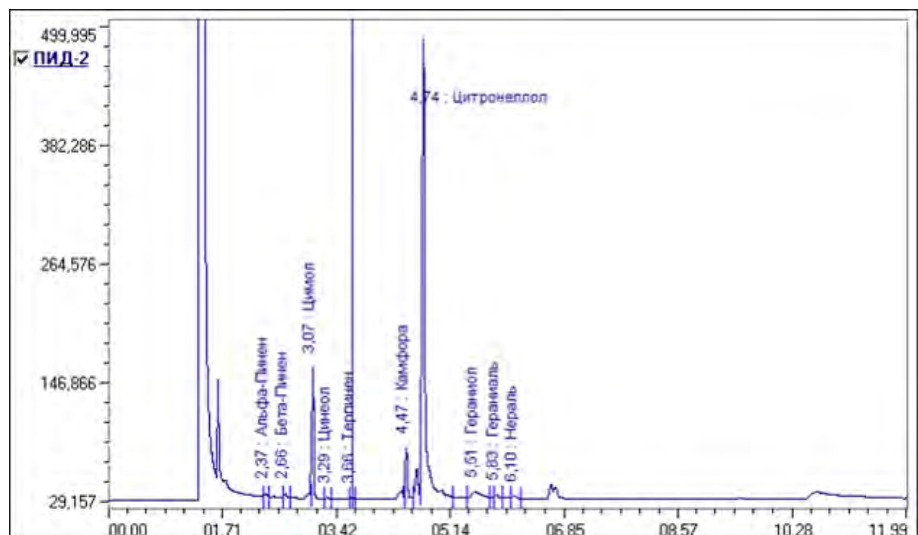


Рис. Хроматограмма извлечения из зубной пасты SPLAT «Лечебные травы»

ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЛЕТУЧЕЙ ФРАКЦИИ ЭФИРНОГО МАСЛА ГЕРАНИ И ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ ЗУБНОЙ ПАСТЫ SPLAT «ЛЕЧЕБНЫЕ ТРАВЫ»

Вещество	Время удерживания, мин	
	Образец эфирного масла герани	Извлечение из зубной пасты «Лечебные травы» компании SPLAT
α-Пинен	2,37	2,37
β-Пинен	2,65	2,66
Лимонен	3,03	–
Цимол	3,12	3,07
Цинеол	3,17	3,29
Терпинен	3,43	3,66
Линалоол	3,68	–
Камфора	4,48	4,47
Борнеол	4,65	–
Цитронеллол	5,56	4,74
Гераниол	6,02	5,51
Нераль	6,34	6,10
Гераниаль	6,85	5,83

Общая характеристика компонентов летучей фракции эфирного масла герани и зубной пасты «Лечебные травы» компании SPLAT представлена в табл. 2. Хроматограмма извлечения из зубной пасты приведена на рисунке. Как видно, из данных табл. 2 эфирное масло герани содержит тринадцать достоверно идентифицированных по временам удерживания стандартов веществ. Также обнаружено три неидентифицированных веществ терпеноидной природы в извлечении из зубной пасты SPLAT «Лечебные травы». Исчезновение таких веществ, как лимонен, линалоол, борнеол, может быть объяснено специфической адсорбционной способностью к компонентам основы пасты.

ВЫВОДЫ

1. На основании изучения ассортимента профилактических зубных паст компа-

нии SPLAT, содержащих растительные ингредиенты в различной форме, установлена высокая доля использования растительного сырья, в настоящее время не являющегося фармакопейным, а также нестандартных растительных экстрактов.

2. С использованием метода газовой хроматографии проведено исследование компонентного состава эфирного масла герани, являющегося биологически активным началом профилактической зубной пасты SPLAT «Лечебные травы», идентифицировано тринадцать веществ. В качестве маркерных веществ, позволяющих установить подлинность как зубной пасты, так и самого эфирного масла, предлагается использовать цитронеллол и гераниол, как наиболее специфичных для данного вида ЛРС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Здоровье полости рта. Информационный бюллетень №318. Май 2012 г. [Электронный ресурс] // Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/ru/> (дата обращения: 07.05.2015).
2. Groppo F.C. et al. Use of phytotherapy in dentistry // *Phytotherapy Research*. – 2008 – V.22, №8. – P.993–998.
3. Gunjan K. et al. Emerging trends of herbal care in dentistry // *Jornal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2013 – V.7, №8. – P.1827–1829.
4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – Москва: Медицина, 1989. – 400 с.: ил.
5. Матюшин А.А. и др. К вопросу о лечебно-профилактических зубных пастах // *Естественные и технические науки*. – 2015. - Т. 80, №2.- С. 42-48.
6. Чехани Н.Р. Результаты исследования фармакологической активности комплексного водного извлечения из сбора растительного сырья // *Сеченовский вестник*. – 2014. - Т. 2, №16. – С. 96-97.
7. Кузьменко А.Н., Решетняк В.Ю. Стандартизация лекарственного растительного сырья и растительных сборов хроматографическими методами. – Москва: Издательство Московского университета, 2010. –104 с.
8. Ghannadi A. et al. Antibacterial activity and composition of essential oil from *Pelargonium graveolens* L'Her and *Vitex agnus-castus* L // *Iranian Journal of Microbiology*.–2012 –V.4, №4. – P.171–176.
9. Jirovetz L. et al. Chemical composition, antimicrobial activities and odor descriptions of some essential oils with characteristic floral-rosy scent and of their principal aroma compounds // *Research Signpost, Trivandrum*. – 2006 – №2.– P.1–12.
10. Džamić A.M. et al. Chemical composition, antifungal and antioxidant activity of *Pelargonim graveolens* essential oil // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2014 –V.4, №3. – P.001–005.
11. Verma R.S. et al. Changes in the essential oil composition of rose-scented geranium (*Pelargonium graveolens* L'Herit. ex Ait.) due to date of transplanting under hill conditions of Uttarakhand // *Indian Journal of Natural Products and Resources*. – 2010–V.1, №3. – P.367–370.

MARKER SUBSTANCES STUDY FOR THE QUALITY CONTROL OF TOOTHPASTE CONTAINING THE ESSENTIAL OIL OF PELARGONIUM GRAVEOLENS

T.M. Szhenova, O.V. Nesterova, A.A. Filippova, A.A. Matyushin

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

Chemical composition of the Pelargonium graveolens essential oil and toothpaste containing that active pharmaceutical ingredient was investigated by gas chromatography. Among thirteen terpenoids that were reliably determined with reference standards, citronellol and geraniol were identified as marker substances, which can be used for the quality control of active pharmaceutical ingredient and toothpaste.

Key words: therapeutic toothpastes, essential oil, Pelargonium graveolens, marker substances, gas chromatography.

УДК 615.012.6+ 617-001.17-085.26

РАЗРАБОТКА ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ И ВЫБОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

М.В. Осиков, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО Южно – Уральского государственного медицинского университета МЗ РФ, г. Челябинск

Г.П. Григорьева, аспирант, преподаватель кафедры химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Южно – Уральского государственного медицинского университета МЗ РФ, г. Челябинск

О.Т. Саедгалина, аспирант, преподаватель кафедры химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Южно – Уральского государственного медицинского университета МЗ РФ, г. Челябинск

Е.В. Симонян, канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Южно – Уральского государственного медицинского университета МЗ РФ, г. Челябинск, elenasimonian@yandex.ru

Н.Н. Ножкина, аспирант, преподаватель кафедры химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Южно – Уральского государственного медицинского университета МЗ РФ, г. Челябинск

Среди огромного ассортимента средств локальной терапии при термической травме (ТТ) особый интерес представляют трансдермальные терапевтические системы, в частности трансдермальные пленки (ТДП), которые обеспечивают регулируемое поступление препаратов через кожу; абсорбируют экссудат, создавая влажную раневую среду, что способствует ранней грануляции; в их состав могут быть включены различные фармакологически активные вещества; характеризуются возможностью достаточно быстро прервать действие препарата в необходимый момент. Для оценки эффективности ТДП при ТТ созданы унифицированные условия для прослеживания динамики изменений в очаге поражения с использованием экспериментального моделирования ТТ.

Ключевые слова: трансдермальная лекарственная форма, адсорбционная активность, экспериментальная модель термической травмы.

По данным ВОЗ, термические поражения занимают 3 место среди других травм. В РФ на долю термической травмы приходится 10–11 %. Распространенность не имеет тенденции к уменьшению. Среди пострадавших от термических ожогов дети составляют около 10-20 %. Ежегодно регистрируется 265 тыс. случаев смерти от термической травмы [1,2].

Эффективность лечения невысока из-за сложности и многообразия патогенетических механизмов, лежащих в основе развития, течения и исхода термической травмы. Поэтому актуальным является поиск новых средств и подходов для ее лечения [3].

Среди огромного ассортимента средств локальной терапии при термической травме (ТТ) особый интерес представляют трансдермальные терапевтические системы, в частности трансдермальные пленки (ТДП), которые обеспечивают регулируемое поступление препаратов через кожу; абсорбируют экссудат, создавая влажную раневую среду, что способствует

ет ранней грануляции; в их состав могут быть включены различные фармакологически активные вещества; характеризуются возможностью достаточно быстро прервать действие препарата в необходимый момент [4-6,7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В производстве пленочных лекарственных форм особое внимание уделяется формообразователям, то есть мономеру, способному образовывать полимерную основу, не связывающуюся химически с биологически активным веществом, обладающим склонностью к набуханию и постепенному высвобождению лекарственного вещества.

На первом этапе работы были рассмотрены формообразующие свойства желатина, поливинилового спирта (ПВС), поливинилпирролидона (ПВС), производных целлюлозы: гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ). В качестве дополнительного компонента - пластификатора использовали глицерин. Его добавляли в различных концентрациях к раствору формообразователя, но не более 10 % от массы раствора формообразователя. Критерием отбора на данном этапе явился удовлетворительный внешний вид полученной ТДП (однородность, хорошее отставание от подложки, отсутствие микротрещин и разрывов, эластичность, толщина) [8].

При получении ТДП использовали метод полива пленочной массы на подложку (форму). Гомогенизацию пленочной массы проводили механически. Сушку ТДП осуществляли при комнатной температуре до остаточной влажности 10 %. Высушенные пленки снимали с подложек, упаковывали в стерильные полиэтиленовые или блистерные упаковки и хранили при комнатной температуре в защищенном от света месте. Все технологические операции проводили в асептических условиях с использованием химически чистых веществ.

Адсорбционную активность полученных ТДП определяли по способности сорбировать краситель метиленовый синий. Для этого навеску пленки 0,3 г растворяли и доводили до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл раствором метиленового синего (0,00001 г/мл). Колбу помещали на шейкер и взбалтывали в течение 1 ч. Полученный раствор фильтровали. 2,5 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили водой до метки и измеряли оптическую плотность раствора при 667 нм. Параллельно проводили холостой опыт с раствором метиленового синего в тех же условиях.

Для оценки эффективности ТДП при ТТ необходимы унифицированные условия и возможность проследить динамику изменений в очаге поражения. Для этого на практике используют экспериментальное моделирование ТТ [3].

На основании критического анализа экспериментальных моделей ТТ, представленных в литературе, был проведен отбор моделей по способу воздействия, термическому агенту и температуре. Были выбраны три контактные модели ТТ и две модели погружения в воду различной температуры. В качестве термических агентов использовали стакан, наполненный водой или маслом, водяной пар и воду при различной температуре.

Экспериментальное моделирование ТТ проводилось на белых нелинейных половозрелых крысах массой 200 ± 20 г. Все манипуляции с экспериментальными животными выполнялись в соответствии с правилами гуманного отношения к животным, методическими рекомендациями по их выведению из опыта и эвтаназии, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г.) и положениями Хельсинской Декларации ВОЗ (1997). Животные были разделены на пять групп.

В группе 1 (n=5) для создания модели ТТ контактным способом использовали плоскодонный стеклянный стакан из химического

стекла с диаметром дна 4 см, наполненный водой очищенной с температурой 99-100°C.

В группе 2 (n=5) для создания модели ТТ контактным способом использовали плоскодонный стеклянный стакан из химического стекла с диаметром дна 4 см, наполненный оливковым маслом высокой степени очистки с температурой 200°C. Воздействие термическим агентом в первых двух группах проводили в течение 10, 15, 20, 25 сек.

В группе 3 (n=5) для создания модели ТТ методом погружения в очищенную воду с температурой 98-99°C использовали прибор из термостойкого пластика с диаметром отверстия 4 см.

В группе 4 (n=5) для создания модели ТТ методом погружения в очищенную воду с температурой 70°C использовали прибор из термостойкого пластика с диаметром отверстия 4 см. Воздействие термическим агентом в группах 3 и 4 проводили в течение 6, 8, 12 сек.

В группе 5 (n=5) для создания модели ТТ при контакте с паром использовали чайник, наполненный кипящей водой очищенной, диаметр отверстия чайника составлял 4 см. Время воздействия термического агента составило 6, 10 сек.

Во всех моделях воздействию подвергали депилированный участок кожи межлопаточной области крысы округлой формы, диаметром 4 см.

Площадь ожога вычисляли по формуле площади круга, в нашем эксперименте она составила 12,56 см², относительная площадь ожога составила 3,97 ± 0,14 %, т.е. около 4 %.

Через 24 ч после ТТ проводили раннюю некрэктомию в пределах дермы с последующей обработкой раневой поверхности раствором антисептика (хлоргексидина биглюконат 0,05 %) и наложением ТДП и асептической повязки. Перевязку проводили ежедневно.

Глубину ожога подтверждали путем проведение гистологических исследований микропрепаратов кожи на микроскопе «Leika DMRXA» (Германия) с помощью компьютерной программы анализа изображений «ImageScore M» (Россия, Москва).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При уменьшении концентрации высокомолекулярного вещества (ВМС) в растворах образовывались пленки, быстро засыхающие на воздухе; при увеличении концентрации ПВС до 7% в растворе формообразователя не наблюдалось его полное растворение в необходимом объеме воды. При увеличении концентрации остальных ВМС в растворах образовывались толстые и неэластичные пленки (табл. 1).

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ ПЛЕНОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБРАННОГО ФОРМООБРАЗОВАТЕЛЯ

Состав	Формообразователь	Характеристики полученных пленок
1	3 % раствор желатина	твердые, неэластичные, непластичные, нелипкие, не отходили от подложки, без механических включений
2	5 % раствор желатина	гладкие, прочные, эластичные, прозрачные, нелипкие, тонкие, без механических включений
3	7 % раствор желатина	твердые, неэластичные, непластичные, нелипкие, без механических включений
4	3 % раствор ПВС	гладкие, прочные, малоэластичные, прозрачные, нелипкие, тонкие, без механических включений

5	3 % раствор ПВП	твердые, неэластичные, непластичные, нелипкие, не отходили от подложки, тонкие, без механических включений
6	3 % раствор Na-КМЦ	гладкие, прочные, эластичные, прозрачные, липкие, приятные на ощупь, тонкие, без механических включений
7	4 % раствор Na-КМЦ	слишком толстые, неэластичные, липкие, без механических включений
8	3 % раствор ГПМЦ	твердые, неэластичные, непластичные, нелипкие, не отходили от подложки, тонкие, без механических включений
9	3 % растворы ГПМЦ:Na-КМЦ (1:1)	гладкие, эластичные, прозрачные, слишком липкие, тонкие, без механических включений
10	3 % растворы ГПМЦ:Na-КМЦ (1:3)	гладкие, эластичные, прозрачные, слишком липкие, тонкие, без механических включений

Было установлено, что оптимальная концентрация глицерина в растворах используемых формообразователей составляет 5 %. При увеличении концентрации готовые пленки были жирными на ощупь, при уменьшении – быстро высыхали на воздухе и становились хрупкими.

Было установлено, что полиэтиленгликоль с молекулярной массой 400 и Твин 80 в концентрации 5 % от массы раствора не обладают свойствами пластификатора.

Для дальнейшего исследования адсорбционной активности были выбраны составы 2 и 6, так как они обладали оптимальными технологическими параметрами. Количество адсорбированного метиленового синего в опыте с пленкой состава 2 составило $(0,018 \pm 0,043)$ г,

в опыте с пленкой состава 6 – $(0,5 \pm 0,051)$ г. Состав 2 не удовлетворял показателю «адсорбционная активность», т.к. адсорбционная способность 1 г препарата должна быть не менее 0,03 г метиленового синего [5].

Модели ТТ отбирались по следующим критериям: простота модели, глубина ожога, выживаемость животных, удобство снятия струпа, повторяемость результатов. Основным критерием эффективности модели ТТ было удобство снятия струпа, поскольку было необходимо приблизить модель к человеческому ожогу (современное ведение ожога у людей предусматривает проведение некрэктомии).

Результаты выбора экспериментальной модели ТТ по группам животных представлены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТБОРА МОДЕЛЕЙ ТТ

Модель ТТ	Критерий отбора	Результат
Группа 1	Ожоговая поверхность сухая, глубина ожога варьируется от силы надавливания стаканом на кожу межлопаточной области, снятие струпа затруднено	По глубине ожога модель ТТ удовлетворяет требованиям По возможности снятия струпа модель ТТ не удовлетворяет требованиям

Группа 2	Ожоговая поверхность сухая, глубина ожога варьируется от силы надавливания стаканом на кожу межлопаточной области, снятие струпа затруднено	По глубине ожога модель ТТ удовлетворяет требованиям По возможности снятия струпа модель ТТ не удовлетворяет требованиям
Группа 3	Воздействие в течение 10 сек. является оптимальным, ожог увлажнен, снятие струпа не затруднено	По глубине ожога и по возможности снятия струпа модель ТТ удовлетворяет требованиям
Группа 4	При воздействии в течение 12 сек. образуется поверхностный ожог, ожог увлажнен, снятие струпа не затруднено	По глубине ожога модель ТТ не удовлетворяет требованиям По возможности снятия струпа модель ТТ удовлетворяет требованиям
Группа 5	Даже при минимальном воздействии, сохраняется высокая летальность.	Модель не удовлетворяет требованиям по всем критериям

Морфологическими критериями термической травмы III A в группах 1, 2, 3 являлось формирование струпа желтого или светлорыжевого цвета, развитие коагуляционного некроза, распространяющегося до сосочкового слоя дермы.

Группы 1 и 2 были отсеяны из-за сложности проведения некрэктомии и последующего нанесения ТДП. Группа 4 была отсеяна из-за неудовлетворительных показателей глубины ожога. Группа 5 была отсеяна из-за высокой летальности животных в первые минуты ТТ. Группа 3 выбрана подходящей моделью экспериментальной ТТ для оценки эффективности применения ТДП.

ВЫВОДЫ

1. Были изучены формообразующие свойства различных высокомолекулярных соединений, подобрана оптимальная концентрация глицерина в качестве пластификатора, разработана технология получения пленки в условиях лаборатории.
2. Было установлено, что пленки на основе Na-КМЦ обладают наиболее привлекательным внешним видом и характери-

зуются наиболее высоким уровнем адсорбционной активности по сравнению с другими формообразователями.

3. Был проведен критический анализ литературы по моделям ТТ и методам лечения, ассортименту лекарственных средств.
4. Была выбрана оптимальная экспериментальную модель ТТ, воспроизводимая путем погружения участка кожи в кипящую воду (температура 98-99°C), для оценки эффективности применения ТДП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Penn JW, Grobelaar AO, Rolfe KJ, *The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review, IntJBurns Trauma*, 2012, 2(1):18–28.
2. Shalom A, Kramer E, Westreich M, *Protective effect of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on zone of stasis survival in burns in rats, Ann PlastSurg*, 2011, 66(6):607–609.
3. Патогенетическое обоснование применения эпидермального фактора роста при термической травме [Текст]: монография / М.В.Осиков, И.И. Долгушин, Л.Ф. Телешева [и др.]. Изд-во Академия Естественных наук. – 2013. – 152 с.

4. Жубанов Б. А., Батырбеков Е. О., Искаков Р. М. Полимерные материалы с лечебным действием // Алматы: Комплекс. – 2000. – 220 с.
5. Мизина, П.Г. Введение лекарственных веществ через кожу - достижения и перспективы (обзор) / П.Г. Мизина и др. // ВЕСТНИК ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2004. – С. 176 – 183.
6. Мизина П. Г. и др. Взаимосвязь структуры поверхности фитопленок и их адгезивных свойств // Фармация. – 2001. – №. 6. – С. 26-27.
7. Cilurzo, F. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development / F. Cilurzo, C.G. Gennari, P. Minghetti // Expert Opin Drug Deliv. – 2012. – №9(1). – pp. 33–45.
8. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. - Москва: ИКЦ «Академ-книга», 2006. – 400 с.
9. Шикова Ю.В. Биофармацевтическое обоснование составов и разработка технологии производства мягких лекарственных форм. Дисс. д-ра фарм. наук. - М. - 2005.- 368 с.

DEVELOPMENT TRANSDERMAL DOSAGE FORM AND A CHOICE EXPERIMENTAL MODEL OF THERMAL INJURY TO EVALUATE ITS EFFICIENCY

M.V. Osikov, G.P Grigoryeva, E.V. Simonian, O.T. Saedgalina, N.N. Nojkina

Medical University of South - Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk

Among the large variety of means of local thermal injury (TI) therapy the transdermal therapeutic systems, especially transdermal films (TF), cause the particular interest, TF provide a controlled delivery of drugs through the skin; absorb exudate by the creating moist wound environment that promotes early granulation; various pharmacologically active substances may be incorporated in their composition; they are characterized by the ability to interrupt quickly the action of the drug in the required time. To evaluate the effectiveness of the TF it is necessary to create a unified environment for tracking the dynamics of changes in the lesion using experimental model of TI.

Key words: transdermal dosage form, the adsorption activity, an experimental model of thermal injury

УДК 615.322

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО *CICHORIUM INTYBUS L.* В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

О.Л. Сайбель, канд. фарм. наук, зав. отделом стандартизации и сертификации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Т.Д. Даргаева, д-р фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Обобщены сведения по изучению химического состава и установлению фармакологической активности биологически активных веществ надземной и подземной части цикория обыкновенного (*Cichorium intybus L.*) в РФ и за рубежом. Обоснована перспективность дальнейшего изучения цикория с целью расширения номенклатуры отечественного лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: цикорий, биологически активные вещества, фармакологическая активность.

На протяжении многих лет лекарственные средства растительного происхождения наряду с синтетическими препаратами используются для профилактики и лечения различных заболеваний. И в настоящее время лекарственные растения остаются ценным источником биологически активных веществ, обладающих фармакологической активностью. Поиск и выявление новых видов лекарственного растительного сырья базируется, как правило, на опыте национальной народной медицине, а также официальной медицине других стран. Наряду с этим, неотъемлемым условием создания фитопрепаратов является наличие

достаточной сырьевой базы для дикорастущих растений и отработанных агротехнологических приемов для культивируемых видов.

В этой связи, заслуживает внимания растения рода Цикорий (*Cichorium*) относящийся к семейству Сложноцветные (*Asteraceae*). Данный род включает 10-12 видов, которые распространены в районе от Пиренейского полуострова и Северной Африки до западных провинций Китая, один вид (цикорий обыкновенный) распространен почти по всей Европе и в значительной части в Азии. На территории России встречаются 4 вида: цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus L.*), цикорий железистый (*Cichorium glandulosum Boiss.et Huet.*), цикорий салатный (*Cichorium endivia L.*), цикорий карликовый (*Cichorium pumilum Jacq.*) [16].

В дикорастущем виде цикорий произрастает как сорное растение около дорог, канав, на пустырях, по берегам рек, среди кустарников, на полях, по краям лесных опушек, близ населенных пунктов и в горах до среднего горного пояса

Введение в культуру цикория обусловлено, прежде всего, его использованием в пищевой промышленности.

Цикорий салатный (в диком состоянии не известен) культивируется как салатное растение в России и странах Средиземноморья [6].

Введение в культуру цикория обыкновенного было вызвано возможностью использования корней цикория в производстве заменителей кофе и чая. Родиной цикорного кофе является Франция, которая и в настоящее время остается одним из крупнейших мировых производителей и экспортеров цикория [9].

В России основным районом культивирования цикория обыкновенного стал Ростовской район Ярославской области, где уже более ста лет функционирует кофе-цикорный комбинат. Многолетний опыт эксплуатации плантаций цикория позволили отработать агротехнологические приемы по выращиванию, уборке и переработке цикория, а селекционерам – создать новые сорта цикория, характеризующийся высокими показателями урожайности и качества корнеплодов, имеющий форму корнеплода, пригодную для уборки с помощью выкапывающих устройств [2,3,5]. Цикорий, используемый для приготовления напитков, представляет собой высушенный экстракт обжаренных корней двухлетнего растения [7].

Кроме того, цикорий обыкновенный характеризуется высокой способностью к регенерации в культуре клеток *in vitro*, быстро накапливает вегетативную массу, что делает его при-

влекательным для биотехнологии [10]. Проведены эксперименты по трансформации семядоль цикория диким штаммом *Agrobacterium rhizogenes* A4 из культуры «бородатых» корней и получены трансгенные растения *Cichorium intybus* L. var. *foliosum* Hegi, которые несут ген интерферона- $\alpha 2b$ человека или гены *esxA::fbrB^{TMD}* антигенов ESAT6 и Ag85B *Mycobacterium tuberculosis*. Показана возможность прямого (без образования каллусной ткани) формирования побегов из трансгенных корней на питательной среде без регуляторов роста. Перенос и транскрипция генов в растениях подтверждены результатами ОТ-ПЦР и ПЦР-анализов [14].

Наряду с использованием в пищевом производстве, цикорий во многих странах мира рассматривается и как лекарственное растение.

Цикорий используется в монгольской, китайской и других традиционных национальных медицинских системах (табл.). Трава и корни цикория обыкновенного и цикория железистого включены в Китайскую фармакопею [35]. В гомеопатической практике используют цветки, траву и цветущее растение, в Германской гомеопатической фармакопеи описан отвар из корней цикория обыкновенного [1].

Таблица

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО В ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН

Страна	Использование	Часть растения	Форма применения	Источник литературы
Афганистан	Малярия	Корни	водный экстракт	[21]
Босния и Герцеговина	Диарея, укрепление простаты и других репродуктивных органов, рак легких, похмелье, очищение желчевыводящих путей	Надземная часть, цветки, корни	-	[29]
	Патологии печени, в качестве спазмолитического, гипохолестеринемического и антисептического средства	Надземная часть	отвар	[39]

Болгария	Желчегонное, гипогликемическое	Корни, надземная часть	отвар	[31]
Индия	Патология печени	Семена	-	[18]
	Диабет	Всё растение	-	[20]
	Увеличенная печень, желтуха, подагра, ревматизм	Корни	отвар	[20]
Иран	Желудочное, слабительное, желчегонное, слабительное, гипотензивное, жаропонижающее	Всё растение	-	[33]
Италия	Гипотензивное, антиатеросклеротическое, спазмолитическое средство	Листья, корни	отвар	[30,32]
	Желчегонное, гепатопротекторное при желтухе, мягкое слабительное, гипогликемическое	Листья	отвар	[31]
Иордания	Внутренние кровотечения, седативное	Всё растение	-	[18]
Марокко	Патология почек, диабет	Надземная и подземная части	отвар	[27]
Пакистан	Диабет	Корни	отвар	[40]
Польша	Нарушение пищеварения, для возбуждения аппетита	Корни	чай	[23]
Сербия	Диарея	Цветки	настой	[28]
	Диуретическое, желчегонное противовоспалительное, слабительное, гипогликемическое средство	Корни, надземная часть	отвар, чай	[19]
Южная Африка	При желтухе, в качестве тонизирующего средства	Листья, семена, корни	-	[24]
Турция	Рак, почечно-каменная болезнь,	Корни	отвар	[27]
	Заживление ран	Листья	мазь	[41]
	Геморрой, нарушения мочевыделительной системы	Надземная часть	чай	[38]

Химический состав. В начале XX века цикорий обыкновенный рассматривался как источник инулина, содержание которого в корнях достигает 49 %, а в культурных сортах — до 61 %. Молекула инулина цикория состоит из 20–40 остатков D-фруктофуранозы, связанных между собой линейно β -(1→2)-связями. На концах полимерной цепи находятся остатки

α -D-глюкопиранозы. Кроме инулина в цикории содержатся и другие, менее полимеризованные фруктозаны (инулиды), которые состоят из 10–12 остатков фруктозы и слабо растворяются в воде.

Кроме того, была изучена возможность получения фруктозы путем кислотного гидролиза инулина, однако выход составил порядка 50 % от теоретического.

Наряду с этим в корнях обнаружены сесквитерпеновые лактоны (лактучин, лактукопикрин, 8-дезоксиллактучин, органические кислоты (уксусная, яблочная, янтарная и лимонная, а также молочная и винная кислоты), фенолкарбоновые кислоты — изомеры хлорогеновой кислоты: неохлорогеновая и изохлорогеновая. Содержание хлорогеновой кислоты в свежих корнях составляет до 5,5 %, а в жареных — до 2,2 % [8].

В состав корней растения входят жирные кислоты (линолевая, пальмитиновая, линоленовая, стеариновая), стерины (α -амирин, тараксастерол, β -ситостерол), смолы, холин. Установлено, что корни цикория накапливают ряд микроэлементов — никель, цирконий, ванадий, в больших количествах — железо, хром, цинк, медь.

Характерным компонентом корней растения является гликозидная субстанция интибин (0,032–0,2%), а также оксикумарины (эскулетин, умбеллиферон, эскулин и цикориин) и ряд флавоноидов.

При поджаривании корней цикория получается цикориоль — летучее вещество с характерным запахом, в составе которого идентифицированы уксусная и валериановая кислоты, акролеин, фурфурол и фурфуровый спирт.

В млечном соке цикория кроме сесквитерпеновых лактонов содержатся также тритерпен тараксастерол, оксикоричные кислоты (цикориевая, или 2,3-дикофеилвинная кислота), следы эфирного масла, холин, каучук [8].

Надземная часть содержит оксикумарины: эскулетин и его 7-гликозид — цикориин (цикорин), эскулин, скополетин, умбеллиферон. Установлено, что относительное содержание эскулетина и цикорина преобладает над содержанием других оксикумаринов. Наибольшим содержанием эскулетина и его гликозидов характеризуются соцветие с листьями — до 0,96% от сухой массы [37].

Трава цикория дикого содержит флавоноиды: апигенин, лютеолин-7- β -D-гликопиранозид, кверцетин-3- β -L-рамнозид, кверцетин-3- β -D-галактозид, апигенин-7- β -D-галактозид.

L-арабинозид. В траве цикория салатного найдены кемпферол-3- β -D-гликозид, кемпферол-3- β -D-глюкуронид, и кемпферол-3- β -D-[6- β -малонил]гликозид].

В ней найдены также оксикоричные кислоты (цикориевая, кофейная, хлорогеновая, неохлорогеновая, 3-ферулоилхинная, 3- β -кумароилхинная), тритерпены, аскорбиновая кислота (10 мг %), каротин (1,3 мг %), витамины B1 (0,05 мг %), B2 (0,03 мг %), PP (0,24 мг %), микроэлементы — марганец (12 мг %), железо (0,7 мг %).

Окраска цветков цикория обусловлена содержанием антоцианов — производных дельфинидина, в частности 3,5-ди- β -D-малонил- β -D-гликозид) дельфинидина, 3- β -D-малонил- β -D-гликозид)-5- β -D-гликозид) дельфинидина, 3- β -D-малонил- β -D-гликозид)-5- β -D-гликозид) дельфинидина и 3,5-ди- β -D-гликозид) дельфинидина [34].

В листьях цикория также найден ациллированный гликозид цианидина, а в семенах — жирное масло, в плодах — протокатехиновый альдегид [1].

Фармакологические свойства. Доказанное противодиабетическое действие инулина цикория было положено в основу исследований по разработке рецептуры хлебобулочных изделий для больных диабетом [13].

Экспериментальные и клинические исследования доказывают бифидогенное, иммуногенное, антиканцерогенное, гепатопротективное действие инулина цикория [12,15].

Пероральное введение настоя листьев цикория в дозе 100 мг/кг и активный компонент цикория эскулетин в дозе 6 мг/кг на модели стрептозотоцин-индуцированного диабета у крыс показало выраженное улучшение толерантности клеток к глюкозе, повышению инсулина в крови, а также приводит к снижению в сыворотке крови содержания холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и повышению концентрации липопротеинов высокой плотности, оказывает антиоксидантное действие [25].

На модели экспериментального гепатита (индуцированного четыреххлористым углеродом) водный настой листьев цикория обыкновенного установлена гепатопротективное действие данного растительного сырья [18]. Выявлена нормализация морфофункциональных показателей печени: снижения содержания гликогена, количества клеток с некрозом, повышение числа гепатоцитов, обладающих выраженной белоксинтезирующей активностью [4].

В Техасском университете (США) результаты проведенного плацебо контролируемого двойного слепого исследования применения экстракта корня цикория у пациентов старше 50 лет, страдающих остеоартрозом (ОА), показали уменьшение степени выраженности боли, скованности и тяжести течения ОА на 20 %, что предопределяет дальнейшее изучение возможности использования цикория при данной патологии [36].

Определена антиоксидантная, антимикробная и фунгицидная активность метанольного экстракта семян и его фракций [22].

Экспериментально установлено, что сесквитерпеновые лактоны цикория лактуцин лактукопикрин оказывают антималярийное действие [21].

Профилактическое курсовое введение экстракта корня цикория крысам с перевязанным привратником по Н.Шай приводит к снижению «агрессивных» составляющих желудочного секрета (повышение pH желудочного сока, снижение концентрации и уменьшений дебит/час НН). В экспериментах на собаках выявлена сезонная зависимость модулирующего влияния фитопрепарата на секреторную функцию желудка собак и выраженное протекторное действие (стимуляция слизиобразования). Экстракт значительно снижает восприятие болевых раздражений, обладает выраженным противовоспалительным действием: угнетает развитие агарового отека, задерживает развитие грануляционно-фиброзной ткани, ускоряет эвакуацию гастродуоденального содержимого, как у здоровых, так и у мышей с нейрогенными

язвами. В экспериментах на собаках подтверждено стимулирующее влияние экстракта корня цикория на моторную функцию желудка [11,17].

Таким образом, все части растения цикорий обыкновенного содержат различные группы биологически активных веществ и проявляют гепатопротективную, гипогликемическую, противовоспалительную и др. активность, что делает данное растение перспективным объектом для дальнейшего детального изучения и разработки на его основе лекарственных средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Биологически активные вещества гомеопатического лекарственного сырья / А.В.Патудин, Н.С.Терешина, В.С.Мищенко, Л.И.Ильенко. – М.: Знак.- 2009. – С.122-123
2. Богатырева О.А. Биоресурсы цикория обыкновенного в условиях пойменных земель Кабардино-Балкарии и его хозяйственное использование: диссер. канд. биол. наук. – Владикавказ: ФГОУ ВПО «Горский государственный аграрный университет».- 2010. – 154 с.
3. Вильчик В.А. Цикорий: рекомендации по выращиванию, уборке, переработки и использованию / В.А.Вильчик. – Ярославль.: Верхне Волжск. кн. изд. – 1982. – 80 с.
4. Влияние экстракта корня цикория на морфофункциональное состояние печени у крыс с токсическим гепатитом / С.Г. Крылова, Л.А. Ефимова, З.К. Вымятина, Е.П. Зуева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – т.69. - № 6. – С.34-36.
5. Вьютнова О.М. Селекция корневого цикория на урожайность и качество: автореф. Дисс...канд с-х.наук. – Москва. – 2011. – 19 с.
6. Гинс М.С. Фракционный состав полифенолов в этиолированных и выращенных при дозвечивании растениях цикория салатного витлуф / М.С.Гинс, Ю.П. Шевченко, М.П. Колесников // Овощи России. – 2009. - № 1. – С. 31-32.

7. ГОСТ Р 55512-2013. Цикорий натуральный растворимый. Технические условия.
8. Зузук Б.М. Цикорий дикий (цикорий обыкновенный) *Cichorium intybus* L. (Аналитический обзор) / Б.М.Зузук, Р.В.Куцук // Провизор [Электронный ресурс]. – 2002. – №22. – Режим доступа: http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N22/art_27.php
9. Иванихина Л.Н. Организационно-экономические основы становления и развития рынка цикория: Диссер....канд. экон. наук. – Ярославль: Ярославская государственная сельскохозяйственная академия. – 1999.- 222 с.
10. Кваско Е.Ю. Растения цикория и эндивия как биофабрики для синтеза интерферона / Е.Ю.Кваско, Н.А.Матвеева, А.М.Шаховский // XII молод.научно-практ.конф. «Биотехнология в растениеводстве, животноводстве и ветеринарии». – М.-2012. – С. 37-39.
11. Крылова С.Г. Растения Сибири и Дальнего востока в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф.дисс....докт.биол.наук: Томск: РАМН СО Томский научный центр, ГУ Научно-исследовательский институт фармакологии.– 2005.- 353 с.
12. Лузина Е.В. Пищевая ценность цикория /Е.В. Лузина // Вопросы питания. – 2013. – № 2. – С.62-63. Перспективы применения цикория в производстве диабетических хлебобулочных изделий / Л.П.Пащенко, Ю.Н.Рябикина, Я.П.Коломникова, А.В.Кориенко // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 9. – С.20-25.
13. Регенерация трансгенных растений из «бородатых» корней цикория *Cichorium intybus* L. Var.*Foliosum* Hegl / Н.А.Матвеева, Е.М.Кищенко, А.М.Шаховский, Н.В.Кучук // Цитология и генетика. – 2011. – № 5. – С.11-16.
14. Резникова Л.Г. Разработка технологий хлебобулочных и мучных кондитерских изделий профилактического назначения с использованием продуктов переработки цикория корнеплодного: автореф. Дисс... канд техн.наук: М.: ГОУ ВПО Московском государственном университете технологий и управления.– 2009. – 27 с.
15. Флора СССР. Том XXIX / Под ред. Е.Г.Боброва и Н.Н.Цвелева. – М., Л.:Наука. – 1964. – С. 14-20.
16. Экстракт из корней цикория как средство симптоматической терапии язвенной болезни желудка. /Рейхарт Д.В., Крылова С.Г., Зуева Е.П. [и др.] // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – прилож.4. – С.92-94.
17. Ahmed B.Antihepatotoxic activity of seeds of *Cichorium intybus* L. / B. Ahmed, T. A. Al-Howiriny, A. B. Siddiqui // Journal of Ethnopharmacology. – 2003. –vol.87. №.2-3. P.237–240.
18. An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountain (Central Serbia) / S. Jarić, Z. Popović, M. Maćukanović-Jocić [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. – 2007. – vol. 111. - №. 1. – P. 160–175.
19. Anti-diabetic effects of *Cichorium intybus* L. in streptozotocin-induced diabetic rats P.N.Pushparaj, H.K.Low, J.Manikandan, B.K.H.Tan, C.H.Tan // Journal of Ethnopharmacology. – 2007. – vol. 111. - № 2. – P. 430–434.
20. Antimalarial activity of Lactucin and Lactucopicrin: sesquiterpene lactones isolated from *Cichorium intybus* L. / T. A. Bischoff, C. J. Kelley, Y. Karchesy, M. Laurantos, P. NguyenDinh, and A. G. Arefi// Journal of Ethnopharmacology. – 2004. –vol.95. –m № 2-3. – P. 455–457.
21. Antioxidant, Antimicrobial and Phytochemical Analysis of *Cichorium intybus* Seeds Extract and Various Organic Fractions / N. Mehmood, M.Zubair, K. Rizwan, N. Rasool, M. Shahidb, V. U. Ahmad // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2012. – Vol. 11. - № 4. – P.1145-1151.
22. Assessment report on *Cichorium intybus* L. radix. EMA/HMPC/113041/2010 / European Medicines Agency 2013.
23. B. E. van Wyk, Plants of South Africa / B. E. van Wyk B. van Oudtshoorn, N. Gericke // Medicinal Briza Publications, Pretoria, South Africa, 1997.
24. Biochemical Effects of *Cichorium intybus* and *Sonchus oleraceus* Infusions and Esculetin on Streptozotocin-Induced Diabetic Albino Rats / Ahmed, O. M., Hozayen, W. G., Bastawy, Hamed,

- M. // *Journal of American Science*. – 2011. – Vol.7(12). – P. 1124-1137.
25. Comparative evaluation of traditional prescriptions from *Cichorium intybus* L. for wound healing: stepwise isolation of an active component by in vivo bioassay and its mode of activity / I. S untar, E. K. Akkola, H. Kelesb, E. Yesiladac, S. D. Sarkerd, T. Baykala // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2012. – vol.143. - №1. – P.299–309.
 26. El-Hilaly J. Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plants in Taounate province (Northern Morocco) / J. El-Hilaly, M. Hmam-mouchi, B. Lyoussi // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2003. – vol. 86. - № 2-3. – P. 149–158.
 27. Ethnobotanical study on traditional use of medicinal plants in South-Western Serbia, Zlatibor district / K. Šavikin, G. Zdunićca, N. Menković [et al.] *Journal of Ethnopharmacology*. – 2013. – vol. 146. - № 3. – P.803–810.
 28. Ethnobotanical survey of traditionally used plants in human therapy of east, north and north-east Bosnia and Herzegovina / B. Šarić-Kundalić, C.Dobeš, V. Klatte-Asselmeyer, J. Saukel, // *Journal of Ethnopharmacology*.- 2011. – vol. 133. № 3. – P. 1051–1076.
 29. Guarrera P. M. Ethnobotanical and ethnomedicinal uses of plants in the district of Acquapendente (Latium, Central Italy) / P. M. Guarrera, G. Forti, and S.Marignoli, // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2005. – vol. 96. - № 3. – P. 429–444.
 30. Leporatti M. L. Preliminary comparative analysis of medicinal plants used in the traditional medicine of Bulgaria and Italy / M. L. Leporatti, S. Ivancheva // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2003. – vol. 87. - № 2-3. – P. 123–142.
 31. Loi M. C. Ethnobotanical comparison between the villages of Escolca and Lotzorai (Sardinia, Italy) / M. C. Loi, L.Maxia, and A.Maxia // *Journal of Herbs, Spices&Medicinal Plants*. – 2005. – vol. 11. - № 3. – P. 67– 84.
 32. Miraldi E. Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran) / E. Miraldi, S. Ferri, V. Mostaghimi // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2001. – vol. 75. - № 2-3. – P. 77–87.
 33. Norbak R. Anthocyanins from flowers of *Cichorium intybus* / R.Norbak, K. Nielsen, and T.Kondo // *Phytochemistry*. – 2002 vol. 60. – № 4. – P. 357–359.
 34. Pharmacopoeia of people's republic of China. – 2005. – P.125-126
 35. Phase 1, placebo-controlled, dose escalation trial of chicory root extract in patients with osteoarthritis of the hip or knee / N. J Olsen, V. K Branch 1, G.Jonnala, M. Seskar, M. Cooper [Электронный ресурс] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2010. – Vol. 11:156. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/11/156>
 36. Street R. A. *Cichorium intybus*: Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology / R.A. Street, J. Sidana, and G. Prinsloo // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/579319>
 37. Tetik F. Traditional uses of some medicinal plants in Malatya (Turkey) / F. Tetik, S. Civelek, and U. Cakilcioglu // *Journal of Ethnopharmacology*.- 2013. – vol. 146. - № 1. – P.331–346.
 38. The herbal market of Thessaloniki (N Greece) and its relation to the ethnobotanical tradition / E. Hanlidou, R. Karousou, V. Kleftoyanni, S. Kokkini // *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 91, no. 2-3, pp. 281–299, 2004
 39. Traditional herbal remedies used for the treatment of diabetes from district attock (Pakistan) / M. Ahmad, R. Qureshi, M. Arshad, M. A. Khan, and M. Zafar // *Pakistan Journal of Botany*. – 2009. - vol. 41. - № 6. – P. 2777–2782.
 40. Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia / E. Sezik, E. Yesilada, G. Honda, Y. Takaishi, Y. Takeda, and T. Tanaka // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2001. – vol. 75. - № 2-3. – P. 95–115.

PERSPECTIVES FOR THE USE OF THE CHICORY *CICHORIUM INTYBUS L.* AS A MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS (REVIEW)

O.L. Saybel, T.D. Dargaeva

Russia Research and Development Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, Russia

*Summarized information for the study of the chemical composition and the establishment of a pharmacological activity of biologically active substances of aerial part and roots of chicory (*Cichorium intybus L.*) in Russia and other countries. Perspectives for further study of chicory with the aim of expanding the range of domestic medicinal plants.*

Key words: *Cichorium intybus L.*, pharmacological activity, biologically active substances

УДК 615.015.32

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.С. Терёшина, д-р фарм. наук, зав. лабораторией фармакогнозии Научно-исследовательского института фармации ГБОУ ВПО Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва, teryoshinan@mail.ru

Представлен обзор исторических данных и современных исследований, посвященных вопросам приготовления гомеопатических разведений. Показаны особенности технологии, приведены описания методов приготовления гомеопатических разведений по Ганеману, по Корсакову и LM-разведения и шкал разведений. Рассмотрены вопросы фармакологической равнозначности разведений, приготовленных по разным методам. Приведены сведения, подтверждающие, что наибольший фармакологический эффект проявляют только определенные гомеопатические разведения. Рассмотрены факторы, которые необходимо учитывать при приготовлении гомеопатических разведений. В сообщении представлены сведения о применении машин для потенцирования.

Ключевые слова: гомеопатические разведения, Ганеман, Корсаков, LM-потенции, потенцирующие машины

Основной принцип технологии гомеопатических препаратов, заложенный еще С. Ганеманом в начале 19-го века, заключающийся в потенцировании активной субстанции, не утратил своей актуальности и настоящее время. Однако за 200 лет накопился большой опыт приготовления гомеопатических препаратов, появились новые способы приготовления гомеопатических разведений. Потенцирование представляет собой ступенчатое разбавление, сочетающееся с динамизацией. Под динамизацией подразумевается в данном случае или тщатель-

ное длительное перетирание субстанции с молочным сахаром или интенсивное встряхивание с разбавителем.

Процесс потенцирования по Ганеману подразумевает, что каждое последующее разведение осуществляется в отдельном сосуде. Ганеман создал свой метод подготовки разведений, в котором подробно описал последовательность действий. Она заключалась в следующем. Каждый раз при получении какого-либо заданного разведения, необходимо приготовить в последовательности необходимое количество колб. После маркировки колб названием лекарства и номером разведения помещают в колбы по 100 кап. спирта. Затем наливают каплю лекарства. Потом переносят каплю в следующую колбу. При этом особо оговаривается, что следует быть осторожным, чтобы капля предыдущего разведения была помещена в колбу, которая следует (по номеру) сразу после приготовленной.

Гомеопатический метод лечения с использованием специально приготовленных препаратов быстро нашел распространение, как в Германии, так и других странах, особенно в России. Одним из русских последователей и современников Ганемана был государственный советник, Семен Николаевич Корсаков [2]. Он изучал все, что было написано по вопросам гомеопатии, и в первую очередь труды Ганемана. В следствие он сам стал применять гомеопатический метод и на протяжении 30 лет оказывал помощь больным. Вклад Корсакова в развитие гомеопатии не только в России, но и в мире неограничен. Им найден способ «сохранять» гомео-

патические лекарства в виде сахарных крупинок. Этот вид гомеопатической лекарственной формы до сих пор используется гомеопатами во всем мире. Кроме того, он разработал метод подбора лекарства посредством нюхания. Этот метод был одобрен Ганеманом, как весьма полезный. Но самое большое значение имеет разработанный им новый способ приготовления лекарств, который в настоящее время во всем мире известен как «метод Корсакова» или «метод одного флакона». Приготовление большого количества разведений по методу Ганемана представляет собой не только достаточно трудоемкий процесс, но и требует большого количества емкостей для потенцирования. В связи с этим Корсаков предложил метод, который, по его мнению, упрощал процедуру Ганемана. Описание своего способа он отправил ученику Ганемана Стапфу (Stapf Ernst), который опубликовал этот способ [11].

Предложенный Корсаковым способ отличался от метода Ганемана использованием для потенцирования всего одной емкости. При этом сохранялся принцип ступенчатого разбавления и динамизации. По наблюдениям Корсакова на стенках сосуда после его опорожнения остается капля жидкости, достаточная для того, чтобы подготовить следующее разведение. Ганеман обычно занимал непримиримую позицию в отношении отклонений от разработанного им способа. Однако, метод, предложенный Корсаковым, он считал разумным и полезным [12]. Это объясняется, по-видимому, тем, что он не видел разницы между препаратами, полученными своим методом и предложенным Корсаковым.

Уверенность в эквивалентности разведений по двум методам продержалось в течение века, и привела к соединению их в одной серии разведений. Сочетание двух методов последовательно на курс из той же серии разведений было внесено Jahr и Castellan в свои фармакопеи в 1841 и 1853 гг. [12,13]. И до настоящего времени рядом фирм при получении высоких разведений по Ганеману, проме-

жуточные разведения готовятся по способу Корсакова. Например, фирмы «Лаборатория Буарон» (Франция), «Лаборатория Гелиос» (Англия) получение гомеопатических препаратов осуществляет двумя способами: до С30 по методу Ганемана, более высокие разведения готовятся по методу Корсакова, а фирма «Ремедия» (Германия) осуществляет динамизацию вручную до С200 разведения, а далее по методу Корсакова.

Метод «одного флакона» в дальнейшем породил другие способы, искажившие его. Это разведения по Йенихену, Свона–Финке–Алле–Кента, Скиннера, которые подробно описаны К. Хохштеттером и Д. Уинстоном. Эти разведения представляют собой смешение методов Ганемана (до С30), Корсакова (от 30-го до 1000-го) и далее до 1000000-го разведения – непрерывную флюксию [14,15]. Как показали дальнейшие исследования разведения по Ганеману и Корсакову не идентичны. Робийяр, используя разбавления радиоактивного изотопа показал, что исходное вещество в гомеопатических разведениях по Ганеману обнаруживается только по С9 разведение, а Фогели в аналогичной работе установил, что в разведениях по Корсакову вещество обнаруживается до 2000-го разведения [3].

Таким образом, разведения, приготовленные двумя способами совершенно разные. В.Н.Сорокин, рассмотрев механизмы образования гомеопатических разведений по Ганеману и Корсакову, сделал вывод, что в гомеопатических средствах общим началом во всех методах являются информационные протоны, водные комплексы, далее информационное поле на основе водных комплексов, а также электроосмос органолеи или молекул активного вещества и примесей на стеклянной стенке сосудов. На основании теоретических и экспериментальных исследований был сделан вывод, что основное различие технологий приготовления разведений по Корсакову и Ганеману заключается в кинетике соприкосновения растворов со стенкой сосуда [9].

Разведения по Корсакову являются более «концентрированными». Данное различие в «концентрации» и динамизации проявляется в их медицинских предписаниях [1]. Ниттин С.А. отмечает, что сопоставимые разведения «по Корсакову» и «по Ганеману» обладают разным механизмом действия, в связи с этим эффект от их применения существенно различается [5].

Обычно разведения по Ганеману используются как при получении комплексных, так и монопрепаратов, а разведения по Корсакову только для получения монопрепаратов. Например, гомеопатический препарат «Оциллококцинум» (производства компании «Лаборатория Буарон», Франция) содержит 200-е разведение по Корсакову активной субстанции - экстракта печени и сердца барбарийской утки. Центр гомеопатии (Санкт-Петербург) выпускает монопрепараты по шкале Ганемана, Корсакова и LM-потенций [7]. Однако следует иметь в виду, что многие фирмы при приготовлении гомеопатических препаратов с разведениями по Ганеману используют промежуточные разведения по Корсакову.

LM-потенции введены Ганеманом во врачебную практику около 1840 года. Введение новой 1/50 000 степени разведения порождает новую систему потенций, обладающую уникальными лечебными свойствами. Потенция 3C является прародительницей всех гомеопатических потенций. Это коренная потенция сотенной шкалы, поскольку при миллионной степени разведения в этой потенции, достигается область, когда гомеопатические средства становятся нетоксичными. В связи с этим и получение LM разведений начинается с тритурации C3. Метод получения LM-потенций используется в России в гомеопатической практике, описание метода приведено в Гомеопатической фармакопее Германии, а Европейская фармакопея приводит только упоминание о данном виде разведений.

В мировой практике используются все описанные выше методы и шкалы разведений.

МЕТОДЫ И ШКАЛЫ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ РАЗВЕДЕНИЙ

Метод и обозначение разведения	Степень разведения на каждую ступень потенцирования
<i>Метод Ганемана: D (или X) C (или CH)</i>	1 : 10 (десятичное) 1 : 100 (сотенное)
<i>Метод Корсакова: СК (или К)</i>	1 : 100 (по методу Корсакова)
<i>LM-шкала: LM (или Q)</i>	1 : 50 000

В настоящее время крупные фирмы, производящие гомеопатические препараты с целью облегчения труда и получения более стандартизированной продукции используют электронную аппаратуру. Это так называемые «динамизаторы» или потенцирующие машины, которые могут осуществлять приготовление разведений по Ганеману, по Корсакову и методом непрерывной флюксии [4,6,9,14,5]. Динамизаторы для разведений по Корсакову позволяют регулярно опорожнять флакон для приготовления разведений не его перевертыванием, а всасыванием разведения, что намного точнее. Динамизация, выполняемая механически, становится идентичной во всех приготовлениях. При условии, что изготовление начинается от исходного вещества и используется совершенная аппаратура, метод Корсакова позволяет получить регулярные и надежные высокие сотенные разведения, поскольку они являются абсолютно репродуктивными для одного и того же аппарата.

В мировой практике сложились определенные правила получения гомеопатических препаратов, изложенные в фармакопеях. Однако каждая национальная школа имеет свои особенности, отраженные в гомеопатических

фармакопях, в частности Германии, Франции (отдельный том в основной фармакопее), США, Индии (ГФИ), Великобритании [17-21]. Основные отличия в подходах к стандартизации субстанций, и в частности, матричных настоек, приведенные в общих фармакопейных статьях, заключены в способах получения настоек гомеопатических и, соответственно с этим, способах получения потенций. Наиболее распространенным методом получения разведений, описанным во всех гомеопатических фармакопях является метод Ганемана. Метод Корсакова приведен в гомеопатических фармакопях США и Великобритании. Корсаковские разведения широко используются во Франции и Бельгии. В России ряд фирм также выпускает монопрепараты по методу Корсакова.

Способы получения гомеопатических разведений «по Ганеману» и «по Корсакову» получили дальнейшее развитие, но несколько отличаются от способов, изначально разработанных авторами. Уточненные методы получения разведений вошли в проекты Общих фармакопейных статей для включения в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII изд. Методы приготовления гомеопатических разведений настоек (по Ганеману) приведены в ОФС «Настойки гомеопатические матричные» (которая включает спиртовые настойки, водные ферментированные настойки и настойки на глицерине из сырья животного происхождения), поскольку методы получения гомеопатических разведений непосредственно связаны с методами получения матричных настоек. В ОФС на настойки матричные гомеопатические после изложения основного метода получения настоек приведено краткое описание способов получения разведений (десятичных и сотенных по Ганеману). Таким образом, при указании в частной нормативной документации способа получения матричной настойки однозначно определяется и способ получения жидких разведений из нее. Приведенный для настойки метод определяет способ получения начальных разведений по методам Корсакова и LM-методу.

Современная методика приготовления разведений по Корсакову, учитывает качество исходной субстанции. В методе уточнен способ получения первого сотенного разведения. В зависимости от используемой исходной субстанции может применяться как иной растворитель (кроме спирта этилового 62 %), так и количество взятой субстанции. Например, для получения 1-го сотенного разведения настойки *Crataegus* используют 2 части матричной настойки и 98 частей спирта этилового 43 %; а для получения 1-го сотенного разведения из субстанции *Naja naja* (высушенный яд змеи) 0,3 части субстанции растворяют в 0,7 частях воды, к смеси прибавляют 99 частей глицерина.

Растворы и жидкие разведения гомеопатические (потенции) используются для изготовления гомеопатических лекарственных средств или в качестве лекарственных средств, для внутреннего и наружного применения.

Чтобы гомеопатическое лекарство было эффективным, его приготовление должно включать как разведение, так и динамизацию, поэтому все методы включают стадию встряхивания или растирания, при которой и осуществляется процесс потенцирования. Так способ приготовления определяет эффективность лекарств. Иллюстрацией к этому может служить исследование биологической активности, проведенное нами на культуре клеток *Hela* с гомеопатическими разведениями настойки безвременника. Было установлено плавное снижение активности при обычном разведении и скачкообразное при разведении по правилам гомеопатии, т.е. ступенчатом разведении, сопровождающемся встряхиванием [10].

Отличительной особенностью гомеопатических препаратов является то, что используются лекарственные вещества в четко определенных разведениях, приготавливаемых дискретно, через определенный интервал. В научных публикациях отмечается, что наибольший фармакологический эффект проявляют определенные гомеопатические разведения, например 3-е, 6-е, 12-е десятичные или сотен-

ные. При изучении закономерностей действия малых доз биологически активных веществ рядом исследователей было обнаружено наличие так называемых бимодальных зависимостей. Они проявляются в том, что эффект влияния веществ обнаруживается при их малых концентрациях, при средних концентрациях такого влияния нет, при больших концентрациях – появляется снова. Для биологически активных веществ характерно наличие не только бимодальных, но полимодальных зависимостей, что можно отнести ко всему диапазону концентраций, включая малые дозы, используемые в гомеопатии. Интерпретируя данные зависимости к гомеопатическим потенциям, можно заключить, что при переходе от одной потенции к другой наблюдается сначала увеличение эффекта, т.е. стимуляция клеточного ответа, затем угнетение, затем – опять стимуляция и т.д. При этом возможны два варианта: с наличием так называемой «мертвой зоны» - диапазона потенций веществ между двумя максимумами, для которого не наблюдается никакого биологического ответа, и без «мертвой зоны» – с диапазоном потенций между максимумами, в которой проявляется эффект, но значительно меньший, чем в максимуме. Существование полимодальных зависимостей объясняет, что промежуточные разведения (например, между D3 и D4) не будут проявлять максимум фармакологической активности. В своей работе Подколзин А.А. и Гуревич К.Г. рассмотрели механизмы формирования би- и полимодальных зависимостей доза-эффект [8]. Таким образом, показатель номера потенции является не только, и не столько показателем содержания активного компонента в составе гомеопатического препарата, а в основном – показателем достижения или накопления определенной степени информации. Это тем более показательно в случае использования высоких разведений (например, часто используемое 200-е сотенное), когда теоретически понятно, что в единице дозы гомеопатического препарата уже не содержится ни одной молекулы активного вещества (т.е.

в соответствии с законом Авогадро концентрация ниже $6,02554 \cdot 10^{-23}$). Примером может служить препарат «Агри», состава: компонент №1 - *Aconitum napellus C200*, *Arsenicum iodatum C200*, *Rhus toxicodendron C200*; компонент №2 - *Hepar sulfur C200*, *Phytolacca C200*, *Bryonia C200*.

При приготовлении жидких гомеопатических разведений следует учитывать два фактора: химический, при котором происходит разбавление биологически активных веществ (БАВ) с использованием воды и (или) различных концентраций спирта этилового, и микробиологический, т.е. исключение микробиологического загрязнения во время приготовления разведений, фасовки и хранения.

Гомеопатические матричные настойки содержат комплексы разнообразных компонентов, имеющих различную растворимость. Например, эфирные масла, стеарины, хлорофилл, жиры, воск, частью входящие в состав настоек имеют ограниченную растворимость в воде и спирте низкой концентрации. При разбавлении спиртосодержащих настоек водой концентрация спирта понижается, что может вызвать выпадение некоторых БАВ из раствора. В зависимости от соотношения спирта и воды при разбавлении процесс выделения водонерастворимых БАВ происходит различно, что может привести к образованию систем с различной степенью дисперсности.

При постепенном прибавлении к первоначальному спиртовому раствору воды происходит медленное понижение концентрации спирта, при этом раствор водонерастворимого вещества сначала доводится до насыщения, а затем превращается в пересыщенный раствор и начинается медленное выделение водонерастворимых компонентов. В этом случае происходит процесс, аналогичный относительно упорядоченной кристаллизации. Ранее выделившиеся частицы играют роль кристаллизационных центров, на поверхности которых оседают новые порции выделяющегося вещества. В результате образуется сравнительно быстроотслаивающаяся суспензия.

В случае же прибавлении первоначально-го спиртового раствора к значительному количеству воды происходит быстрое разбавление и быстрое выделение нерастворимых веществ. Однако, при приготовлении гомеопатических разведений с использованием спирта меньшей концентрации происходит не только уменьшение растворимости водонерастворимых соединений, но и уменьшается их концентрация. Таким образом, устраняются условия для образования пересыщенных растворов, и уменьшается возможность для появления дисперсности систем. Эти условия соблюдаются лишь при постепенном снижении концентрации спирта при приготовлении последующих разведений. Аналогичная ситуация может происходить при потенцировании водных настоек, если первое разведение готовится на спирте высокой концентрации.

Интересные данные приводит д-р Жан Буарон по условиям приготовления гомеопатических разведений. Он отмечает, что разведения должны готовиться в камере с ламинарным потоком, в контролируемой среде, где устранены все факторы загрязнения. При изготовлении на открытом воздухе встряхивание приводит к образованию смеси воздуха с растворителем, который может растворять химические или органические вещества, взвешенные в окружающем воздухе. Полученные таким образом разведения уже не являются разведениями исходного вещества, которые мы хотим изготовить, но представляют собой настоящие комплексы веществ, находящихся в воздухе, таких, как сера, свинец и т.д. Кроме того, следует учитывать возможность микробной контаминации разведений при потенцировании на открытом воздухе. Разведения, приготовленные в вышеуказанных условиях, соответствуют только разведению исходного вещества без добавлений посторонних примесей [3].

Исходя из вышесказанного, при приготовлении гомеопатических разведений необходимо:

- для спиртосодержащих гомеопатических матричных настоек и спиртосо-

держащих растворов постепенное снижение концентрации спирта этилового, исходя из состава биологически активных веществ настоек гомеопатических или минеральных субстанций, с учетом концентрации спирта в матричной настойке или исходном растворе субстанции;

- для водных настоек и растворов постепенное повышение концентрации спирта этилового;
- проведение технологического процесса потенцирования в условиях ламинарного потока в асептических условиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Васильева И.С., Пасешниченко В.А. Стероидные гликозиды растений и культуры клеток диоскореи, их метаболизм и биологическая активность // Успехи биологической химии. – 2000.- Т. 40. - С. 153-203.
2. Воин, ученый, гражданин. К 225-летию со дня рождения С.Н. Корсакова. – М.: Техполиграфцентр, 2012. – 132 с.
3. Д-р Жан Буарон. Несколько уточнений к разным типам гомеопатических разведений // Украинский гомеопатический журнал. – 1992.- № 2. - С. 47-51.
4. Лобанок А. Г., Бабицкая В. Г., Богдановская Ж. Н. Микробный синтез на основе целлюлозы: Белок и другие ценные продукты.— Мн.: Наука и техника, 1988.—261 с.
5. Никитин С.А. Гомеопатическое лечение хронических заболеваний. М.: Техарт-плаз, 2003. – 80 с. Режим доступа: <http://www.intergom.ru/books/?mode=showtext&book=1&topic=14>.
6. Пат. 2189216 Российская Федерация. Устройство для непрерывной динамизации гомеопатических лекарственных средств Сорокин В.Н.; Черников Ф.Р.; Чугунов В.Н.; Мифтахутдинов С.Г.; Патентообладатель: Открытое акционерное общество "Холдинг "ЭДАС"; опубл. 20.09.2002.

7. Патудин А.В., Мищенко В.С., Ильенко Л.И., Космодемьянский Л.В. Гомеопатические лекарственные средства, разрешенные в Российской Федерации для применения в здравоохранении и ветеринарии. 6-е изд., исправленное и дополненное. – М: Знак. – 2011. – 350 с.
8. Подколзин А.А., Гуревич К.Г. Действие биологически активных веществ в малых дозах. – М.: изд. КМК., 2002. – 170 с.
9. Сорокин В.Н. Российская гомеопатическая фармакопея – результат научных исследований спиртовых растворов в технологии лекарственных средств. – Режим доступа: <http://www.npl-rez.ru/litra/gomeo.html>.
10. Терёшина Н.С. Принципы стандартизации гомеопатических субстанций из близких видов растительного сырья // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. -2014, № 4 – С. 21-27.
11. Korsakoff-Potenzen // Stapf's Archiv, 1931. - Bd. 10, 2, 104 – 111. – Режим доступа: <http://www.homoeopathiker.de/homoeopathik/korsakoff.htm>.
12. DIX Questions sur la Méthode de Korsakoff. Propagateur de l'Homéopathie. – 1936. -146 p.
13. Jahr G.H.G. Nouvelle Pharmacopée. – 1841.- P.286.
14. Jarricot J. Etat actuel de la question des korsakoviennes // Actes de la société Rhodanienne d'Homéopathie. – 1955. – P. 15.
15. Julian Winston A brief history of potentizing machines // British Homeopathic Journal/ - April 1989. Vol. 78. – P. 59-68.
16. Jarricot J. Etat actuel de la question des korsakoviennes // Actes de la société Rhodanienne d'Homéopathie. – 1955. – P. 15.
17. British Homoeopathic pharmacopoeia (B. Hom. P.).-Vol. 1. – London, 1993. – 150 p.
18. European Pharmacopoeia, 5th Edition. European Department for the Quality of Medicines, 2005.- 3906 p.
19. Homöopathisches Arzneibuch, 1. Ausgabe. Amtliche Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, und Govi-Verlag GmbH, Frankfurt, 1978.- Vol. 31.- 281 p.
20. Pharmacopée Francaise X edition, 6 Supplement: Monographies de souches pour preparations homoeopathiques. - Paris.-1989.- P. 286.
21. The Homœopathic Pharmacopœia of the United States. – Revision Service. – T. 1: December 1988 – December 1990; T. 2: December 1989 – June 1990.

HOMEOPATHIC DILUTIONS: HISTORY AND MODERN STUDIES

N.S. Teryoshina

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

The article presents a review of historical data and current research on the issues of preparation of homeopathic dilutions. The features of the technology, descriptions of methods of preparation of homeopathic dilutions by Hahnemann, Korsakov and LM- dilutions and scale dilutions. Issues examined pharmacological equivalence dilutions, prepared according to different methods. Provides information confirming that the highest pharmacological effect show only certain homeopathic dilutions. The factors that must be considered in the preparation of homeopathic dilutions. The report presents information on the use of machines for potentiation.

Key words: homeopathic dilutions, Hahnemann, Korsakov, LM potency, potentiating machine

УДК 615.332.+665.3 +615.01

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ЛЕТУЧИХ ВЕЩЕСТВ НАСТОЙКИ *PAEONIA OFFICINALIS* ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МАТРИЧНОЙ

Я.Ф. Копытько, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории аналитической химии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Т.А. Сокольская, д-р фарм. наук, профессор, первый заместитель директора, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Т.Д. Даргаева, д-р фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Проведено исследование состава летучих веществ, содержащихся в настойке гомеопатической матричной *Paеonia officinalis*, полученной из свежего и высушенного сырья (корневища с корнями). В настойках *Paеonia officinalis* найдено 76 компонентов, из них идентифицировано 52. В извлечениях обнаружены жирные кислоты, содержащиеся в настойках преимущественно в виде этиловых эфиров.

Ключевые слова: *Paеonia officinalis* L., гомеопатическая настойка, состав.

Пион лекарственный (*Paеonia officinalis* L., сем. Пионовые – *Paеoniaceae*) применяется в медицине более 2000 лет, как антиспазматическое, седативное, диуретическое, тонизирующее, антиконвульсивное, гипотензивное и противоязвенное средство. В качестве лекарственного растительного сырья используют корни [1, 2]. Является средством китайской, индийской медицины, систем аюрведы и унани.

В гомеопатическую практику *Paеonia officinalis* ввели *Helbig, Geyer Hegel* в 1827 г. В гомеопатии применяют при диатезе у детей, геморрое, анальных трещинах и экземах, цистите

и др. [3]. Настойка гомеопатическая матричная (НГМ) *Paеonia officinalis* описана в гомеопатических фармакопеях Германии, Франции [4,5].

Пион лекарственный содержит проантоцианидины, флавоноиды, дубильные вещества, полисахариды, гликозиды, эфирное масло, C14-33n алканы, бутироспермол, циклоартенол, лупеол, холестерин, кампестерол, ситостерин, омыляемые липиды, в состав которых входит октановая, декановая, лауриновая, миристиновая, миристолеиновая, пальмитиновая, пальмитолеиновая, стеариновая, олеиновая и линолевая кислоты, аспарагин, пеонифлорин, пеонин, пеонол, протоанемонин, тритерпеноиды и др. [1,6].

С помощью цветных реакций подтверждено содержание в настойке гомеопатической матричной (НГМ) *Paеonia officinalis* дубильных веществ, гликозидов, сапонинов, углеводов. В НГМ определено содержание кислоты бензойной и ее производных в пересчете на кислоту бензойную (0,05 - 0,08 %) и фенольных веществ в пересчете на кислоту галловую (0,15 - 0,30 %) методом спектрофотометрии [7].

Исследован состав летучих веществ НГМ *Paеonia officinalis* методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим

детектированием (ГЖХ-МС) на хромато-масс-спектрометре Varian 450GC-220MS с масс-анализатором типа «ионная ловушка».

НГМ *Paeonia officinalis* изготавливали из свежих корневищ с корнями, заготовленных в Московской области, мацерацией с 90 % (по объему) спиртом по методу 3 ОФС Настойки матричные гомеопатические (ОФС 42-0027-05). В сравнительном аспекте наряду с НГМ из свежего ЛРС изучена таковая, полученная из высушенного сырья мацерацией по методу 4 с 70 % (по объему) этиловым спиртом.

Летучие вещества (терпеноиды и др.) извлекают из НГМ н-гексаном, затем отгоняют растворитель при температуре не выше 50°C, остаток растворяют в 2 мл этилацетата. Хроматографическое разделение компонентов пробы проводили на кварцевой капиллярной колонке CP-SIL 24 CB Low Bleed/MS (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм). Газ носитель - гелий с постоянной скоростью потока 1,0 мл/мин. В инжектор хроматографа при температуре 280°C и без деления потока вводили по 0,2 мкл пробы. Температурная программа колонки: 40°C – 1 мин, нагрев до 150°C со скоростью 10°C/мин, нагрев до 290°C – 4°C/мин, изотерма при 290°C до 60 мин. Идентификацию разделенных компонентов проводили с использованием библиотеки масс-спектров NIST Version 2f и ал-

горитмов сравнения программного обеспечения Saturn (Varian). Количественную оценку осуществляли методом нормализации по площади пиков (полный ионный ток) идентифицированных соединений с использованием автоматической системы обработки (табл.).

В НГМ *Paeonia officinalis* найдено 76 компонентов, из них идентифицировано 52. Основным компонентом пробы является бензойная кислота (более 30% в НГМ из свежего сырья и 18,8 в НГМ из сухого). Обнаружены соединения терпенового и сесквитерпенового ряда (миртиналь, норинон, эвгенол, β- и γ-кадинен, b-оксид пинена пиперонилметилкетон), а также 2-гидрокси-бензальдегид, гидроксиметилфурфурол, салициловый спирт, ванилин, этилванилат, фурфурол и др.

В извлечениях обнаружены жирные кислоты, содержащиеся в НГМ преимущественно в виде этиловых эфиров - C12:0, C15:0, C16:0, C17:0, C18:0, C18:1, C18:2, C18:3, C20:0, C20:2, C21:0, C22:0, C23:0, C24:0.

Состав извлечений из НГМ, полученный из свежего и высушенного сырья, различается. Почти все компоненты, в т.ч. терпеноиды, бензойная кислота, производные фенола, жирные кислоты в значительно большем количестве содержится в НГМ из свежего сырья.

Таблица

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕТУЧИХ КОМПОНЕНТОВ В НГМ PAEONIA OFFICINALIS

№	Время удерживания	Вещество	Площадь пика	Содержание в настойке из свежего сырья I	Площадь пика	Содержание в настойке из высушенного сырья II	Содержание в настойке II относительно настойки I (100%), %
1	4.958	Фурфурол	69877	0,03	84055	0,09	120,29
2	6.826	1-фенил-2-гидрокси-этанон	247783	0,12	54012	0,06	21,80
3	7.171	Фенол	1946969	0,94	410973	0,45	21,11
4	8.033	2-гидрокси-бензальдегид	14402984	6,96	5165826	5,62	35,87

5	8.827	Не идентифицировано	213606	0,10	31178	0,03	14,60
6	9.225	Норинон ((1R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-он	1204641	0,58	324021	0,35	26,90
7	9.384	β-оксид пинена (Спиро[Бицикло[3.1.1]гептан-2,2'-оксиран)	786292	0,38	371891	0,41	47,30
8	9.527	Бензойной кислоты этиловый эфир	5134391	2,48	527692	0,57	10,28
9	9.823	Миртеналь	1920466	0,93	748515	0,82	38,98
10	9.989	Метилсалицилат	1146563	0,55	404977	0,44	35,32
11	10.332	Не идентифицировано	218361	0,11	49689	0,05	22,76
12	10.861	Бензойная кислота	65820880	31,79	17336482	18,87	26,34
13	11.207	Не идентифицировано	173767	0,08	0	0,00	0,00
14	11.964	Гидроксиметилфурфурол (5-гидроксиметил-2-фуранкарбоксыальдегид)	625623	0,30	655472	0,71	104,77
15	12.194	Салициловый спирт	532629	0,26	85848	0,09	16,12
16	12.261	Эвгенол	264390	0,13	29809	0,03	11,27
17	12.977	g-кадинен	136479	0,07	0	0,00	Только в свежем
18	13.072	β-кадинен	80005	0,04	0	0,00	Только в свежем
19	13.184	4-(1-гидроксиэтил)бензальдегид	147269	0,07	72790	0,08	49,43
20	13.712	Лауриновой кислоты этиловый эфир C12:0	35183	0,02	29420	0,03	83,62
21	13.931	Изоэвгенол	393475	0,19	207555	0,23	52,75
22	14.221	Метил-2-гидрокси-3-этокси-бензиловый эфир	1267206	0,61	854909	0,93	67,46
23	14.371	Ванилин	313180	0,15	115097	0,13	36,75
24	14.570	Не идентифицировано	251025	0,12	13806	0,02	5,50
25	15.105	Не идентифицировано	1013669	0,49	559259	0,61	55,17
26	15.251	Ванилиновый (ванилевый) спирт (4-гидрокси-3-метоксибензиловый спирт)	868340	0,42	693813	0,76	79,90
27	15.620	Не идентифицировано	381684	0,18	172385	0,19	45,16
28	15.960	Не идентифицировано	335648	0,16	0	0,00	Только в свежем
29	16.167	Не идентифицировано	42956	0,02	0	0,00	Только в свежем
30	16.284	Ванилина этиловый эфир (4-(этоксиметил)-2-метокси-фенол)	193203	0,09	83983	0,09	43,47
31	16.450	1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-пропанон (пиперонилметилкетон)	359007	0,17	135490	0,15	37,74

32	16.947	Не идентифицировано	253044	0,12	171936	0,19	67,95
33	16.997	Этилванилат	1341947	0,65	525419	0,57	39,15
34	17.584	Не идентифицировано	182928	0,09	27612	0,03	15,09
35	17.827	Не идентифицировано	1561662	0,75	1014188	1,10	64,94
36	18.788	Пентадекановой кислоты этиловый эфир C15:0	1566331	0,76	732727	0,80	46,78
37	18.905	Не идентифицировано	553966	0,27	130611	0,14	23,58
38	20.215	Не идентифицировано	10438515	5,04	8255996	8,99	79,09
39	20.793	Гексадекановой кислоты этиловый эфир C16:0	13014205	6,29	8407623	9,15	64,60
40	21.364	Пальмитиновая кислота C16:0	4013767	1,94	2546497	2,77	63,44
41	21.831	5-(2-фуранметил)-2-фуранкарбоксихальдегид	179076	0,09	181465	0,20	101,33
42	22.700	Маргариновой кислоты этиловый эфир C17:0	1212988	0,59	1156759	1,26	95,36
43	23.117	Не идентифицировано	513354	0,25	150518	0,16	29,32
44	24.639	Олеиновой кислоты этиловый эфир C18:1	1277742	0,62	868003	0,95	67,93
45	24.748	Стеариновой кислоты этиловый эфир C18:0	1305021	0,63	1001341	1,09	76,73
46	25.077	Линолевой кислоты этиловый эфир C 18:2	38371272	18,53	13345257	14,52	34,78
47	25.575	γ-линоленовой кислоты этиловый эфир C18:3	12309456	5,95	3282778	3,57	26,67
48	25.692	Линолевая кислота C18:2	3837102	1,85	2298210	2,50	59,89
49	27.997	3-(4-метоксифенил)-2-пропеновая кислота	35402	0,02	0	0,00	0,00
50	28.492	Арахидиновой кислоты этиловый эфир C20:0	331553	0,16	811714	0,88	244,82
51	28.827	8,11-эйкозодиеновой кислоты этиловый эфир C20:2	340411	0,16	302208	0,33	88,78
52	30.352	Генэйкозановой кислоты этиловый эфир (C21:0)	0	0,00	344657	0,38	Только в сухом
53	31.102	3-метоксикоричная кислота	55829	0,03	0	0,00	Только в свежем
54	31.708	9-(Z)-октадеценамид	0	0,00	1329303	1,45	Только в сухом
55	31.914	4-ацетил-бензойной кислоты фенилметилэтиловый эфир	5342271	2,58	1120815	1,22	20,98
56	32.150	Бегеновой кислоты этиловый эфир (C22:0)	78084	0,04	611919	0,67	783,67
57	32.970	Не идентифицировано	76764	0,04	0	0,00	Только в свежем

58	33.896	Трикозановой кислоты C23:0 этиловый эфир	0	0,00	236054	0,26	Только в сухом
59	34.138	Не идентифицировано	502735	0,24	844460	0,92	167,97
60	35.600	Лигноцериновой кислоты C24:0 этиловый эфир	0	0,00	175236	0,19	Только в сухом
61	36.446	Не идентифицировано	317507	0,15	1512670	1,65	476,42
62	36.538	Сквален	960796	0,46	1195886	1,30	124,47
63	38.272	Не идентифицировано	0	0,00	586260	0,64	Только в сухом
64	38.648	2.3-дигидро-5-бензофуранкарбоксияльдегид	2718625	1,31	208742	0,23	7,68
65	38.846	Эрукамид ((Z)-13-докозенамид)	0	0,00	1506386	1,64	Только в сухом
66	39.337	b-ситостерол ацетат	0	0,00	234729	0,26	Только в сухом
67	39.504	Не идентифицировано	2377865	1,15	663331	0,72	27,90
68	40.619	Не идентифицировано	99991	0,05	46947	0,05	46,95
69	40.873	Не идентифицировано	168732	0,08	18519	0,02	10,98
70	41.361	Ситостерол ацетат	0	0,00	216044	0,24	Только в сухом
71	41.871	Не идентифицировано	234932	0,11	139897	0,15	59,55
72	42.042	b-ситостерол ацетат	129133	0,06	696859	0,76	539,64
73	43.579	Витамин E	328261	0,16	1418447	1,54	432,11
74	46.742	g-ситостерол	0	0,00	3812221	4,15	Только в сухом
75	49.758	Не идентифицировано	219704	0,11	327959	0,36	149,27
76	55.071	Не идентифицировано	293180	0,14	205382	0,22	70,05
				100		100	

Так, этилового эфира бензойной кислоты, норинаона, салицилового спирта содержится почти в десять раз больше, концентрация фенола, 1-фенил-2-гидрокси-этанона, бензойной кислоты выше более, чем в три раза.

В НГМ из высушенного ЛРС отсутствуют β- и γ-кадинен, 3-метоксикоричная кислота, но больше содержится этилового эфира арахидиновой кислоты, фурфурола, гидроксиметилфурфурола, сквалена, более чем в пять раз больше b-ситостерол ацетата, в четыре раза больше витамина E, в семь раз выше содержание этилового эфира бегеновой кислоты. g-Ситостерол, ситостерол ацетат, эрукамид, этиловые эфиры лигноцериновой и генэйкозановой кислоты, 3-метоксикоричная кис-

лота и 9-(Z)-октадеценамид найдены только в извлечении из НГМ, полученной из высушенного сырья.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что в процессе сушки ЛРС происходят потери большинства летучих компонентов и практически полные потери легкокипящих минорных компонентов эфирного масла, а также процессы, связанные с окислением и другими химическими процессами, ведущие к изменению химического состава.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ahmad F, Tabassum N, Rasool S. Medicinal uses and phytoconstituents of *Paeonia officinalis*.

- nalis. *IRJP* 2012; 3(4): 85-87
2. Wenzel D.G., Haskell A.R. *Pharmacological actions of Paeonia officinalis*. / *J. Am. Pharm. Assoc.* - 1952.- V.41, №3.- p.162-164.
 3. Вавилова Н.М. Гомеопатическая фармакодинамика. - Смоленск: Гомеопатический центр, М.: Эверест, 1994.- ч.2. - с.285.
 4. *Homöopathisches Arzneibuch - Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart Govi-Verlag GmbH, Frankfurt, 2000.- P. 186*
 5. *Pharmacopée Française X édition, 6 Supplement: Monographies de souses pour preparation homeopathiques.-Paris, 1989.- P. 311.*
 6. Атлас лекарственных растений СССР. – М.: Гос изд. мед.лит., 1962.- с.384-385.
 7. Копытько Я.Ф. Стандартизация *Paeonia officinalis* настойки гомеопатической матричной. // «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» Сб. науч. тр. Пятигорской ГФА- Пятигорск, 2008. - Вып. 63, с. 276-279.
-
-

INVESTIGATION OF THE VOLATILE SUBSTANCES OF *PAEONIA OFFICINALIS* HOMOEOPATHIC MATRIX TINCTURES

Ya.F. Kopytko, T.A. Sokolskaya, T.D. Dargaeva

Russia Research and Development Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, Russia

*A GC-MS study of the volatile substances in homeopathic matrix tincture *Paeonia officinalis*, obtained from fresh and dried raw material (rhizomes with roots) . 76 components are found in *Paeonia officinalis* tincture, from them 52 substances are identified. The main component is benzoic acid (more than 30 % in tincture obtained from fresh raw materials and 18.8% in one from dry). In extracts are detected fatty acids containing in tinctures mainly in the form of ethyl esters are found. Composition tinctures from fresh and dried material is significantly different, due to the loss of components and changes in the drying process of raw materials.*

Key words: *Paeonia officinalis* L., homeopathic tincture, composition.

УДК 615.322/582.951.6/543.544/543.51

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТЕНИЙ РОДА ТИМЬЯН

А.А. Маркарян, д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармациии ГБОУ ВПО Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

В.Н. Бубенчикова, доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО Курского государственного медицинского университета, fg.kstm@mail.ru

Ю.А. Старчак, канд. фарм. наук, доцент кафедры общей и фармацевтической химии Орловского государственного университета Медицинского института, г. Орел

Методом газожидкостной хроматографии (ГХ/МС) изучены липофильные вещества растений рода тимьян флоры средней полосы Европейской части России: тимьяна двуликого, тимьяна мелового, тимьяна Маршалла, тимьяна блошиного, тимьяна Палласа. Среди липофильных веществ идентифицировано 30 соединений. Сравнительный анализ показал, что состав липофильных веществ колеблется от 10 (тимьян Палласа) до 23 (тимьян двуликий). Липофильные вещества представлены высшими алканами, жирными кислотами, скваленом, фитолом.

Ключевые слова: липофильные вещества, растения рода тимьян, ГЖХ.

Растения рода тимьян *Thymus L.*, семейства яснотковые (*Lamiaceae*) на территории средней полосы Европейской части России представлены 8-9 видами. Фармакопейный вид – тимьян ползучий (чабрец) на данной территории встречается редко, его запасы сильно истощены. В областях средней полосы он замещается близкими к чабрецу видами, например в Брянской области широко распространен тимьян блошинный, в Орловской, Курской областях – тимьян Маршалла, в Воронежской, Белгородской областях – тимьян Палласа, тимьян меловой и т.д. [1].

Поэтому заготовители не различают виды и заготавливают все произрастающие виды как сырье тимьяна ползучего (чабреца). Однако, виды распространенные в средней полосе Европейской части России, различаются составом биологически активных веществ и изучены они не равномерно и далеко не полно, в частности в них не изучены липофильные соединения. В настоящее время липофильным веществам придается большее значение. Например, ненасыщенные жирные кислоты связаны с обменом холестерина, они способствуют преобразованию холестерина в фолиевые кислоты и выведению их из организма [2]. Они по – видимому вносят определенный вклад в антисклеротическое действие тритерпеновых сапонинов растений рода тимьян [7]. Кроме того, жирные кислоты стимулируют систему иммунологической защиты организма, оказываются эффективными при лечении сахарного диабета и бронхиальной астмы, улучшают функцию капилляров [2].

Непредельные кислоты: линолевая, линоленовая образуются только в растениях и являются компонентами эссенциальных фосфолипидов [3].

Цель работы – изучение компонентного состава и количественного содержания липофильных веществ травы тимьянов флоры средней полосы Европейской части России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служила трава 5 видов тимьяна: тимьяна двуликого (*Thymus dimorphus* Klok. et Shost.), тимьяна мелового (*Thymus cretaceus* Klok. et Schost.), тимьяна Маршалла (*Thymus Marshallianus* Willd.), тимьяна блошиного (*Thymus pulegioides* L.), тимьяна Палласа (*Thymus Pallasianus* H. Braun).

Сырье заготавливали в период цветения в 2012-2014 гг. в областях средней полосы Европейской части России.

Для анализа 50 мг измельченного воздушно-сухого сырья растений рода тимьян помещали в виалу «Agilent» на 2,0 мл, прибавляли 50 мкг тридекана в гексане (внутренний стандарт) и 1 мл метилирующего агента (BCl_3 в 14 % спирте метиловом, Supelco 3-3033). Смесь выдерживали в герметично закрытой виале 8 часов при температуре 65°C. Извлечение метиловых эфиров липофильных веществ проводили хлористым метилом.

Исследование липофильных веществ проводили на хроматографе *Agilent Technologies* серии 6890 с масс спектрометром 5973 N. Условия анализа: хроматографическая колонка – капиллярная INNOWAX, длиной 30 м и внутренним диаметром 0,25 мм; газ носитель гелий, скорость газа носителя – 1,2 мл/мин.

Объем пробы – 2 мкл, скорость ввода пробы 1,2 мл/мин, температура нагревателя ввода пробы 250°C. Идентификацию липофильных веществ проводили путем сравнения с заведомыми образцами метиловых эфиров, а так же используя данные библиотеки масс-спектров NIST05 и WILEY 2007. Содержание индивидуальных веществ рассчитывали методом внутреннего стандарта [4-6]. Повторность проведенных исследований – трехкратная.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования в растениях рода тимьян идентифицировано 23 соединения липофильной природы. Сравнительный анализ показал, что качественный состав липофильных веществ колеблется от 10 веществ (тимьян Палласа) до 23 (тимьян двуликий). Среди липофильных веществ содержатся высшие алканы, число их варьирует от 3 до 6 соединений. Наиболее часто встречаются: пентакозан, гептакозан, они найдены в четырех исследованных видах. Широко распространены в исследуемых видах (в 4-х видах) и предшественник стерола – сквален. Для сквалена характерно наличие выраженной антиоксидантной активности.

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПОФИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Название соединения	Содержание соединений, мг/кг				
	тимьян Палласа	тимьян меловой	тимьян блошиный	тимьян Маршалла	тимьян двуликий
Вигарол β	-	-	-	-	6,95
Фитол	-	-	-	-	2,50
Пентакозан	-	28,80	21,70	40,00	0,67
Гептакозан	-	35,90	12,70	48,60	4,39
Сквален	-	304,40	189,80	357,40	26,24

Нонакозан	-	73,50	23,50	87,20	8,11
Трикозан	-	-	-	-	1,36
Тетракозан	-	-	-	-	2,85
Гексакозан	-	-	-	-	48,23
Капроновая	9,40	7,45	-	28,09	-
Левулиновая	-	86,24	8041,85	3543,81	2719,74
α - фурановая	-	11,91	87,91	30,74	21,87
Лауриновая	-	8,00	45,77	48,42	7,53
Миристиновая	39,10	189,81	357,60	123,79	148,48
Пальмитиновая	769,10	1779,02	4287,83	1488,50	766,17
Пальмитолеиновая	54,20	62,87	53,63	64,35	32,45
Гептадекановая (маргариновая)	16,50	46,24	50,76	31,62	10,36
Стеариновая	5,80	172,07	175,74	132,53	29,11
Олеиновая	132,00	499,52	-	252,37	162,55
Линолевая	282,10	708,90	-	434,15	440,34
Линоленовая	519,50	678,82	-	554,59	620,19
Арахиновая	51,70	370,25	-	138,56	88,38
2 - оксипальмитиновая	-	48,95	135,45	-	58,00
Бегеновая	-	1084,15	278,24	167,34	261,46
Трикозановая	-	60,30	176,86	-	-
Тетракозановая	20,30	256,18	93,28	177,20	99,88
Пентадекановая	14,90	-	-	13,50	5,66
11-октадецеиновая	19,10	-	-	-	-
Хенейкозановая	62,40	-	-	-	-
Гексадекадионовая	46,50	-	-	-	-

В составе липофильных веществ растений рода тимьян обнаружено 16 жирных кислот. Наибольшее их количество наблюдается в траве тимьяна мелового. Во всех исследованных видах обнаружено 6 жирных кислот: миристиновая, пальмитиновая, пальмитолеиновая, маргариновая, стеариновая, тетракозановая. Достаточно высокое содержание кислот характерно для пальмитиновой (от 766,17 мг/кг до 4287,83 мг/кг), линолевой (от 282,10 мг/кг до 708,90 мг/кг), линоленовой

(от 519,50 мг/кг до 678,82 мг/кг). Среди компонентов липофильных веществ в траве тимьяна двуликого обнаружены вигарол и фитол.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что растения рода тимьян могут быть источниками липофильных веществ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России./П.Ф. Маевский – М.: Товарищество научных изданий КМК., 2006. 600 с.
2. Пилат Т.Л., Иванов А.А. Биологические активные добавки к пище (теория, пр-во, применение). – М.: Аввалон, 2002. – 710 с.: ил.
3. Кроткова О.А., Бомбела Т.В., Петриченко В.М. Сравнительное изучение липофильных веществ растений рода *Euphrasia* L. / Химия растительного сырья, 2014.- № 1.-С.147-151.
4. Шуляковская Т.А., Ветчинникова, Л.В. Ильинова М.К., Канючкова Г.К., Репин А.В., Веселкова Л.Л. Аминокислотный, жирнокислотный и углеводный состав сока некоторых видов рода *Betula* // Растительные ресурсы, 2006. - Т. - 42., Вып. 2. - С. 69–77.
5. Carrapico A.J., Carcia C. Development in lipid analysis : some new extraction techniques and in situ transesterification // *Lipids*. 2000. № 35. P. 1167-1177.
6. Бубенчикова В.Н., Старчак Ю.А. Аминокислотный, жирнокислотный и полисахаридный состав травы тимьяна Палласа (*Thymus Pallasianus* L.) / Химия растительного сырья, 2014.-№ 3.-С.191-194.
7. Лисевицкая Л.И., Василенко Ю.К., Парфентьева Е.П., Симонян А.В., Оганесян Э.Т., Шинкаренко А.Л. Использование отходов травы чабреца для получения препарата противоатеросклеротического действия /Материалы межвузовской научной конференции: Исследование лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения. Томск, 1975.- С. 87-88.

STUDY OF LIPOPHILIC SUBSTANCES OF PLANTS FROM THE GENUS THYMUS L.

A.A. Markaryan¹, V.N. Bubenchikova², Yu. A. Starchak³

¹ First Moscow state medical university I.M. Sechenov

²Kursk State Medical University, Kursk

³Oryol State University Medical Institute, Oryol

The lipophilic substances which are located in the plants of thyme genus of the midland flora of Russia, such as *Thymus dimorphus* Klok. et Shost., *Thymus cretaceus* Klok. et Schost., *Thymus Marchallianus* Willd., *Thymus pulegioides* L., *Thymus Pallasianus* H. Braun. are studied by the method of gas-liquid chromatography. Among the lipophilic substances the 30 compounds are identified.

The comparative analysis showed that a composition of lipophilic substances fluctuates from 10 (*Thymus Pallasianus* H. Braun.) to 23 (*Thymus dimorphus* Klok. et Shost.). The lipophilic substances are presented by the higher alkanes, fatty acids, squalene, phytol.

Key words: lipophilic substances, plant of the genus thyme, GLC.

УДК 616-002.5:614.253:614.256.5

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗА СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

У.С. Ваганова, ассистент кафедры фтизиатрии ГБОУ ВПО Ижевской государственной медицинской академии МЗ РФ, г. Ижевск

О.Е. Русских, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО Ижевской государственной медицинской академии МЗ РФ, г. Ижевск

Проведено сравнительное изучение эффективности применения пробы Манту и препарата Диаскинтест в своевременном выявлении туберкулёза среди медицинских работников противотуберкулёзной службы Удмуртской республики и среди сотрудников общей лечебной сети республики. Препарат Диаскинтест показал 100,0% специфичность в группе сравнения и превосходящую чувствительность. На основании результатов исследования разработан алгоритм комплекса диагностических и профилактических мероприятий среди медицинских работников.

Ключевые слова: медицинские работники, общая лечебная сеть, противотуберкулёзная служба, заболеваемость, проба Манту, Диаскинтест

Эпидемиологическая обстановка во многом определяется уровнем организации своевременного выявления больных туберкулёзом [1]. По данным ряда авторов, показатели заболеваемости туберкулёзом в группах риска превышают общие показатели в 10 раз. Особую группу риска составляют медицинские сотрудники, которые в своей профессиональной деятельности часто сталкиваются с туберкулёзной инфекцией [2,3]. Наиболее угрожаемая категория среди работников системы здравоохранения по профессиональному заболеванию туберкулёзом это - персонал противотуберкулёзной службы. Уровень заболеваемости туберкулёзом в данной

группе в несколько раз превышает аналогичный показатель среди медицинских работников нетуберкулёзных учреждений [1,4,5].

В настоящее время основные методы диагностики туберкулёза (инструментальные, лабораторные, клиничко-рентгенологические) не всегда позволяют выявить заболевание на ранней стадии развития заболевания. Методом, позволяющим выявить туберкулёз в латентный период, является туберкулинодиагностика. Но взрослое население, как правило, уже инфицировано микобактериями туберкулёза (МБТ) и туберкулинодиагностика не может быть использована как метод своевременного выявления туберкулёза [6,7].

В 2008 г. в РФ разработан новый реагент для кожного теста, предназначенный для скрининговой диагностики туберкулёзной инфекции – Диаскинтест. По результатам исследований установлена высокая специфичность данной внутрикожной пробы среди разных групп населения [1,8,9]. В связи с чем интерес представляет изучение вопроса по применению препарата Диаскинтест в комплексной диагностике активного туберкулёза в различных группах населения и, особенно, в группах риска [6,9].

Целью исследования явилось сравнительное изучение эффективности применения пробы Манту и препарата Диаскинтест для своевременного выявления туберкулёза среди медицинских работников противотуберкулёзной службы (ПТС) Удмуртской ре-

спублики (УР) и среди сотрудников общей лечебной сети (ОЛС) УР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось в 2012-2013 гг. на базе бюджетного учреждения здравоохранения Республиканской клинической туберкулёзной больницы г. Ижевска УР. Постановка и оценка пробы с препаратом Диаскинтест была проведена на основании Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 29.10.2009 г. №855 «О внесении изменения в приложение №4 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. №109»; проба Манту – на основании Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 21.03.2003 г. №109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации».

Основная группа сотрудников ПТС была отобрана сплошной выборкой добровольцев, работающих в бюджетном учреждении здравоохранения Республиканской клинической туберкулёзной больнице г. Ижевска УР и в противотуберкулёзных диспансерах г. Сарапул и г. Воткинск УР. Количество исследуемых лиц среди сотрудников ПТС составило 116 человек, среди них: 31 чел. (27 %) - врачи и 85 чел. (73 %) - средний медицинский персонал. В группу исследуе-

мых среди сотрудников ОЛС УР вошли здоровые медицинские работники, давшие добровольное участие на исследование, работающие в поликлиниках г. Ижевска. Всего 109 чел., среди них: 30 чел. (27 %) - врачи и 79 чел. (73 %) - средний медицинский персонал. В группе сравнения было 96 чел., в которую вошли здоровые совершеннолетние добровольцы, не относящиеся к группам риска и не работающие в медицинских учреждениях. Факт добровольного согласия на включение в исследование подтверждался подписанным протоколом информированного согласия.

Была составлена формализованная карта лица (сотрудники ОЛС, ПТС, группа сравнения), прошедшего исследование с препаратом Диаскинтест и туберкулином, состоящая из 12 пунктов. Разделы карты позволили изучить сведения об инфицированности медицинских работников МБТ в группах риска и провести своевременную диагностику туберкулёза. Всего была обработана 321 формализованная карта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом нашего исследования явилось проведение сравнительного анализа результатов пробы Манту у сотрудников ПТС, ОЛС УР и группы сравнения.

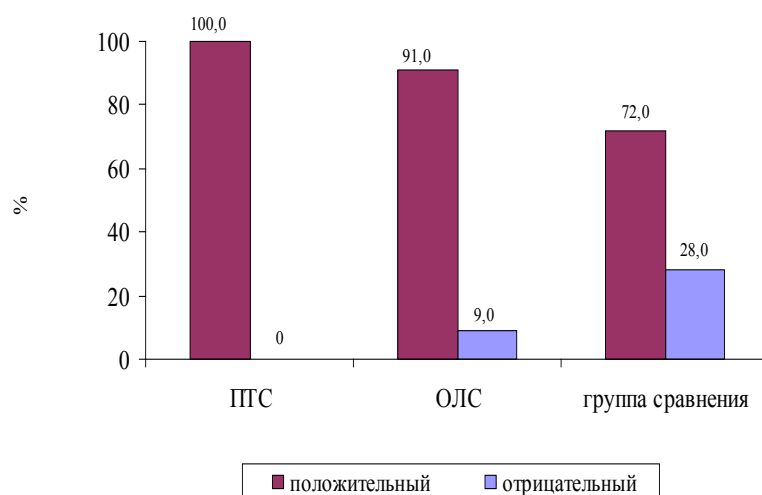


Рис. 1. Сводные результаты оценки пробы Манту среди сотрудников ПТС, ОЛС и группы сравнения в УР

Анализ данных, представленных на рис. 1 показал, что наиболее высокий уровень инфицированности МБТ по результатам проб Манту оказался среди работников ПТС - 100 % против 91 % в группе ОЛС и 72 % в группе сравнения ($p < 0,01$), что доказывает высокую принадлежность медицинских работников к группе риска по заболеванию туберкулёзом.

Результат оценки пробы Манту у сотрудников противотуберкулёзной службы УР в 100 % случаев оказался положительным, как среди врачей, так и среди среднего медицинского персонала. Причем, во всех 100 % случаев результат пробы Манту оказался гиперэргическим (папула более 21 мм). Данный факт объясняется тем, что сотрудники ПТС длительно и постоянно в процессе своей профессиональной деятельности контактируют с возбудителем туберкулёза и многие инфицируются в процессе работы, если этого не произошло ранее.

Среди сотрудников ОЛС проба Манту оказалась положительной у 99 чел. ($91,0 \pm 2,7$ %), а отрицательной - у 10 чел. ($9,0 \pm 2,7$ %), ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что среди среднего медицинского персонала ОЛС количество положительных проб было выше, чем у вра-

чей и составило 75 чел. ($95,0 \pm 2,4$ %) против 24 чел. ($81,0 \pm 4,1$ %) врачебного профиля ($p < 0,01$).

Таким образом, сотрудники ОЛС так же, как и сотрудники ПТС, в процессе своей работы дополнительно инфицируются микобактериями в виду имеющей место суперинфекции туберкулёза, часто контактируя с пациентами с несвоевременно диагностированным туберкулёзом лёгких.

Для подтверждения полученных результатов нами было проведено исследование результатов пробы Манту в группе сравнения. У 69 чел. ($72,0 \pm 4,5$ %) были выявлены положительные результаты на пробу Манту и у 27 чел. ($28,0 \pm 4,5$ %) - отрицательные, что свидетельствует о достаточно высоком показателе инфицированности и совершенного населения.

Следующим этапом нашего исследования явилось сравнительное изучение результатов проб с препаратом Диаскинтест в аналогичных исследуемых группах.

На рис. 2 представлены сводные результаты проб с препаратом Диаскинтест среди работников ПТС, ОЛС УР и группы сравнения.

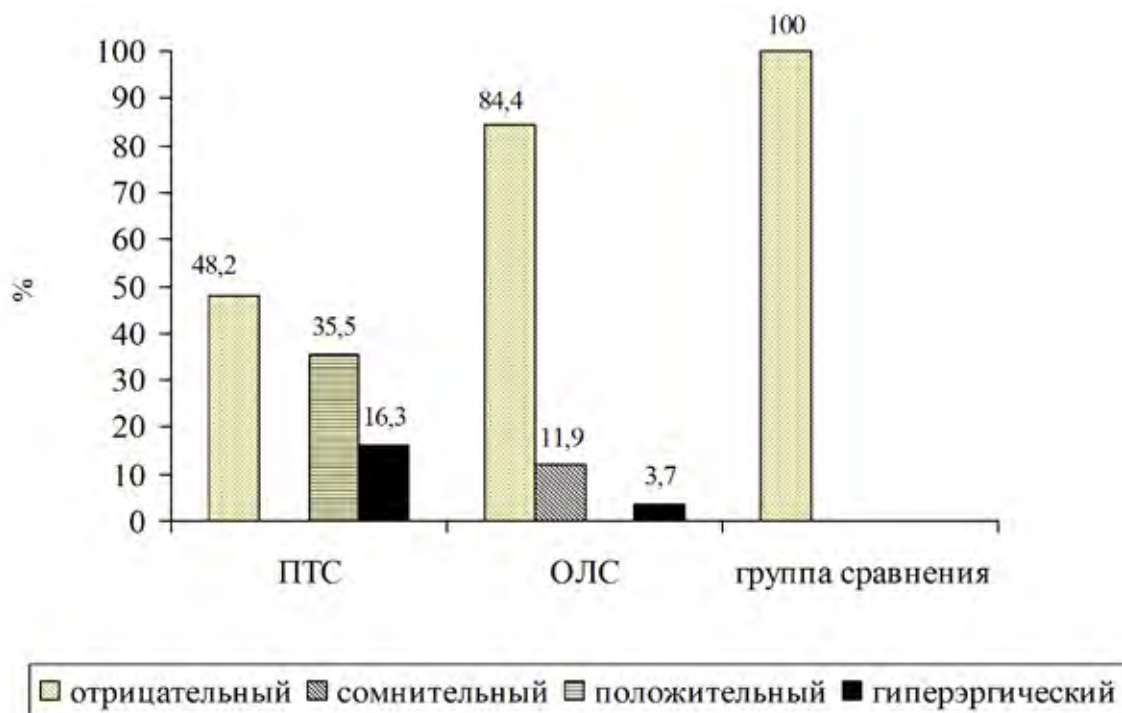


Рис. 2. Результаты оценки пробы с препаратом Диаскинтест среди сотрудников ПТС, ОЛС УР и группы сравнения

Как видно из рис. 2, результаты пробы с препаратом Диаскинтест чаще оказывались отрицательными в группе сравнения - 100 % случаев, в ОЛС – 92 чел. (84,4±1,2 %) и в ПТС отрицательные результаты были только у 56 чел. (48,2±3,4 %), (p<0,01). Сомнительные результаты проб не регистрировались среди медицинских работников ПТС, в свою очередь в ОЛС сомнительные реакции пробы с препаратом Диаскинтест зарегистрированы у 13 чел. (11,9±1,2 %), (p<0,01). Положительные результаты пробы с препаратом Диаскинтест среди медицинских сотрудников ПТС отмечались у 41 чел. (35,3±3,4 %). Следует заметить, что в ОЛС положительные результаты пробы не были зарегистрированы (p<0,01).

Гиперэргические пробы с препаратом Диаскинтест у сотрудников ПТС выявились у 17 чел. (16,3±2,6 %), в свою очередь в ОЛС – у 4 чел. (3,7±1,2 %), (p<0,01). Далее мы изучи-

ли взаимосвязь наличия положительных и гиперэргических проб с препаратом Диаскинтест и профессиональной медицинской должности в медицинских учреждениях среди испытуемых. Анализ положительных и гиперэргических результатов проб показал, что они регистрировались чаще среди врачей ПТС, чем среди среднего медицинского персонала: 20 чел. (64,5±4,5 %) и 40 чел. (47,1±5,4 %) соответственно (p<0,01).

Среди сотрудников ОЛС сомнительные и гиперэргические результаты проб чаще регистрировались среди среднего медицинского персонала, чем среди врачей – 14 чел. (17,7±3,2 %) и 3 чел. (9,9±2,4 %) соответственно (p<0,01).

Согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение №4 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. №109», лица стар-

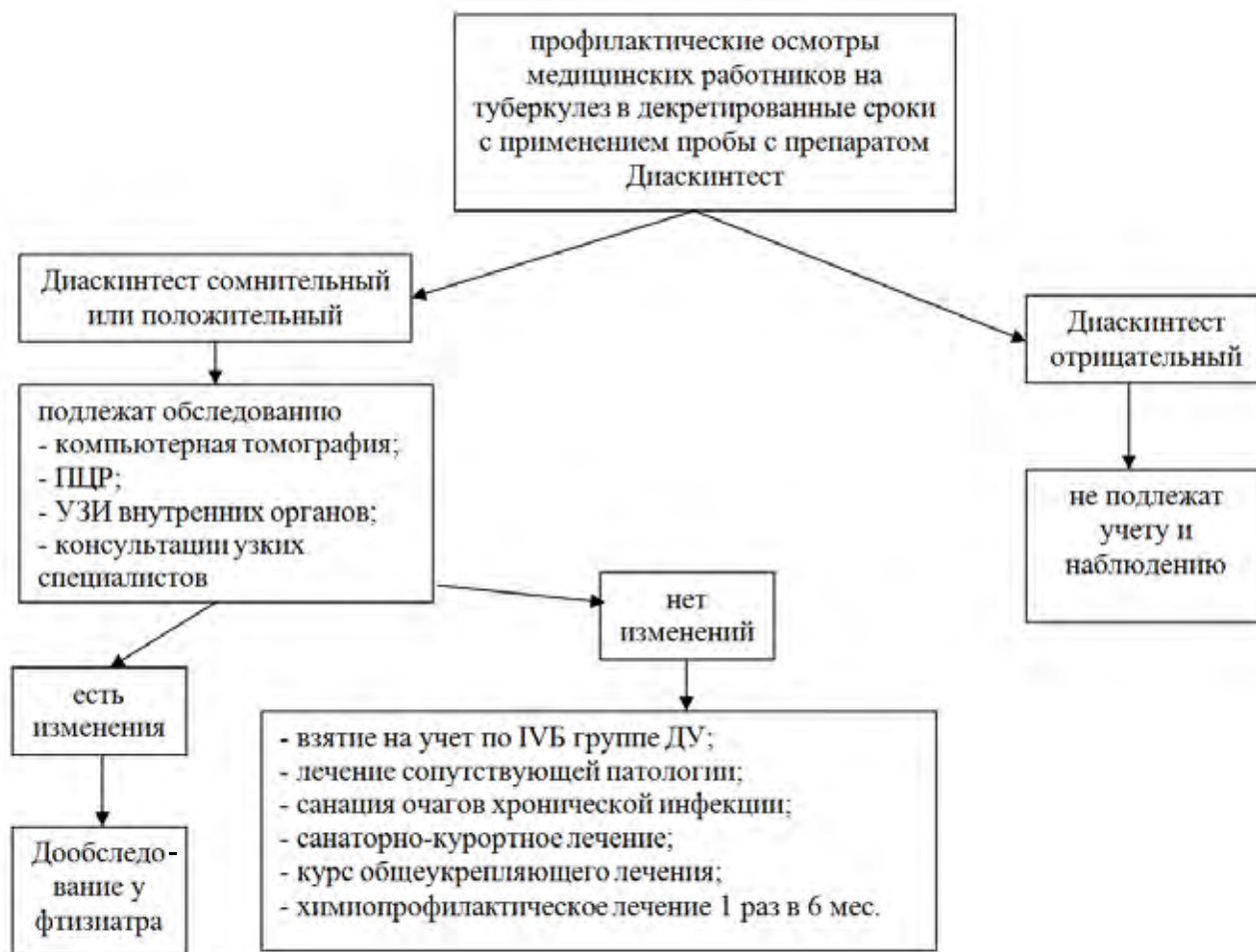


Рис. 3. Алгоритм комплекса профилактических и диагностических мероприятий по использованию пробы с препаратом Диаскинтест среди медицинских работников

ше 18 лет, у которых впервые установлена сомнительная или положительная проба с препаратом Диаскинтест, подлежат полному клинико-рентгенологическому обследованию в противотуберкулёзном диспансере.

При дальнейшем углубленном обследовании сотрудников ПТС, имеющих положительные и гиперэргические результаты пробы с препаратом Диаскинтест (параклинические анализы, рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции, консультации узких специалистов) данных за активный туберкулёз не выявлено. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что сотрудники ПТС инфицированы активной, вирулентной микобактерией туберкулёза и, несомненно, их иммунитет находится в постоянном напряжении.

При обследовании сотрудников ОЛС, имеющих сомнительные результаты пробы с препаратом Диаскинтест, данных за активный туберкулёз не выявлено. В свою очередь, при обследовании сотрудников ОЛС, имеющих гиперэргические результаты пробы с препаратом Диаскинтест, у 2 чел. ($50,0 \pm 4,7$ %) был выявлен активный туберкулёз органов дыхания, при отсутствии специфических симптомов и жалоб; у 1 чел. ($25,0 \pm 4,1$ %) данных за туберкулёз не было выявлено, а 1 человек ($25,0 \pm 4,1$ %) отказался от дальнейшего обследования без объяснения причин. Через 8 месяцев сотрудник ОЛС, отказавшийся от обследования поступил в противотуберкулёзное учреждение на лечение по обращаемости со специфическими жалобами, характерными для туберкулёза. Важно отметить, что результаты туберкулинодиагностики (п. Манту) у лиц с гиперэргическими результатами пробы с препаратом Диаскинтест ($3,7 \pm 1,2$ %) были нормэргическими, что свидетельствует о более высокой чувствительности Диаскинтеста. Кроме того, эти данные подтверждает высокую предсказательную способность и информативность препарата Диаскинтест при обследовании данной группы риска.

Учитывая вышеприведенные результаты исследования, можно отметить, что медицинские сотрудники, особенно ПТС, в большинстве своем инфицированы вирулентной, активной микобактерией туберкулёза, что приводит к несомненному напряжению их иммунитета. Поэтому целесообразно определять их как группу повышенного риска по заболеванию туберкулёзом и проводить мероприятия по улучшению инфекционного контроля их профессиональной деятельности.

Нами был разработан алгоритм комплекса диагностических и профилактических мероприятий среди медицинских работников (рис. 3).

ВЫВОДЫ

1. Большая часть взрослого населения г. Ижевск инфицированы МБТ по результатам оценки пробы Манту – 72 % (группа сравнения), что свидетельствует о достаточно высоком показателе инфицированности совершеннолетнего населения г. Ижевска.
2. Сотрудники ПТС в 100 % случаев инфицированы МБТ, в связи с чем они должны относиться к группе повышенного риска на заболевание туберкулёзом.
3. Среди сотрудников ПТС УР преобладают положительные результаты проб с препаратом Диаскинтест – 60 чел. ($51,8 \pm 4,6$ %) и гиперэргические у 19 чел. ($16,3 \pm 2,6$ %) ($p < 0,01$). Это можно рассматривать как маркер высокого риска развития активного туберкулёзного процесса.
4. Препарат Диаскинтест показал 100 % специфичность в группе сравнения.
5. Среди работников ОЛС УР с помощью Диаскинтеста было выявлено 3 пациента с активным туберкулёзом, но без клинических проявлений, что определяет сотрудников ОЛС в группу повышенного риска по заболеваемости туберкулёзом.
6. Для снижения уровня профессиональной заболеваемости туберкулёзом необходимо ввести в плановые профилактические

осмотры работников медицинских учреждений пробу с препаратом Диаскинтест.

7. Необходимо ходатайствовать перед Министерством здравоохранения Удмуртской

Республики о дополнительной оплате труда работников противотуберкулёзной службы и о проведении комплексных профилактических мероприятий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в Орловской области. Казенный Б.Я., Золотарев Ю.В., Золотарева Л.В., Меркулова Н.В. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2006.-N 3.-С.19-22
2. Берхеев И.М. *Медико-статистические закономерности профессиональной заболеваемости, пути оптимизации профпатологической помощи (по материалам Республики Татарстан)* // Автореф. дис. канд. мед. наук. – Казань, 2004. – 22 с.
3. Примак А.А., Плотникова Л.М. *Заболеваемость туберкулёзом медицинских работников и меры их социальной защиты* // Проблемы туберкулёза. 1992. - № 11.с. 24-26.
4. Добровольская Е.В., Глазкова И.В., Алиева Н.А. *Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в Удмуртской Республике за 2011г. Информационный бюллетень*.
5. *Туберкулёз в Российской Федерации 2007 г.: Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулёзу, используемых в Российской Федерации* / Под ред. М.И. Перельмана, Ю.В. Михайловой. М, 2008. – 172 с.
6. Валиев Р.Ш., Идиятуллина Г. А. *Туберкулёз у работников медицинских учреждений* // Пульмонология. 2003. - № 2. - с. 35-38.
7. *Профессиональные болезни: Руководство для врачей* / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Медицина, 1996. – Т. 1 – 336 с.
8. *Профессиональные болезни: Руководство для врачей* / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Медицина, 1996. – Т. 2. – 480 с.
9. Руднева С.Н. *Заболеваемость туберкулёзом медицинских работников: Материалы XI национального конгресса по болезням органов дыхания*. М., 2001. - с. 32.
10. Васюкова Г.Ф. *Клинические особенности профессиональных заболеваний внутренних органов у медицинских работников* // Автореф. дис. канд. мед. наук. – Самара, 2005. – 24 с.
11. Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. *Профессиональные болезни* / Под ред. Акад. РАМН В.Г. Артамоновой. – М.: Эксмо, 2009. – С. 352
12. Лысое А.В., Мордык А.В. Иванова О.Г., Плеханова М.А. *Туберкулёз у сотрудников противотуберкулёзных диспансеров Омска: Материалы 14-го национального конгресса по болезням органов дыхания*. М., 2004. - с. 404.
13. Храпунова И.А., Ковалева Е.П. *Проблема защиты медицинского персонала от ВБИ* // Главная медицинская сестра. 2002. - № 8 - с. 51-55.
14. *Сравнение заболеваемости туберкулёзом в мире, Европейском регионе ВОЗ и в РФ. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулёзу, используемых в РФ*. М.: 2010 - С.54-60. URL: <http://demoscope.ru/weekly/2011>.

WAYS OF RISING OF DETECTABILITY OF TUBERCULOSIS AMONG HEALTH WORKERS

U.S. Vaganova, O.E.Ruskih

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk

Comparative studying of efficiency of application of a Mantoux reaction and preparation Diaskintest in well-timed detection of tuberculosis among health workers of antituberculous service in Udmurt republic and among employees of the general medical network is carried out. The preparation Diaskintest showed 100% specificity in group of comparison and the surpassing sensitivity. On the basis of results of research the algorithm of a complex of diagnostic and preventive actions among health workers is developed.

Key words: health workers, general medical network, antituberculous service, incidence of tuberculosis, Mantoux reaction, preparation Diaskintes

БИОЛОГ ДЖЕЙМС УОТСОН, 17 ИЮНЯ 2015 ГОДА, ВЫСТУПИЛ С ОТКРЫТОЙ ЛЕКЦИЕЙ В РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (РАН)

Американский биолог Джеймс Уотсон, получивший в 1962 году Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие структуры молекулы ДНК, прочитал в РАН публичную лекцию «От структуры ДНК к лечению онкологических заболеваний». Перед началом лекции президент РАН Владимир Фортов вернул нобелевскому лауреату его медаль, проданную на аукционе Christie's за \$4,8 млн в 2014 году. Тогда нобелевскую награду купил российский меценат и предприниматель Алишер Усманов, чтобы вернуть ее легендарному ученому, а средства от продажи были направлены на поддержку научных исследований.



Фото с сайта <http://politikus.ru/>

«Неприемлема ситуация, когда выдающийся ученый вынужден продавать медаль, полученную в знак его достижений. Джеймс Уотсон — один из величайших биологов в истории человечества, и его награда за открытие структуры ДНК должна принадлежать ему», — отметил российский предприниматель.

Расшифровка структуры ДНК в 1953 году считается одним из важнейших достижений мировой науки. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) — макромолекула, обеспечивающая хранение, передачу и реализацию генетической информации. Структура двойной спирали ДНК была предложена Френсисом Криком и Джеймсом Уотсоном на основании рентгенограмм, полученных Морисом Уилкинсом и Розалиндой Франклин. Позже эта модель строения ДНК была доказана, а работа Уотсона и Крика была отмечена Нобелевской премией 1962 года.

Опыт работы Джеймса Уотсона в науке сконцентрирован в своеобразном своде правил, которые он и представил российским слушателям. Советы тем, кто «идёт по пути вверх», то есть молодым учёным, Уотсон сопровождал конкретными примерами из истории исследований над выяснением пространственной структуры молекулы ДНК.

Наукой надо «гореть», убеждал мэтр. Однако романтическое отношение к объекту своих исследований должно сопровождаться и прагматичным взглядом на вещи. Для успеха в науке, по его мнению, крайне важны такие составляющие, как: свобода в выборе исследуемых тем и умение разглядеть конкретный достижимый результат — иначе силы и время можно потратить впустую.


Молодым людям желательно работать в коллективе равных им по интеллектуальному уровню людей, а обсуждать результаты своих трудов стоит лишь с по-настоящему крупными учёными.

Кроме того, излишняя эрудиция может сослужить плохую службу при проведении исследований. Иначе говоря, как это ни парадоксально, чтобы не погрузиться в лишние детали и оставаться свободным в плане генерирования новых идей, полезно быть немного «незнайкой».

Вообще же, определив для себя какую-то область работ, надо приложить силы к тому, чтобы стать в ней номером один. Но если даже первым стать не удастся, то в десятку лучших, считает Уотсон, надо стремиться попасть обязательно.

По мнению ученого самая большая опасность в науке — потерять надежду и веру в результат. Если исследование затягивается на десятилетия, это вполне вероятно...»

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

 Sirturo™



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94



ЛП-002261

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



ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

www.diaskintest.ru

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития ($p < 0,05$).*

ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

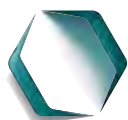
Специфичность теста составляет 90–100% ($p < 0,05$).*

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

* Статья «Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2009, №2, с. 1–8.

На правах рекламы

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», 123317, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10
тел./факс +7 (495) 988-47-94



Generium
Pharmaceutical

*Рекомбинантные
технологии
для полноценной
ЖИЗНИ*



Октофактор

Мороктоког альфа

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

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

Вспомогательные вещества, мг:

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

1 флакон с растворителем содержит:

натрия хлорида раствор 0,9 % для инъекций — 5 мл.
Фармакотерапевтическая группа: Гемостатическое средство.
Код АТХ: B02BD02

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

Характеристика препарата:

Активное вещество препарата - рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 165 000 дальтон. Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII продуцируется модифицированной линией клеток яичников китайского хомячка CHO 2H5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

Показания к применению:

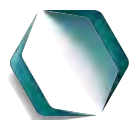
Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII) в возрасте 18 лет и старше.
Примечание: препарат Октофактор не содержит фактор Виллебранда, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда.

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.

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.
www.generium.ru



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер _____

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 ME	500 ME	1000 ME
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 ME 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.

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.
www.generium.ru

ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДВОЙНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ – ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ ГЭРБ^{1–4}



ДЕКСИЛАНТ® декслансопразол



- Контроль симптомов до 24 часов³
- Одна капсула в сутки²
- Не зависит от приёма пищи²



ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, г. Москва,
ул. Усачёва, дом 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11
Факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru

Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции.

1. Vakilji M., et al. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 627–38.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Рег. уд. ЛП 002477 от 26.05.2014.

3. Wittbrodt E.T., Baum C., Peura D.A. *Clin Exp Gastroenterol*. 2009; 2: 117–28.

4. Номера патентов: 6,664,276 – 15 December 2020; 6,939,971 – 15 December 2020.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Дексилант®.

Торговое название: Дексилант®. **Активное действующее вещество:** декслансопразол. **Лекарственная форма:** капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг, 60 мг. **Показания к применению:** лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести; поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги; симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). **Способ применения и дозы:** внутрь, капсулу принимают целиком вне зависимости от приёма пищи. Также можно капсулу открыть, высыпать из неё гранулы в столовую ложку и смешать их с яблочным пюре; затем немедленно, не разжёвывая, проглотить. Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению. **Противопоказания к применению:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, совместное применение с ингибиторами протеаз ВИЧ (атазанавир, нефинавир), возраст до 18 лет, беременность, период лактации. Препарат содержит сахарозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарозно-изомальтазной недостаточностью. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея, метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания:** перед началом лечения декслансопразолом следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Дата выхода рекламного модуля: апрель 2015 г.

Когда контроль жизненно необходим

- Оригинальный препарат пантопразола¹
- Низкий риск лекарственного взаимодействия²
- Удобная упаковка для длительных курсов лечения³



Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОНТРОЛОК®. Регистрационное удостоверение: П N011341/01 от 28.04.08. Торговое название препарата: Контролок®. МНН: Пантопразол. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг. **Показания к применению:** язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит; синдром Золлингера – Эллисона; эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, а также к соев, диспепсия невротического генеза; совместное применение с атазанавиром; возраст до 18 лет; беременность, период лактации. **Способ применения и дозы:** Контролок® принимают внутрь до еды, не разжевывая и не измельчая, запивая достаточным количеством жидкости. **Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, эрозивный гастрит.** По 40-80 мг в сутки. Курс лечения при обострении язвенной болезни 12-перстной кишки 2 недели, при обострении язвенной болезни желудка 4-8 недель. **Противорецидивное лечение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки - по 20 мг в сутки. Эрадикация *Helicobacter pylori*.** По 20-40 мг 2 раза в сутки в комбинации с антибактериальными средствами. Курс лечения 7-14 дней. **Синдром Золлингера – Эллисона.** По 40-80 мг в сутки. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея и головная боль – наблюдается примерно у 1% пациентов. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Особые указания:** Перед началом лечения следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. Пациенты должны проконсультироваться с врачом, если им предстоит проведение эндоскопии или мочевинового дыхательного теста. Пациенты в возрасте старше 55 лет, при наличии новых или недавно изменившихся симптомов, должны проконсультироваться с врачом. Незначительно повышается риск желудочно-кишечных инфекций. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Ссылки: 1. Махов В.М. и соавт. Ингибиторы протонной помпы – основное звено в лечении кислотозависимой патологии. РМЖ. 2013, №13. 2. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. Drug Saf. 2014; 37 (4): 201-11. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Контролок®, рег. номер П N011341/01 от 28.04.08. Дата выхода рекламы: апрель 2015 г.



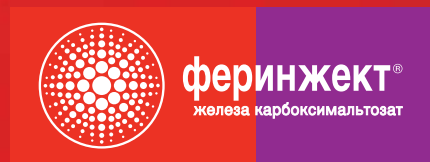
≡ Vifor Pharma

Инновационная
депо-форма
внутривенного железа

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

Не содержит декстран

Оригинальный препарат
из Швейцарии



Искусство ферротерапии

Сокращенная информация по назначению:

Показания к применению: лечение железодефицитной анемии при неэффективности или невозможности применения пероральных препаратов железа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, анемии, не связанные с дефицитом железа, симптомы перегрузки железом, беременность 1 триместр, дети до 14 лет. **Способ применения и дозы:** внутривенно струйно или капельно. Феринжект может вводиться внутривенно капельно в максимальной однократной дозе до 20 мл препарата (1000 мг железа), что не должно превышать 0,3 мл препарата Феринжект (20 мг железа) на 1 кг массы тела или подсчитанной кумулятивной дозы. Нельзя назначать капельное введение 20 мл препарата Феринжект более 1 раза в неделю. Феринжект может вводиться внутривенно струйно, в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю. **Побочное действие:** во время введения препарата Феринжект чаще других побочных действий регистрируется головная боль, возможны аллергические реакции. **С осторожностью:** почечная недостаточность, острые и хронические инфекционные заболевания, бронхиальная астма, экзема, атопическая аллергия.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выхода рекламы: март 2015 г.

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

Информация для специалистов здравоохранения.
Рег. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания.
Полная информация в инструкции по применению.

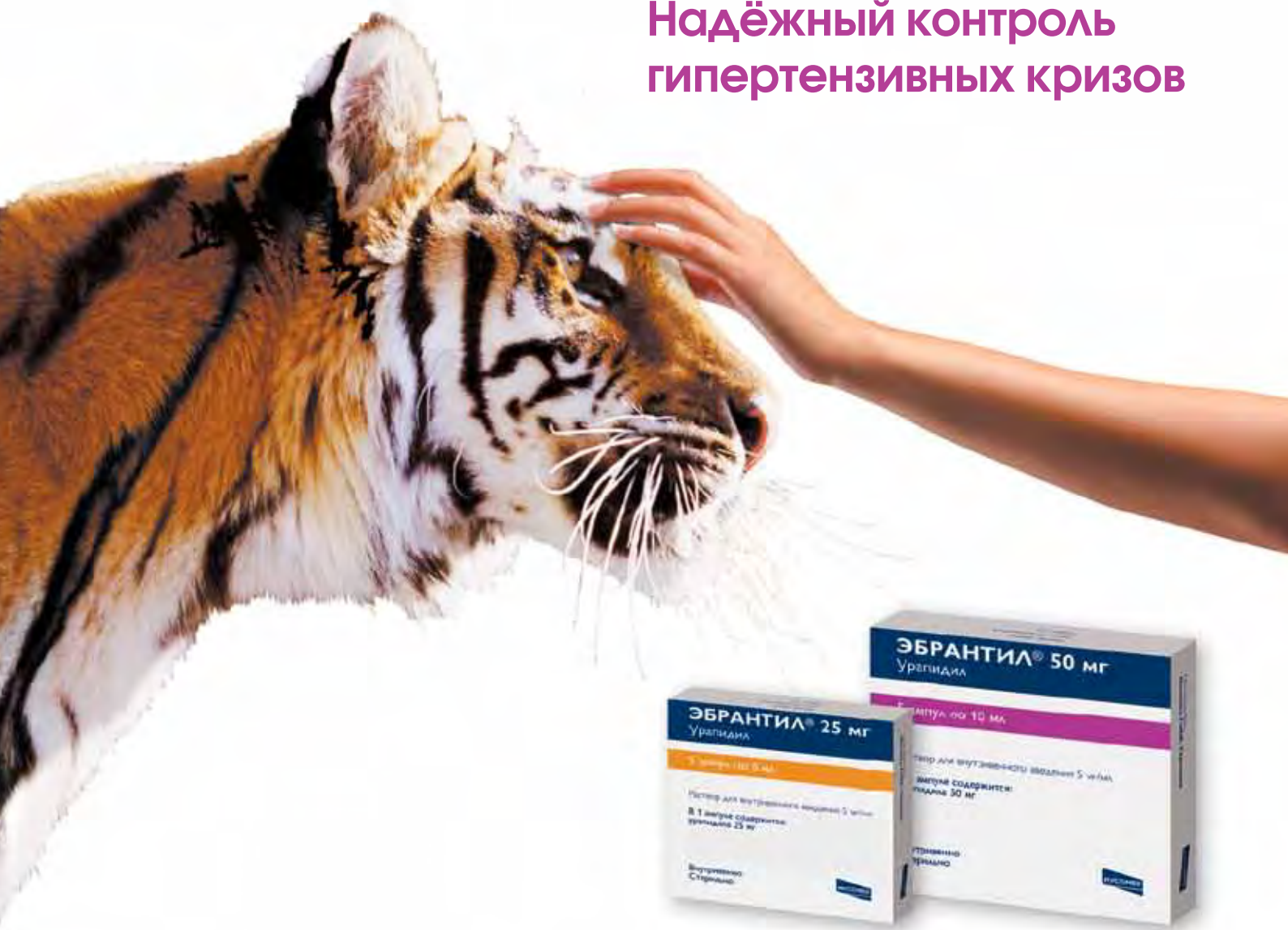
На правах рекламы



ЭБРАНТИЛ®

урапидил
для внутривенного применения

**Надёжный контроль
гипертензивных кризов**



Сокращённая инструкция по применению медицинского препарата Эбрантил®.

Показания к применению: гипертонический криз, рефрактерная и тяжёлая степень артериальной гипертензии, управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургических операций. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, аортальный стеноз, открытый Баталов проток, возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **С осторожностью:** нарушение функции печени или почек, гиповолемия, пожилой возраст. **Способ применения и дозы:** Эбрантил® вводят внутривенно струйно или путём длительной инфузии лёжа. Гипертонический криз, тяжёлая степень артериальной гипертензии, рефрактерная гипертензия: внутривенно 10–50 мг медленно вводят под контролем артериального давления. Управляемое (контролируемое) снижение артериального давления при его повышении во время и/или после хирургической операции: непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью внутривенного введения. **Побочные реакции:** тошнота, головокружение, головная боль, утомляемость, протеинурия, сердцебиение. Большинство побочных эффектов обусловлено резким падением АД и исчезает через несколько минут после применения препарата. **Особые указания:** нет клинических данных о применении препарата у детей до 18 лет. Полная информация по препарату в инструкции по применению.

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 (Key words). На отдельной странице указываются дополнительные данные о каждом авторе, необ-

ходимые 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.

1. 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.
2. Таблицы должны быть пронумерованы (сверху справа), иметь название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.
3. 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.
4. Библиографический список должен включать не более 20 источников, для обзоров – не более 50. В список литературы не включают неопубликованные работы.
5. 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.

ВЫЗОВ

привычному подходу

ТИВИКАЙ® — повод пересмотреть первую линию терапии ВИЧ-инфекции

- Быстрая и устойчивая эффективность¹⁻⁴
- Высокий барьер для развития резистентности¹⁻⁴
- Хорошая переносимость и низкая частота прерывания терапии¹⁻⁴
- Прием один раз в сутки^{5,*}

* При совместном приеме с определенными препаратами или при подтвержденной резистентности к ИНТ рекомендованная доза Тивикай - 50 мг дважды в день

Краткая инструкция по применению препарата Тивикай®

Регистрационный номер: ЛП-002536 от 16.07.2014, **МНН:** долутеграви́р. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активное вещество: долутеграви́р натрия 52,6 мг (в пересчете на долутеграви́р – 50,0 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** Противовирусное (ВИЧ) средство. **Фармакологические свойства:** Долутеграви́р ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным участком интегразы и блокируя этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который необходим для цикла репликации ВИЧ. Долутеграви́р быстро абсорбируется после приема внутрь, медиана времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) достигается через 2–3 часа после приема дозы в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи. Согласно данным, полученным in vitro, долутеграви́р в значительной степени (приблизительно на 99,3%) связывается с белками плазмы крови человека. Долутеграви́р главным образом метаболизируется уридиндифосфат-глюкоронозил-трансферазой (УДФ-ГТ)1A1 с незначительным компонентом изофермента СУР3A4. Долутеграви́р незначительно выводится через почки в неизменном виде (< 1% дозы), 53% общей дозы, принятой внутрь, выводится в неизменном виде через кишечник. Пациентам с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы. **Показания к применению:** Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к долутеграви́ру или любому другому компоненту препарата, одновременный прием с дофетилидом, детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие долутеграви́ра, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием долутеграви́ра. **Способ применения и дозы:** Таблетки можно принимать независимо от приема пищи. Взрослые (от 18 лет и старше). Рекомензуемые дозы следующие: Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без резистентности к ИНТ: Рекомензуемая доза долутеграви́ра составляет 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, неврирапином, рифампицином и типранави́ром в сочетании с ритонави́ром рекомендуемая доза долутеграви́ра должна составлять 50 мг 2 раза в сутки. Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, с резистентностью к ИНТ (документированной или подозреваемой клинически): Рекомензуемая доза долутеграви́ра составляет 50 мг 2 раза в сутки. Решение о применении долутеграви́ра у таких пациентов долж-

но приниматься с учетом лекарственной устойчивости к ИНТ. У данной категории пациентов следует избегать одновременного применения с эфавирензом, неврирапином, рифампицином и типранави́ром в сочетании с ритонави́ром. Дети в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более. Рекомензуемая доза препарата Тивикай для пациентов, которые ранее не получали лечение ИНТ (возраст от 12 до 18 лет, масса тела 40 кг и более) составляет 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИНТ. **Применение при беременности и лактации:** Возможно, только если ожидаемая польза превышает возможный риск для матери и плода. **Побочное действие:** Головная боль, диарея, тошнота, бессонница, необычные сновидения, головокружение, рвота, метеоризм, боль или дискомфорт в животе, сыпь, зуд, слабость, повышение АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, гепатит. В течение первой недели лечения долутеграви́ром отмечалось повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. **Взаимодействие с другими препаратами:** Долутеграви́р выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТ1A1. Долутеграви́р также является субстратом УДФ-ГТ1A3, УДФ-ГТ1A9, СУР3A4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты, теоретически могут снижать концентрацию долутеграви́ра в плазме крови и уменьшать терапевтический эффект долутеграви́ра. Одновременное применение препарата Тивикай® и других лекарственных препаратов, которые ингибируют УДФ-ГТ1A1, УДФ-ГТ1A3, УДФ-ГТ1A9, СУР3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Эфавиренз, неврирапин, рифампицин и типранави́р в сочетании с ритонави́ром значительно снижали концентрацию долутеграви́ра в плазме крови и, поэтому необходима коррекция дозы долутеграви́ра до 50 мг 2 раза в сутки. **Передозировка:** При необходимости – стандартная симптоматическая терапия и соответствующее наблюдение. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту врача. **Производитель:** «Глаксo Вэллком С.А.», Испания

Перед назначением препарата, пожалуйста, внимательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Литература: 1. Walmsley S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-1818. 2. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 3. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9868):735-743. 4. Clotet B et al. on behalf of the ING-114915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Тивикай®.

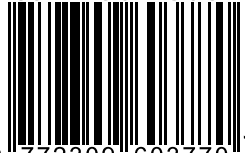
TivAdA4_06.03.2015



121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-парк «Крылатские холмы»
Тел.: 8 495 777-89-00, 8 495 411-87-62, факс: 8 495 777-89-01
www.vivhealthcare.com



ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >