



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

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

С уважением,

Главный редактор, профессор

А.А. Маркарян

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

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661
от 10 апреля 2013 года

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

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

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

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

Корректор:
Дидевич Алексей Владимирович
Верстка:
Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22
8 (926) 917 61 71
E-mail: journal@humanhealth.ru
www.humanhealth.ru

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

Издательство
РООИ «Здоровье человека»
E-mail: izdat@humanhealth.ru

Полиграфическое сопровождение:
типография
«Московский печатный двор»
Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,
www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.
Заказ №1706-24

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

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

Главный редактор



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

Заместители главного редактора



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



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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ			
ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО СОСТАВА ОЛИВ, ВЫРАЩЕННЫХ НА БАЗЕ НИКИТСКОГО БОТАНИЧЕСКОГО САДА	4	ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕАЛИЗАЦИЮ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРАВИЛАХ РЕГИСТРАЦИИ И ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАМКАХ ЕАЭС	46
Л.В. Лигай, С.Л. Аджихметова, Л.И. Бутенко, Н.Н. Бакова		О.Г. Нефидова, Д.В. Бабаскин, Т.М. Литвинова, Л.И. Бабаскина, И.Ю. Глазкова	
ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ		ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	
РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГЕЛЯ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ С ЭКСТРАКТОМ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ	13	ФАРМАКОЛОГИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ТРАВЫ ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ	59
Д.Р. Джавахян, В.С. Бобылева, В.Н. Дул, М.А. Джавахян, В.И. Зверева, О.А. Семкина, Д.В. Куркин, А.П. Плетень, Т.Ю. Татаренко-Козьмина, А.А. Прокопов, А.А. Маркарян, О.В. Иванова		А.С. Цибина, Е.Н. Зайцева, В.А. Куркин, О.В. Шарова	
ОЦЕНКА РИСКОВ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПОРОШКОВ В ДЕТСКИХ ДОЗИРОВКАХ	23	ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ	68
С.Г. Абдуллина, Д.О. Кропачева, С.Н. Егорова		И.А. Лупанова, Д.В. Шишканов, Е. Н. Курманова, Е.В. Ферубко, Е.В. Уютова, О.Л. Сайбель, В.В. Карабаева, Т.Е. Трумпе	
УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ		ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО <i>OROSTACHYS SPINOSA</i> НА ВЫРАБОТКУ УСЛОВНЫХ РЕФЛЕКСОВ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ПОДКРЕПЛЕНИЕМ У БЕЛЫХ КРЫС	75
ОБЗОР КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ. АСПЕКТЫ СОТРУДНИЧЕСТВА УПОЛНОМОЧЕННЫХ ЛИЦ	32	Я.Г. Разуваева, Е.А. Баяндуева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева	
Л.В. Шигарова, Т.Н. Артюх, Е.В. Флисюк, С.В. Петленко		ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ	
ПЕРВИЧНАЯ АККРЕДИТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ» В БГМУ. ПОДГОТОВКА, ПРОВЕДЕНИЕ, АНАЛИЗ, ОЦЕНКА РАБОТОДАТЕЛЯМИ	40	ОПЫТ ПРОФОРИЕНТАЦИОННОЙ РАБОТЫ СО ШКОЛЬНИКАМИ С ФОКУСОМ НА ПОДГОТОВКУ КАДРОВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ	82
В.А. Катаев, Г.М. Латыпова, Г.В. Аюпова, Г.Р. Иксанова, А.А. Федотова, Р.А. Халиков		И.Э. Есауленко, В.В. Ильюшин, Т.А. Бережнова, И.И. Либина, Е.А. Лунёва	

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

**STUDY OF THE POLYSACCHARIDE
COMPOSITION OF OLIVES GROWN
ON THE BASIS OF THE NIKITSKY
BOTANICAL GARDEN** 4

L.V. Ligay, S.L. Adzhiakhmetova,

L.I. Butenko, N.N. Bakova

FORMULATION OF MEDICINES

**DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION
OF AN ORAL GEL WITH EXTRACT
OF BUPLEURUM AUREUM** 13

D.R. Dzhavakhyan, V.S. Bobyleva,

V.N. Dul, M.A. Dzhavakhyan, V.I. Zvereva,

O.A. Semkina, D.V. Kurkin, A.P. Pleten,

T.Y. Tatarenko-Kozmina, A.A. Prokopov,

A.A. Markaryan, O.V. Ivanova

**RISK ASSESSMENT OF EXTEMPORAL
MANUFACTURE AND QUALITY CONTROL
OF POWDERS IN CHILDREN'S DOSAGES** 23

S.G. Abdullina, D.O. Kropacheva,

S.N. Egorova

PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

**PRODUCT QUALITY REVIEW.
ASPECTS OF COOPERATION
BETWEEN QUALIFIED PERSONS** 32

L.V. Shigarova, T.N. Artyukh, E.V. Flisyuk,

S.V. Petlenko

**PRIMARY ACCREDITATION OF SPECIALISTS
IN THE SPECIALTY "PHARMACY" IN BSMU.
PREPARATION, CONDUCTION, ANALYSIS,
EVALUATION BY EMPLOYERS** 40

V.A. Kataev, G.M. Latypova, G.V. Ayupova,

G.R. Iksanova, A.A. Fedotova, R.A. Khalikov

**FACTORS AFFECTING THE IMPLEMENTATION
OF CHANGES IN THE RULES
FOR REGISTRATION AND EXAMINATION
OF MEDICINES WITHIN THE EAEU** 46

O.G. Nefidova, D.V. Babaskin, T.M. Litvinova,

L.I. Babaskina, I.Yu. Glazkova

PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

**PHARMACOLOGY OF PHENOLIC
COMPOUNDS OF OREGANO HERB** 59

A.S. Tsybina, E.N. Zaitseva,

V.A. Kurkin, O.V. Sharova

**STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL
ACTIVITY OF EXTRACT OF STIPHNOLOBIUM
JAPONICUM FRUITS** 68

I.A. Lupanova, D.V. Shishkanov,

E.N. Kurmanova, E.V. Ferubko, E.V. Uyutova,

O.L. Sajbel, V.V. Karabaeva, T.E. Trumpe

**EFFECT *OROSTACHYS SPINOSA*
DRY EXTRACT ON CONDITIONAL
REFLEXES PRODUCTION WITH NEGATIVE
REINFORCEMENT IN WHITE RATS** 75

Ya.G. Razuvaeva, E.A. Bayandueva,

A.A. Toropova, I.G. Nikolaeva

PHARMACEUTICAL AND MEDICAL EDUCATION

**EXPERIENCE IN CAREER GUIDANCE WORK
WITH SCHOOLCHILDREN WITH A FOCUS
ON TRAINING PERSONNEL FOR THE
PHARMACEUTICAL INDUSTRY** 82

I.E. Esaulenko, V.V. Ilyushin,

T.A. Berezhnova, I.I. Libina, E.A. Lunyova

УДК 612.396.11

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.86.50.002>

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО СОСТАВА ОЛИВ, ВЫРАЩЕННЫХ НА БАЗЕ НИКИТСКОГО БОТАНИЧЕСКОГО САДА

Л.В. Лигай, канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск, liga_59@mail.ru

С.Л. Аджихметова, канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск, similla503@mail.ru

Л.И. Бутенко, канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск, rolechka2802@yandex.ru

Н.Н. Бакова, канд. с.-х. наук, заведующая научно-организационным отделом ФГБУН «НБС-ННЦ», Республика Крым, г. Ялта, tkdizain@yandex.ru

Полисахариды высших растений оказывают иммуностимулирующее, противоязвенное действия и способны сорбировать катионы тяжелых металлов, поэтому изучение новых источников полисахаридов актуально. Для исследования биологически активных компонентов наибольший интерес представляет изучение новых сортов оливы европейской (*Olea europaea* L.) – Тлемская, Ломашевская, Толгомская, Никитская, выращенных в Никитском ботаническом саду. Целью данной работы являлось выделение и изучение мономерного состава водорастворимых полисахаридов (ВРПС), пектиновых веществ (ПВ), гемицеллюлоз (ГЦ), выделенных из шрота оливок, получаемых при промышленном производстве оливкового масла. В связи с этим были реализованы следующие задачи: установление мономерного состава моносахаридов методом бумажной хроматографии, определение содержания урсонических кислот в ПВ, определение средней молекулярной массы ПВ. Установлено,

что в гидролизатах ВРПС, выделенных из оливок Тлемской, Толгомской, Никитской, обнаружена глюкоза, а в ВРПС из Ломашевской – галактоза; ПВ, выделенные из оливок Тлемской, Толгомской, Никитской, представлены глюкозой, галактуроновой кислотой, ПВ из Ломашевской – галактозой, галактуроновой кислотой; в ГЦ А из оливок Ломашевской и Толгомской обнаружены глюкоза и галактоза, Тлемской – арабиноза, Никитской – глюкоза. Молекулярная масса для ПВ оливок Тлемской равна 1652,27 г/моль, а для оливок Никитской – 1389,74 г/моль. Полученные данные по составу полисахаридов могут найти применение при разработке растительных препаратов из шрота, получаемого при промышленном производстве оливкового масла в качестве лекарственных и вспомогательных веществ.

Ключевые слова: олива европейская (*Olea europaea* L.), полисахариды, пектиновые вещества, мономерный состав, средняя молекулярная масса, урсонические кислоты

Природные полисахариды находят широкое применение в пищевой промышленности в качестве функционального ингредиента (альгинаты, каррагинаны, модифицированные целлюлозы, фуцеллеран, пектины, геллановая камедь). Кроме того, полисахариды незаменимы при производстве косметики и фармацевтических препаратов.

Известно, что природные растительные полисахариды обладают широким спектром биологической активности [1,2] и являются более предпочтительными по сравнению с другими источниками, поскольку они менее токсичны и вызывают меньше побочных эффектов.

Знаменитая средиземноморская диета обязательно включает потребление оливкового масла, которое является замечательным полезным жиром, обладающим кардиопротекторной и противовоспалительной активностью, и оливок, содержащих высокоценные биологически активные соединения.

При научном обосновании полезности средиземноморской диеты основное внимание уделяется исследованиям различных свойств оливкового масла. Но в медицинской литературе мало информации о характеристике биологически активных компонентов плодов оливок.

В настоящее время особое внимание уделяется исследованиям, посвященным полисахаридам как веществам, способствующим укреплению здоровья, в частности, путем биомедицинского применения [3–6].

Шрот, получаемый при промышленном производстве оливкового масла, известен как «оливковая выжимка» и состоит на 60–70% из воды, содержит 98% всех фенолов в плодах оливок и является потенциальным природным источником биологически активных пектиновых полисахаридов [7].

Возросший интерес к возобновляемым биоресурсам дал толчок к продолжению исследований по изучению новых полезных

для здоровья полисахаридов из плодов оливок [8–12].

Целью данной работы явилось изучение полисахаридного состава оливок маринованных, заготовленных на базе Никитского ботанического сада, для использования в качестве лекарственных и вспомогательных веществ в фармации.

Для достижения поставленной цели были реализованы следующие **задачи**: изучение количественного и качественного состава полисахаридных фракций оливок Тлемской, Ломашевской, Толгомской, Никитской; установление качественного состава их моносахаридов (после кислотного гидролиза фракций) методом бумажной хроматографии; определение содержания уроновых кислот в пектиновых веществах; определение средней молекулярной массы полисахаридов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были использованы маринованные оливки различных сортов: Тлемской ($O_{Тл}$), Ломашевской ($O_{Л}$), Толгомской ($O_{Тол}$), Никитской ($O_{Н}$), собранных в Никитском ботаническом саду.

Выделение полисахаридов из сырья (шрот, получаемый при промышленном производстве оливкового масла).

Полисахариды (ВРПС – водорастворимые полисахариды, ПВ – пектиновые вещества, ГЦ А – гемицеллюлоза А, ГЦ Б – гемицеллюлоза Б) из анализируемого сырья выделяли по схеме [13].

Для определения моносахаридного состава фракций полисахаридов проводили их гидролиз 2н кислотой серной при температуре 100°C в течение 10 часов для ВРПС и 48 ПВ, ГЦ А и ГЦ Б. Полученные гидролизаты обрабатывали бария карбонатом до pH 7,0. Состав гидролизатов определяли методом ТСХ на бумаге FN-4 (Германия). Система растворителей

«н-бутанол – уксусная кислота – вода очищенная» (БУВ) – 4:1:5. Для сравнения использовали достоверные образцы моносахаридов и уроновых кислот (глюкуроновой и галактуроновой).

Хроматограммы обрабатывали анилинфталатным реактивом, в течение 10 мин. просушивали при 20°C, а затем прогревали в сушильном шкафу 30 мин. при температуре 80°C. При этом сахара проявлялись в виде коричневых пятен [15,16].

Определение содержания уроновых кислот в пектиновых веществах $O_{тн}$ и $O_{н}$. Специфической реакцией обнаружения галактуроновой кислоты является реакция с карбазолом в сернокислой среде [16,17].

В пробирку помещали 0,5 мл 0,3% водного раствора ПВ. К раствору медленно прибавляли 5,5 мл охлажденной до 0°C концентрированной серной кислоты очищенной. Затем пробирку нагревали на кипящей водяной бане в течение 15 мин. и охлаждали в ледяной бане до комнатной температуры. Далее прибавляли 1 мл 0,2% карбазола в спирте этиловом 95%, нагревали на кипящей водяной бане 10 мин., наблюдали образование продукта реакции малинового цвета. Раствор в пробирке охлаждали до комнатной температуры.

Параллельно готовили раствор сравнения. Для этого к 0,5 мл воды в пробирке прибавляли медленно на холоде 5,5 мл охлажденной до 0°C концентрированной серной кислоты очищенной. Пробирку нагревали на кипящей водяной бане в течение 15 мин., охлаждали до комнатной температуры. Затем прибавляли 1 мл 0,2% раствора карбазола в спирте этиловом 95%, нагревали на кипящей водяной бане 10 мин., охлаждали до комнатной температуры. Определяли спектрофотометрически при длине волны 530 нм.

Содержание галактуроновой кислоты (X) вычисляли по формуле (1):

$$X = 17,9 \times \frac{D_{(520-540 \text{ нм})} \cdot V}{a}, \quad (1)$$

где 17,9 – коэффициент пересчета; $D_{520-540 \text{ нм}}$ – оптическая плотность в области максимума поглощения анализируемого раствора; V – объем раствора ПВ, мл; a – навеска порошка ПВ высушенного до постоянной массы, мг.

Содержание полигалактуроновой кислоты (ПГК) в пектиновых веществах $O_{тн}$ и $O_{н}$ вычисляли по формуле:

$$X = \%ГК \times \frac{176}{194} = 0,9 \times \%ГК, \quad (2)$$

где 176 и 194 – молекулярные веса соответственно галактуроновой кислоты и звена галактуроновой кислоты в цепи ПГК; %ГК – содержание галактуроновой кислоты, полученное по формуле (1), в %.

Определение средней молекулярной массы $O_{тн}$ и $O_{н}$. Среднюю молекулярную массу определяли с помощью метода вискозиметрии [18,19] с использованием капиллярного вискозиметра Оствальда.

Для расчета использовали величину вязкости, не зависящую от концентрации раствора, т. е. характеристическую вязкость $[\eta]$ и уравнение Марка – Куна – Хаувинка (3):

$$M = \sqrt[3]{\frac{[\eta]}{K}}, \quad (3)$$

где $[\eta]$ – характеристическая вязкость; M – молекулярная масса полимера.

В расчетах использовали литературные данные K и α , характерные для большинства полисахаридов: $K = 1,1 \cdot 10^{-5}$; $\alpha = 1,2$ [19,20].

Для определения характеристической вязкости предварительно вычисляли относительную ($\eta_{отн}$), удельную ($\eta_{уд}$), приведенную ($\eta_{пр}$) вязкости по формулам 4, 5, 6:

$$\eta_{отн} = \frac{t \cdot \rho}{t_0 \cdot \rho_0}, \quad (4)$$

где t_0 – время истечения растворителя, сек; t – время истечения раствора, сек; ρ_0 – плотность растворителя, г/см³; ρ – плотность раствора, г/см³.

$$\eta_{уд} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta} = \eta_{отн} - 1, \quad (5)$$

$$\eta_{пр} = \frac{\eta_{уд}}{C}, \quad (6)$$

где C – концентрация раствора, %; η и η_0 – вязкость раствора ВРПС или ПВ и воды очищенной соответственно.

После определения средней молекулярной массы рассчитывали степень полимеризации пектинов по формуле (7):

$$\begin{aligned} \text{степень полимеризации} &= \\ &= \text{М.м. пектина} : 176, \end{aligned} \quad (7)$$

где М.м. – молярная масса пектина; 176 – молярная масса мономера пектина – галактуронової кислоты (176 г/моль).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения состава полисахаридов, выделенных с разных сортов *O. europaea*, представлены в табл. 1.

Обнаружили, что в $O_{Тл}$ преобладают ВРПС (4,04±0,16%), а в $O_{Н}$ преобладают ПВ (1,41±0,06%) и ГЦ А (5,34±0,21%). Наиболее

высокое содержание ПВ наблюдали в $O_{Тл}$ и $O_{Н}$. Поэтому именно для этих фракций определяли среднюю молекулярную массу.

Результаты анализа мономерного состава исследуемых фракций полисахаридов представлены в табл. 2.

Результаты хроматографического анализа гидролизатов полисахаридов, представленные в табл. 2, показали, что в гидролизатах ВРПС, выделенных из оливо $O_{Тл}$, $O_{То}$, $O_{Н}$, обнаружена глюкоза, а в ВРПС из $O_{Л}$ – галактоза; ПВ, выделенные из оливо $O_{Тл}$, $O_{То}$, $O_{Н}$ представлены глюкозой, галактуронової кислотой, ПВ из $O_{Л}$ – галактозой, галактуронової кислотой; в ГЦ А из $O_{Л}$ и $O_{То}$ обнаружены глюкоза и галактоза, $O_{Тл}$ – арабиноза, $O_{Н}$ – глюкоза.

Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора относительно раствора сравнения на спектрофотометре в области 530 нм [18]). Спектр поглощения комплекса галактуронової кислоты с карбазолом ПВ $O_{Тл}$ (1) и $O_{Н}$ (2) представлен на рис. 1.

Результаты анализа ПВ оливо $O_{Тл}$ и $O_{Н}$ на содержание галактуронової кислоты (ГК) в % представлены в табл. 3.

Таким образом, результаты исследований, представленные в табл. 3, показывают, что содержание галактуронової кислоты в ПВ $O_{Тл}$ составляет 62,23±1,29%, а $O_{Н}$ – 66,51±1,23%. Результаты исследований показывают, что содержание полигалактуронової кислоты в ПВ $O_{Тл}$ составляет 56,01%, а $O_{Н}$ – 59,86%.

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ОЛИВ РАЗЛИЧНЫХ СОРТОВ

Содержание фракций, %, (n=3)	Вид сырья			
	$O_{Тл}$	$O_{Л}$	$O_{То}$	$O_{Н}$
ВРПС	4,04±0,16	1,12±0,03	0,72±0,02	1,20±0,07
ПВ	1,07±0,04	0,82±0,03	0,82±0,04	1,41±0,06
ГЦА	5,16±0,18	11,11±0,32	11,37±0,34	5,34±0,21
ГЦБ	Не обнаружено			

Таблица 2

**МОНОСАХАРИДНЫЙ СОСТАВ ГИДРОЛИЗАТОВ ПОЛИСАХАРИДОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ОЛИВ ТЛЕМСКОЙ, ЛОМАШЕВСКОЙ, ТОЛГОМСКОЙ, НИКИТСКОЙ**

Фракции	Вид сырья	Обнаруженные моносахара и уроновые кислоты
ВРПС	$O_{Тл}$	глюкоза
	$O_{Л}$	галактоза
	$O_{То}$	глюкоза
	$O_{Н}$	глюкоза
ПВ	$O_{Тл}$	Глюкоза, галактурановая кислота
	$O_{Л}$	Галактоза, галактурановая кислота
	$O_{То}$	Глюкоза, галактурановая кислота
	$O_{Н}$	Глюкоза, галактурановая кислота
ГЦ А	$O_{Тл}$	Арабиноза
	$O_{Л}$	Глюкоза, галактоза
	$O_{То}$	Глюкоза, галактоза
	$O_{Н}$	Глюкоза

Кривая спектрального сканирования

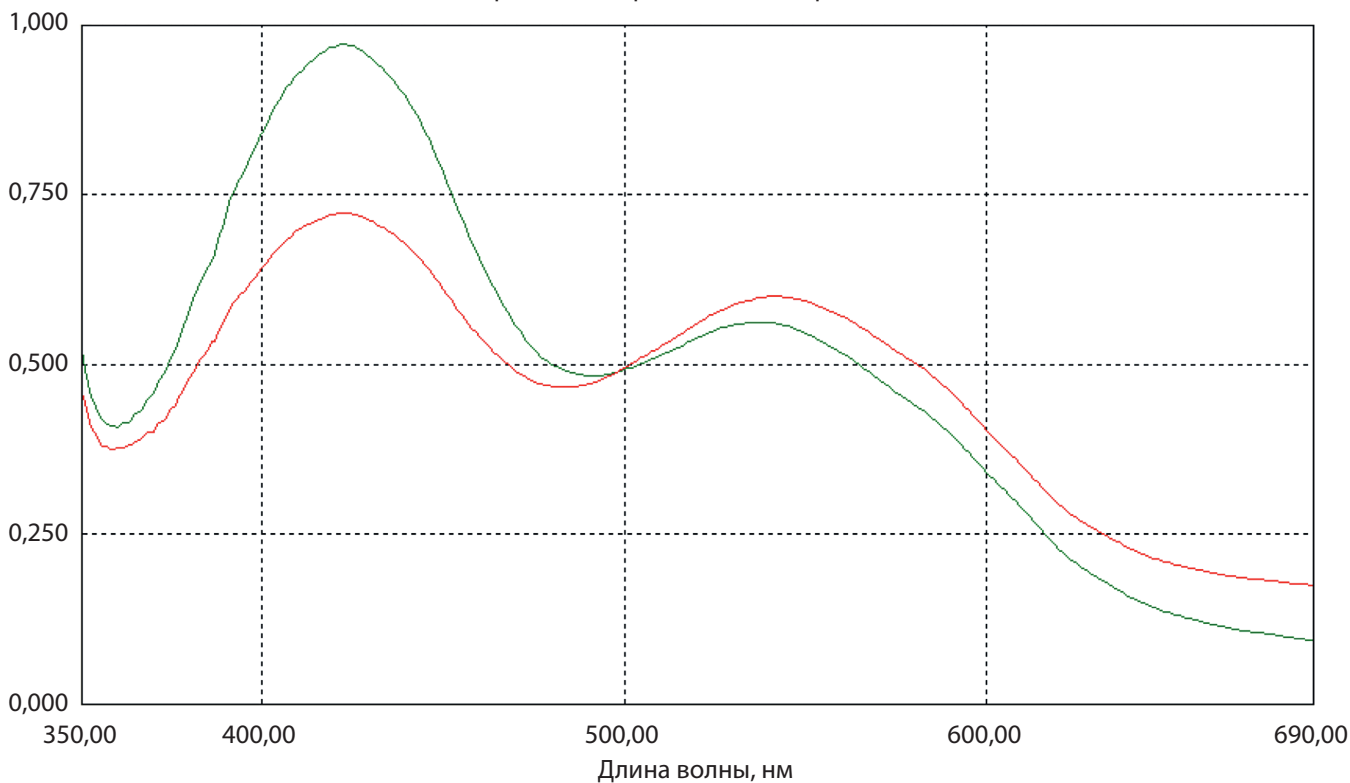


РИС. 1. Спектр поглощения комплекса галактурановой кислоты с карбазолом

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГК В ПВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ОБЪЕКТОВ**

$O_{Тл}$		$O_{Н}$	
X, %	Метрологические характеристики	X, %	Метрологические характеристики
62,87	$S = 1,2302;$ $S_x = 0,5022;$ $\Delta x = 1,2907;$ $\epsilon = 2,07\%;$ $x \pm \Delta \bar{x} = 62,23 \pm 1,29.$	67,01	$S = 1,1752;$ $S_x = 0,4798;$ $\Delta x = 1,2330;$ $\epsilon = 1,85\%;$ $x \pm \Delta \bar{x} = 66,51 \pm 1,23.$
61,42		66,85	
63,05		66,24	
60,11		65,57	
62,64		68,36	
63,31		65,04	
$\bar{x} = 62,23$		$\bar{x} = 66,51$	

Результаты определения молекулярной массы пектиновых веществ олив Тлемской и Никитской.

Результаты определения вязкости водных растворов ПВ олив Тлемской и Никитской представлены в табл. 4 и на рис. 2.

Результаты определения характеристической вязкости ($[\eta]$) на примере ПВ олив Тлемской и Никитской представлены на рис. 2.

Величину характеристической вязкости ($[\eta]$) находят по величине отрезка, найденного при отсекании прямыми на оси ординат (рис. 2). Для ПВ $O_{Тл}$ и $O_{Н}$ эта величина составила 0,08 и 0,065 соответственно. Молекулярная масса ПВ $O_{Тл}$ и $O_{Н}$ равна 1652,270 г/моль и 1389,74 г/моль соответственно, средняя степень полимеризации ПВ $O_{Тл}$ и $O_{Н}$ составила 9,39 кДа и 7,90 кДа соответственно.

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЯЗКОСТИ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ПВ
ОЛИВ ТЛЕМСКОЙ И НИКИТСКОЙ**

Концентрация, С%	ПВ $O_{Тл}$				ПВ $O_{Н}$			
	Время, t, сек	$\eta_{отн}$	$\eta_{уд}$	$\eta_{пр}$	Время, t, сек	$\eta_{отн}$	$\eta_{уд}$	$\eta_{пр}$
H ₂ O	25,27	–	–	–	25,80	–	–	–
0,25	25,69	1,01	0,01	0,045	26,23	1,02	0,02	0,8
0,3	26,08	1,03	0,03	0,1	25,89	1,003	0,003	0,01
0,4	26,54	1,05	0,05	0,125	27,53	1,07	0,07	0,175
0,6	27,55	1,09	0,09	0,15	27,60	1,07	0,078	0,12
0,8	29,17	1,15	0,15	0,19	27,28	1,06	0,06	0,075
1	29,31	1,17	0,17	0,17	28,76	1,11	0,11	0,11

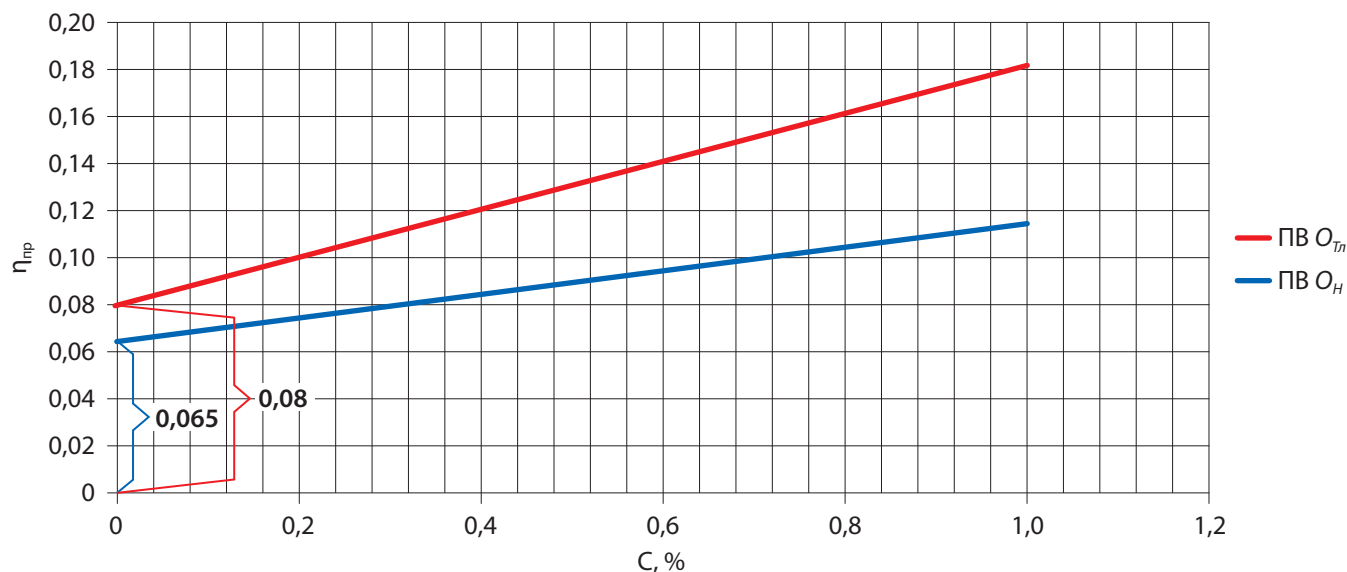


РИС. 2. Зависимость приведенной вязкости от концентрации растворов ПВ, полученных из шрота оливок Тлемской и Никитской

ВЫВОДЫ

Установлено, что ВРПС, выделенные из оливок $O_{Тн}$, $O_{То}$, $O_{Н}$ представлены глюкозой, а ВРПС из $O_{Л}$ – галактозой; в ПВ, выделенных из оливок $O_{Тн}$, $O_{То}$, $O_{Н}$ обнаружены глюкоза, галактуроновая кислота, в ПВ из $O_{Л}$ – галактоза, галактуроновая кислота; в ГЦ А из $O_{Л}$ и $O_{То}$ – глюкоза и галактоза, $O_{Тн}$ – арабиноза, $O_{Н}$ – глюкоза. Молекулярная масса ПВ $O_{Тн}$ и $O_{Н}$ равна 1652,270 г/моль и 1389,74 г/моль соответственно, средняя степень полимеризации ПВ $O_{Тн}$ и $O_{Н}$ составила 9,39 кДа и 7,90 кДа соответственно.

Содержание галактуроновой кислоты в ПВ $O_{Тн}$ составляет $62,23 \pm 1,29\%$, а $O_{Н}$ – $66,51 \pm 1,23\%$.

Полученные данные по составу полисахаридов могут найти применение при разработке растительных препаратов из шрота оливок Тлемской, Ломашевской, Толгомской, Никитской.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Liu J., Willför S., Xu C. A review of bioactive plant polysaccharides: biological activities, functionalization, and biomedical applications // *Bioact. Carbohydr. Diet. Fibre*. 2015; 5: 31–61.
2. Cho C.W., Han C.J., Rhee Y.K., Lee Y.C., Shin K.S., Shin J.S. et al. Cheonggukjang polysaccharides enhance immune activities and prevent cyclophosphamide-induced immunosuppression // *Int.J. Biol. Macromol.* 2015; 72: 519–525.
3. Wong T.W., Colombo G., Sonvico F. Pectin Matrix as Oral Drug Delivery Vehicle for Colon Cancer Treatment // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2011; 12: 201–214. DOI: 10.1208/s12249-010-9564-z
4. Katav T., Liu L., Traitel T., Goldbart R., Wolfson M., Kost J. Modified pectin-based carrier for gene delivery: cellular barriers in gene delivery course // *J. Control. Release*. 2008; 130: 183–191. DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.06.002
5. Rehman A., Ahmad T., Aadil R.M., Spotti M.J., Bakry A.M., Khan I.M., Tong, Q. Pectin polymers as wall materials for the nano-encapsulation of bioactive compounds // *Trends in Food Science & Technology*. 2019; 90: 35–46. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.05.015
6. Smistad G., Bøyum S., Alund S.J., Samuelsen A.B.C., & Hiorth M. The potential of pectin as a stabilizer for liposomal drug delivery systems // *Carbohydrate Polymers*. 2012; 90(3): 1337–1344. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.07.002
7. Coimbra M. A, Cardoso S. M, Lopes-da-Silva J.A. Olive pomace, a source for valuable arabinan-

- rich pectic polysaccharides // *Top. Curr. Chem.* 2010; 294: 129–41. DOI: 10.1007/128_2010_60
8. Bermúdez-Oria A., Rodríguez-Gutiérrez G., Alaiz M., Vioque J., Girón-Calle J., Fernández-Bolaños J. Pectin-rich extracts from olives inhibit proliferation of Caco-2 and THP-1 cells // *Food & Function.* 2019; 10: 4844. DOI: 10.1039/C9FO00917E
 9. Rubio-Senent F., Rodríguez-Gutiérrez G., Lama-Muñoz A., Fernández-Bolaños J. Pectin extracted from thermally treated olive oil by-products: Characterization, physico-chemical properties, in vitro bile acid and glucose binding // *Food Hydrocolloids.* 2015; 43: 311–321. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2014.06.001
 10. Vierhuis E., Korver M., Schols H.A., & Voragen A.G. Structural characteristics of pectic polysaccharides from olive fruit (*Olea europaea* cv moraiolo) in relation to processing for oil extraction // *Carbohydrate Polymers.* 2003; 51(2): 135–148. DOI: 10.1016/s0144-8617(02)00158-3
 11. Lama-Muñoz A., Rodríguez-Gutiérrez G., Rubio-Senent F., Fernández-Bolaños J. Production, characterization and isolation of neutral and pectic oligosaccharides with low molecular weights from olive by-products thermally treated // *Food Hydrocolloids.* 2012; 28(1): 92–104. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2011.11.008
 12. Ribeiro T.B., Oliveira A., Coelho M., Veiga M., Costa E.M., Silva S., Pintado M. Are olive pomace powders a safe source of bioactives and nutrients? // *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2020; 101(5): 1963–1978. DOI: 10.1002/jsfa.10812
 13. Кочетков Н.К. Химия биологически активных природных соединений. М., 1970. – 486 с.
 14. Кусакина М.Г., Суворов В.И., Чудинова Л.А. Большой практикум «Биохимия». Лабораторные работы: учеб. пособие // Перм. гос. нац. исслед. ун-т. Пермь, 2012. С. 31–33.
 15. Аджиахметова С.Л., Червонная Н.М., Поздняков Д.И., Оганесян Э.Т. Изучение суммарного содержания антиоксидантов, полисахаридов, элементного состава и аминокислот растительного сырья смородины черной // *Химиярастительного сырья.* 2021; 3: 265–274.
 16. Зависимость колориметрической реакции галактуроновой кислоты и нейтральных моносахаридов с карбазолом от условий ее проведения / М.П. Филиппов и др. // *Изв. АН Молд. ССР. Серия биол. и хим. наук.* 1986. №1. С. 75.
 17. Гашевская А.С. Потенциометрический и карбазол-серный методы определения галактуроновой кислоты в растительных полисахаридах // *Успехи современного естествознания.* 2016; 2: 9–15.18.
 18. ОФС.1.2.1.0015.15 Вязкость. Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-0015-15-vyazkost/>
 19. Бондалетова Л.И., Сутягин В.М. Вискозиметрический метод определения молекулярной массы: Методическое пособие по выполнению лабораторных работ по курсу «Химия и физика высокомолекулярных соединений» для студентов направления 550800, специальности 250500 // Томск: изд-во ТПУ, 2003. – 12 с.
 20. Кабирова Т.Г., Аджиахметова С.Л., Мыкоц Л.П., Оганесян Э.Т. Некоторые физико-химические характеристики полисахаридов ягод крыжовника отклоненного // *Фармация и фармакология.* 2015; 3(10): 49–52.

STUDY OF THE POLYSACCHARIDE COMPOSITION OF OLIVES GROWN ON THE BASIS OF THE NIKITSKY BOTANICAL GARDEN

L.V. Ligay, S.L. Adzhiakhmetova, L.I. Butenko, N.N. Bakova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of VolgGMU, Pyatigorsk, Russia

*Higher plant polysaccharides have an immunostimulatory, antiulcer effect and are able to absorb heavy metal cations, so the study of new sources of polysaccharides is relevant. For the study of biologically active components, the study of new varieties of *Olea europaea* L. – Tlemskaya, Lomashevskaya, Tolgomskaya, Nikitskaya – grown in the Nikitsky Botanical Garden is of the greatest interest. The purpose of this work was to study the composition of water-soluble polysaccharides (WSPS), pectin substances (PV), hemicelluloses (HC) isolated from olive oil meal obtained in the industrial production of olive oil. In connection with this, the following tasks were implemented: determination of the monomeric composition of monosaccharides by paper chromatography, determination of the content of uronic acids in HP, determination of the average molecular weight of HP. It has been established that glucose was found in the hydrolysates of VRPS isolated from the Tlemskaya, Tolgomskaya, and Nikitskaya olives, and galactose was found in the VRPS from Lomashevskaya; PV isolated from Tlemskaya, Tolgomskaya, Nikitskaya olives are represented by glucose, galacturonic acid, PV from Lomashevskaya – galactose, galacturonic acid; in HC A from Lomashevskaya and Tolgomskaya olives, glucose and galactose were found, Tlema – arabinose, Nikitskaya – glucose. The molecular weight for the PV of the Tlemskaya olive is 1652.27 g/mol, and for the Nikitskaya olive it is 1389.74 g/mol. The obtained data on the composition of polysaccharides can be used in the development of herbal preparations from oilseed meal obtained in the industrial production of olive oil as medicinal and excipients.*

Keywords: *Olea europaea* L., polysaccharides, pectin substances, monomeric composition, average molecular weight, uronic acids

УДК 615.454.122; 615.32

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.38.88.003>

РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГЕЛЯ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ С ЭКСТРАКТОМ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ

Д.Р. Джавахян, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории разработки и внедрения инновационных лекарственных средств Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, diana2114@yandex.ru

В.С. Бобылева, младший научный сотрудник отдела химии природных соединений ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, vitaliya.bobyleva@yandex.ru

В.Н. Дул, канд. фарм. наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории разработки и внедрения инновационных лекарственных средств Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ведущий научный сотрудник, отдела химии природных соединений ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, dvnslava@yandex.ru

М.А. Джавахян, доктор фарм. наук, доцент, заместитель директора по разработке и внедрению НОИ «Институт фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, главный научный сотрудник экспериментально-технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, akorovatarina13@mail.ru

В.И. Зверева, канд. фарм. наук, зав. научно-исследовательской лабораторией разработки и внедрения инновационных лекарственных средств Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, valentinsca1988@mail.ru

О.А. Семкина, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, setkina@vilarnii.ru

Д.В. Куркин, доктор фарм. наук, доцент, директор Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, strannik986@mail.ru

А.П. Плетень, доктор биол. наук, профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, pleatol@mail.ru

Т.Ю. Татаренко-Козьмина, доктор биол. наук, профессор, зав. кафедрой медицинской биологии с основами клеточной и молекулярной биотехнологии НОИ «Клиническая медицина им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, kosmtina025@gmail.com

А.А. Прокопов, доктор хим. наук, доцент, зав. кафедрой общей и биоорганической химии ГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, pral@mail.ru

А.А. Маркарян, доктор фарм. наук, профессор, проректор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, markaryanaa@msmsu.ru

О.В. Иванова, канд. фарм. наук, научный сотрудник НИЛ «Экономики и фармации» Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, ovivanova134@mail.ru

В статье представлена разработка состава и технологии геля для приема внутрь, содержащего в качестве активной субстанции володушки золотистой травы экстракт сухой. Осуществлен подбор вспомогательных веществ для достижения удовлетворительных вкусовых качеств и реологических показателей геля. Подобраны оптимальные технологические условия для производства разработанной лекарственной формы, проведена оценка качества полученного геля согласно требованиям нормативной документации – определение pH, подлинности, количественное определение ДВ.

Ключевые слова: володушка золотистая, гель, фармацевтическая технология

Современный этап развития фармацевтической науки, особенно в области создания высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов, характеризуется изменением структуры производства и способов доставки лекарственных веществ в организм человека [1,2].

Одним из перспективных направлений в данной области является разработка гелей для приема внутрь, поскольку данная лекарственная форма демонстрирует высокую приверженность к применению среди пациентов педиатрической и гериатрической практики, а также у пациентов, страдающих дисфагией [3–6].

Ассортимент гелей для перорального применения представлен в основном лекарственными препаратами (ЛП) и биологически активными добавками (БАД), содержащими витамины и сорбенты [7]. Согласно информации нормативной документации, а также результатам экспериментальных исследований (органолептический контроль, реологические показатели) зарегистрированных ЛП и БАД («Биовиталь», «Супрадин Киндер гель», «Черникоежка», «Энтеросгель»), все образцы

представляют собой неньютоновские жидкости с упруго-вязко-пластичной системой, способны к восстановлению структуры, равномерному распределению по слизистым оболочкам и высвобождению действующих веществ. Несомненно, все перечисленные преимущества позволяют судить об актуальности исследования и перспективности создания гелей для приема внутрь, обладающих различным фармакотерапевтическим действием.

Целью исследования стала разработка геля для приема внутрь с сухим экстрактом травы володушки золотистой для расширения ассортимента лекарственных препаратов растительного происхождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – володушки золотистой травы (*Bupleurum aureum* Fisch. seu *longifolium* L.) экстракт сухой (ВЗТЭС).

Вспомогательные вещества: натрия альгинат пищевой (ГОСТ 33310-2015), карбопол 940P (USP/NF, монография Carbomer 940, фирма ACROS Organics, Бельгия NF), NaКМЦ (ТУ 2231-034-79249837-2006), МЦ-8 и МЦ-16 (ТУ 2231-107-05742755-96), хитозан пищевой кислоторастворимый (ГОСТ Р 55577-2013), хитозан сукцинат водорастворимый (ТУ 9284-027-11734126-08), глицерин (ГФ XIV, ФС.2.2.0006.15 «Глицерол» или Eur. Ph.8.0, 01/2008:0496), калия сорбат (Eur. Ph.8.0, 01/2008:0618, ГОСТ Р 55583–2013).

Определение подлинности проводили с использованием качественных реакций на *арбутин* (реакция с натрия молибдатом в щелочной среде); *флавоноиды* (реакция с магнием в кислой среде); *инулин* (реакция с йодом – отрицательная, реакция с тимолом и серной кислотой – положительная); *органические кислоты* (реакция с натрия гидроксидом в присутствии метиленового синего и метиленового оранжевого); *калия сорбат*

(подлинность проверяли одновременно с количественным определением).

Количественное определение биологически активных веществ проводили методом УФ-спектрофотометрии (спектрофотометр Shimadzu, UV-1800).

Определение рН разработанных образцов геля проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия» на приборе ионометр универсальный Sartorius Meter PP20 (Германия).

Для изучения структурно-механических свойств гелевых композиций с экстрактом володушки золотистой и их плацебо (ОФС.1.2.1.0015 «Вязкость» ГФ) использовали вискозиметр Brookfield DV-II типа RV (Германия). Анализируемый объект в необходимом количестве помещали в измерительный резервуар. Для каждого образца проводили три измерения с интервалом в 30 минут при температуре 20°C. Скорость вращения внутреннего цилиндра изменяли последовательно от 0,01 до 1,50 об/с (по 12 скоростям вращения). После достижения максимального для данного прибора касательного напряжения сдвига скорость вращения последовательно уменьшали. Обработку экспериментальных данных проводили по разработанной программе Brookfield Engineering Laboratories.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве структурообразователей в разрабатываемом геле с экстрактом володушки золотистой предложены: натрия альгинат пищевой, карбопол 940Р, NaКМЦ, МЦ-8 и МЦ-16, хитозан пищевой кислоторастворимый и хитозан сукцинат водорастворимый [8]. Предварительным критерием отбора структурообразователя была оценка органолептических свойств разработанных образцов. Несмотря на результаты органолептического контроля, свидетельствующие о допустимых показателях

качества полученных гелевых композиций, необходимо изучить влияние растительного экстракта на вязкость гидрогелей и концентрацию структурообразователя.

Сравнительное изучение реологических свойств разработанных экспериментальных образцов свидетельствует о том, что природа структурообразователя оказывает значительное влияние на реологические свойства изучаемых композиций [5,9]. Полученные графики зависимости эффективной вязкости от напряжения сдвига для экспериментальных гелевых композиций, содержащих 1,0 г ВЗТЭС, на основах натрия альгината, МЦ, NaКМЦ, хитозана демонстрируют мгновенное изменение структуры, затем последующий плавный переход до полного разрушения (восходящая кривая) и восстановления (нисходящая кривая) системы, а также узкие петли гистерезиса. Образование петель гистерезиса характеризует тиксотропию и оптимальные потребительские качества, такие как экструзия из туб и распределение [10,11].

На основании данных, полученных в результате сравнительного изучения реологических свойств гидрогелевых композиций, разработаны экспериментальные образцы следующего состава на основе: 7% NaКМЦ; 5% МЦ-8; 5% МЦ-16; 5% натрия альгината, 5% хитозана кислоторастворимого и 5% хитозана сукцината водорастворимого. Экспериментальные образцы по внешнему виду представляли собой гели от светло-желтого до коричневого цвета с характерным запахом экстракта.

При рассмотрении гелей в качестве альтернативы таблеткам, капсулам и другим лекарственным формам для приема внутрь необходимо определение значения рН разработанных составов [3] (табл. 1).

Результаты исследования продемонстрировали, что показатели значения рН испытуемых образцов находятся в области от 4,5–5,7.

Учитывая назначение и способ приема лекарственной формы, очевидным является

Таблица 1

ЗНАЧЕНИЕ ВОДОРОДНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ ГЕЛЯ С ВЗТЭС

Экспериментальные образцы / № образца	Значение pH экспериментальных образцов					
	NaКМЦ 7%	МЦ-8 5%	МЦ-16 5%	Na альгинат 7%	Хитозан в/р 5%	Хитозан к/р 5%
	1	2	3	4	5	6
Гель	4,9±0,2	4,6±0,5	4,6±0,3	5,2±0,2	5,6±0,3	4,5±0,2
Плацебо	5,0±0,3	4,7±0,2	4,7±0,2	5,3±0,4	5,7±0,2	4,6±0,3

необходимость введения корригентов вкуса, в качестве которых использовались наиболее распространенные субстанции, входящие в состав пероральных лекарственных форм: сорбит, изомальт, мальтитол, цикламат натрия (E952), сахаринат натрия (E954), лимонная кислота [3]. В результате определения субъективных свойств вкусовых качеств перорального геля наиболее оптимальным явилось сочетание лимонной кислоты и сорбита.

По результатам проведенного исследования разработан гель для приема внутрь с володушки золотистой травы экстрактом сухим следующего состава (табл. 2).

Результаты исследований по определению показателей качества геля для приема внутрь

с экстрактом володушки золотистой – в соответствии требованиями ГФ XIV ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази».

Стабильность лекарственных форм, как известно, зависит от технологических процессов, которые обеспечивают качество ЛП в процессе длительного хранения, поэтому изучение параметров производства, последовательности введения субстанций, времени гомогенизации, а также температурного режима занимают важное место в процессе разработки. Кроме того, рациональный подход к обоснованию выбора способов введения субстанций позволяет оптимизировать производственные затраты. Изученные ранее свойства экстракта володушки золотистой и вспомогательных

Таблица 2

СОСТАВ ГЕЛЯ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ С ВЗТЭС

Наименование субстанции	Нормативный документ	Количество	Назначение
ВЗТЭС	Проект ФС	1,0	Субстанция гепатопротекторного действия
Лимонная кислота	ГФ XIV, ФС.2.1.0024.15	0,5	Регулятор pH баланса, корригент вкуса, усилитель натрия бензоата
Сорбит	ГОСТ 25268–82	3,0	Корригент вкуса
МЦ-8	ТУ 2231-107-05742755-96	3,0	Структурообразователь
Натрия бензоат	ГФ XV, ФС.2.1.0516	0,2	Консервант
Вода очищенная	ГФ XV, ФС.2.2.0020	До 100,0	Дисперсионная среда

веществ, входящих в состав разрабатываемого геля, свидетельствуют об их полярности и способности образовывать гидрогелевые композиции [12,13].

Для выбора рациональной схемы производства геля с экстрактом володушки золотистой были изучены образцы, полученные в результате различных способов введения компонентов гелевой композиции. Получен образец, в основу технологии изготовления которого легло первоначальное растворение субстанций в дисперсионной среде, а также образец, в котором в заранее полученную основу вводили лимонную кислоту,

володушки золотистой экстракт, натрия бензоат, сорбит.

Результаты изучения влияния технологических процессов на получение геля с экстрактом володушки золотистой представлены в табл. 3, 4.

Внешний вид геля оценивали сразу после его получения. При изготовлении геля по ТП 1 введенный экстракт не растворялся в основе ввиду образования вязкой системы при понижении температуры до 20–25°C. В данном случае на поверхности геля образовывалась непрозрачная пенка желтого цвета, которая после хранения в течение 7 суток исчезала,

Таблица 3

ПАРАМЕТРЫ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЯ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ С ВЗТЭС (ТП 1)

Стадия ТП	Параметр	Экспериментальные значения	Нормативный показатель
Введение очищенной воды	Количество (г)	2000	2000
	Скорость перемешивания (об/мин)	60	60
	Температура (°C)	20–23	20
Введение бензоата натрия	Количество (г)	6,0	6,0
	Скорость перемешивания (об/мин)	60–70	60–70
	Длительность перемешивания (мин)	5–10	7
	Температура (°C)	20–23	22,6
	Внешний вид	Прозрачный раствор	Соответствует
Введение лимонной кислоты	Количество (г)	15,0	15,0
	Скорость перемешивания (об/мин)	60–70	60–70
	Длительность перемешивания (мин)	5–10	5
	Температура (°C)	Не менее 20	24,8
	Внешний вид	Прозрачный раствор	Соответствует
Введение сорбита	Количество (г)	6,0	6,0
	Скорость перемешивания (об/мин)	60–70	60–70
	Длительность перемешивания (мин)	10–15	10
	Температура (°C)	20–25	23,5
	Внешний вид	Прозрачный раствор	Соответствует

Стадия ТП	Параметр	Экспериментальные значения	Нормативный показатель
Введение ВЗТЭС	Количество (г)	30,0	30,0
	Скорость перемешивания (об/мин)	60–70	60–70
	Длительность перемешивания (мин)	20–25	20
	Температура (°С)	20–25	24
	Внешний вид	Гомогенный	Соответствует
Введение МЦ	Количество (г)	90,0	90,0
	Скорость перемешивания (об/мин)	50–70	60
	Длительность перемешивания (мин)	60–90	75
	Температура (°С)	20–25	24
	Внешний вид	Гомогенный	Соответствует
Введение очищенной воды	Количество добавленной воды (г)	769,0	
	Скорость перемешивания (об/мин)	60–70	60
	Длительность перемешивания (мин)	10–30	15
	Масса готового продукта (г)	3000	2935
	Внешний вид	Однородный (гомогенный) мутный гель коричневого цвета с характерным запахом экстракта. Имеется большое количество пузырьков воздуха	Не соответствует
	рН	от 4,00 до 5,00	4,6
Плотность (г/см ³)	от 1,00 до 1,15	1,05	

а гель изменял цвет. Это обстоятельство можно объяснить, опираясь на теорию растворов ВМС и практические материалы научной литературы, свидетельствующие о том, что для получения стабильных гидрогелевых систем необходима стадия набухания до достижения равновесной концентрации по всему объему [8,14].

Экспериментальный образец геля, полученный по ТП 2 с предварительным набуханием МЦ и последующим введением ВЗТЭС, представлял собой гомогенную систему, прозрачную, от темно-коричневого до светло-

коричневого цвета с характерным запахом экстракта. Срок хранения – 2 года при температуре не выше 20°С.

Одним из критериев качества лекарственных средств является стабильность в процессе хранения, которая определяется в соответствии с требованиями ГФ XV ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» по показателям: внешний вид, определение водородного показателя водного извлечения, подлинность, количественное содержание, микробиологическая чистота.

Таблица 4

**ПАРАМЕТРЫ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЯ
ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ С ВЗТЭС (ТП 2)**

Стадии ТП	Параметр	Предварительные спецификации	Результаты
Введение очищенной воды	Количество (г)	1500	1500
	Скорость перемешивания (об/мин)		
	Температура (°C)	20–25	23
Введение МЦ	Количество (г)	90,0	90,0
	Набухание	60–120	120
	Длительность перемешивания (мин)	40–60	45
	Температура (°C)	20–25	23
	Внешний вид	Гомогенный	Соответствует
Введение очищенной воды	Количество (г)	1000,0	1269,0
	Скорость перемешивания (об/мин)	60–70	120
	Длительность перемешивания (мин)	40–60	45
	Внешний вид	Гомогенный	Соответствует
Введение бензоата натрия	Количество (г)	6,0	6,0
	Скорость перемешивания (об/мин)	60–70	60–70
	Длительность перемешивания (мин)	5–10	7
	Температура (°C)	20–23	22,6
	Внешний вид	Прозрачный раствор	Соответствует
Введение лимонной кислоты	Количество (г)	15,0	15,0
	Скорость перемешивания (об/мин)	60–70	60
	Длительность перемешивания (мин)	5–10	7
	Внешний вид	Прозрачный раствор	Соответствует
	Температура (°C)	20–25	22,8
	Внешний вид	Прозрачный раствор	Соответствует
	Температура (°C)	20–25	23,5
Введение ВЗТЭС	Количество (г)	30,0	30,0
	Скорость перемешивания (об/мин)	60–70	60
	Длительность перемешивания (мин)	20–40	25
	Температура (°C)	20–25	24,5
	Внешний вид	Гомогенный	Соответствует

Стадии ТП	Параметр	Предварительные спецификации	Результаты
Введение сорбита	Количество (г)	6,0	6,0
	Скорость перемешивания (об/мин)	60–70	60–70
	Длительность перемешивания (мин)	10–15	10
	Температура (°С)	20–25	23,5
	Внешний вид	Прозрачный раствор	Соответствует
Введение очищенной воды	Количество добавленной воды (кг)	269,0	269,0
	Скорость перемешивания (об/мин)	60–70	65
	Длительность перемешивания (мин)	10–20	15
	Масса готового продукта (г)	3000	2950
	Внешний вид	Однородный (гомогенный) гель коричневого цвета с характерным запахом экстракта	Соответствует
	рН	от 4,0 до 5,0	4,5
	Плотность (г/см ³)	от 1,00 до 1,15	1,08

Для оценки содержания суммы фенольных соединений в геле володушки золотистой разработана методика количественного определения суммы фенольных соединений в пересчете на рутин в геле для приема внутрь из володушки золотистой травы экстракта сухого.

ВЫВОДЫ

1. На основании результатов экспериментальных исследований по обоснованию выбора вспомогательных веществ разработан оптимальный состав геля для приема внутрь с экстрактом володушки золотистой, который представляет потенциальную альтернативу твердым лекарственным формам для профилактики и лечения заболеваний печени.

2. Проведена сравнительная оценка технологии получения геля и предложена рацио-

нальная схема, установлено влияние способа введения сухого экстракта в лекарственную форму.

3. Установлены показатели качества геля для приема внутрь в процессе хранения в соответствии с требованиями нормативной документации по основным показателям: внешний вид, однородность, значение рН, подлинность, количественное определение содержания ДВ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aggarwal G., Nagpal M. *Pharmaceutical Polymer Gels in Drug Delivery // Polymer Gels.* – 2018. – P. 249–284.
2. Бахрушина Е.О., Анурова М.Н., Демина Н.Б., Иванников Г.Ю. *Перспективы и основные аспекты фармацевтической разработки гелей для приема внутрь // Химико-фарма-*

- цветнический журнал. – 2019. – Т. 53. – №9. – С. 26–32.
3. Satyanarayana D. A., Kulkarni P. K., Shiva-kumar H. G. Gels and jellies as a dosage form for dysphagia patients: A review // *Current Drug Therapy*. – 2011. – Vol. 6. – P. 79–86.
 4. Джавахян М.А., Павец Н.Р., Семкина О.А. и др. Разработка геля для приема внутрь для коррекции уровня глюкозы в крови // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2023. – Т. 26. – №8. – С. 12–21.
 5. Хаджиева З.Д., Кузнецов А.В., Бирюкова Д.В. Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – №5(2) – С. 436–440.
 6. Семкина О.А., Зверева В.И., Джавахян М.А., Павец Н.Р. Обоснование выбора структурообразователей геля для приема внутрь с субстанцией растительного происхождения // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2022. – Т. 25. – №9. – С. 16–25.
 7. Загоруйко Е.Ю., Теслев А.А. Гели для приема внутрь. Часть 1. Лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2017. – №3. – С. 42–48.
 8. Джавахян М.А., Давыдова А.В., Комкова С.П., Семкина О.А. Современные основообразующие вещества в технологии мягких лекарственных форм // *Фармация*. – 2015. – №8. – С. 43–46.
 9. Загоруйко Е.Ю., Теслев А.А. Гели для приема внутрь. Часть 2. Вспомогательные вещества (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2017. – №4. – С. 34–43.
 10. Бахрушина Е.О., Анурова М.Н., Корнеев М.Б. и др. Определение реологических оптимумов гелей для приема внутрь // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2019. – Т. 22. – №6. – С. 18–23.
 11. Nazir A., Asghar A., Aslam Maan A. Chapter 13. Food Gels: Gelling Process and New Applications // *Advances in Food Rheology and its Applications*. – 2017. – P. 335–353.
 12. Джавахян М.А., Семкина О.А., Даргаева Т.Д. и др. От лекарственного растения к препарату (Володушка золотистая – *Bupleurum Aurei Fisch.*) – М.: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 2018. – 186 с.
 13. Курманова Е.Н., Стрелкова Л.Б., Ферубко Е.В. и др. Володушка золотистая – новый объект для разработки растительных лекарственных препаратов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2018. – Т. 81. – №5. – С. 137.
 14. Rathod H., Mehta D. A Review on Pharmaceutical Gel // *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – Vol. 1. – №1. – P. 33–47.

DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF AN ORAL GEL WITH EXTRACT OF BUPLEURUM AUREUM

D.R. Dzhavakhyan¹, V.S. Bobyleva², V.N. Dul^{1,2}, M.A. Dzhavakhyan^{1,2}, V.I. Zvereva¹, O.A. Semkina², D.V. Kurkin¹, A.P. Pleten¹, T.Y. Tatarenko-Kozmina¹, A.A. Prokopov¹, A.A. Markaryan¹, O.V. Ivanova¹

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

² All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

The article presents the development of the composition and technology of an oral gel containing dry extract of golden grass as the active substance. A selection of excipients was carried out to achieve satisfactory taste and rheological properties of the gel. Optimal technological conditions for the production of the developed dosage form were selected, the quality of the resulting gel was assessed in accordance with the requirements of regulatory documentation – determination of pH, authenticity, quantitative determination of active ingredients.

Keywords: Bupleurum aureum, gel, pharmaceutical technology

УДК 615.453.2:004.413.4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.95.17.004>

ОЦЕНКА РИСКОВ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПОРОШКОВ В ДЕТСКИХ ДОЗИРОВКАХ

С.Г. Абдуллина, доктор фарм. наук, профессор Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Svetlana.abdullina@kazangmu.ru

Д.О. Кропачева, аспирант, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, D.kropacheva@internet.ru

С.Н. Егорова, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Svetlana.egorova@kazangmu.ru

Экстемпорально изготовленные лекарственные препараты для детей в лекарственной форме «порошки» позволяют обеспечить индивидуальное дозирование лекарственного вещества в соответствии с массой тела и возрастом ребенка. При отсутствии фармацевтических субстанций специалисты вынуждены использовать готовые пероральные лекарственные формы. В статье представлен качественный и количественный анализ рисков экстемпорального изготовления порошков из фармацевтических субстанций и таблеток в детских дозировках. На основе анализа влияния различных факторов при экстемпоральном изготовлении порошков и для визуализации идентифицированных рисков методом причинно-следственных связей была составлена диаграмма Исикавы. К первичным рискам можно отнести организацию и обеспечение функционирования процесса, оборудование, материалы, персонал, процесс и контроль. Количественная оценка рисков основных этапов производства порошков в условиях аптеки проводилась методом анализа видов и последствий отказов (метод FMECA). Показано, что риск возникновения отказа (дефекта), его значимость и вероятность

обнаружения при изготовлении порошков из субстанции снижается в 1,8 раза. Наличие валидированных методик качественного и количественного анализа снижает риски изготовления порошков из фармацевтических субстанций на 18%.

Ключевые слова: оценка рисков, экстемпорально изготовленные порошки

Актуальной проблемой педиатрии является необходимость индивидуального дозирования лекарственных препаратов (ЛП) пациентам в зависимости от возраста и массы тела ребенка [1]. Для многих сердечно-сосудистых ЛП, противосудорожных, адренолитических средств, диуретиков и других ЛП, указанных в клинических рекомендациях, но не выпускающихся промышленностью в детских лекарственных формах (ЛФ) и уменьшенных дозировках, возникает необходимость экстемпорального изготовления ЛП в требуемой дозе в ЛФ «порошки». В случае если в производственной аптеке отсутствуют необходимые фармацевтические субстанции для обеспечения пациентов детского возраста индивидуальными дозами лекарств в соответствии

с клиническими рекомендациями, фармацевтические специалисты вынуждены использовать для изготовления порошков готовые ЛП в твердых пероральных ЛФ [2], что в настоящее время допускается редакцией ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» от 19.12.2022 (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу 01.09.2023) [3].

Вопросам обеспечения и контроля качества экстемпоральных лекарственных препаратов (ЭЛП) для детей уделяется особое внимание [4]. ЛП для новорожденных и детей до 1 года для обеспечения микробиологической чистоты должны изготавливаться в асептических условиях и подвергаться стерилизации (если позволяют физико-химические свойства ЛП), физическому и полному химическому контролю, а при отсутствии методик химического контроля – изготавливаться под наблюдением провизора-аналитика или провизора – технолога-контролера. ЛФ для детей оформляются специальными этикетками.

Целью исследования – анализ рисков, возникающих при экстемпоральном изготовлении и контроле качества порошков в детских дозировках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – процесс изготовления и контроля качества порошков в уменьшенных, детских дозировках. Качественную оценку рисков экстемпорального изготовления порошков проводили методом причинно-следственных связей [5], количественную – методом анализа видов и последствий отказов (метод FMECA – *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis*) [6]. Количественно оценивали следующие факторы: значимость потенциального отказа (дефекта, порока) (*S – от англ. Severity*), вероятность возникновения отказа (*O – от англ. Occurrence*), вероятность обнаружения отказа (*D – от англ. Detection*).

Таблица 1

КВАЛИМЕТРИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ РИСКОВ

Значимость потенциального отказа S	Вероятность возникновения дефекта O	Вероятность обнаружения дефекта D
1 – очень низкая (почти нет проблем)	1 – очень низкая	1 – почти наверняка дефект будет обнаружен
2 – низкая (проблемы решаются работником)	2 – низкая	2 – очень хорошее обнаружение
3 – не очень серьезная	3 – не очень низкая	3 – хорошее
4 – ниже средней	4 – ниже средней	4 – умеренно хорошее
5 – средняя	5 – средняя	5 – умеренное
6 – выше средней	6 – выше средней	6 – слабое
7 – довольно высокая	7 – близка к высокой	7 – очень слабое
8 – высокая	8 – высокая	8 – плохое
9 – очень высокая	9 – очень высокая	9 – очень плохое
10 – катастрофическая (опасность для людей)	10–100%	10 – почти невозможно обнаружить

Произведение этих трех факторов позволяет определить приоритетное число риска (ПЧР), т. е. количественную оценку отказа с точки зрения его значимости по последствиям, вероятности возникновения и вероятности обнаружения: $ПЧР = S \times O \times D$. Оценку рисков проводили по 10-бальной шкале (табл. 1) [7]. Долю

риска (ДР) каждого из факторов рассчитывали по формуле:

$$ПЧР_{\text{фактор a}} / ПЧР \cdot 100\%,$$

где ПЧР – суммарное значение при изготовлении из субстанции или таблеток.

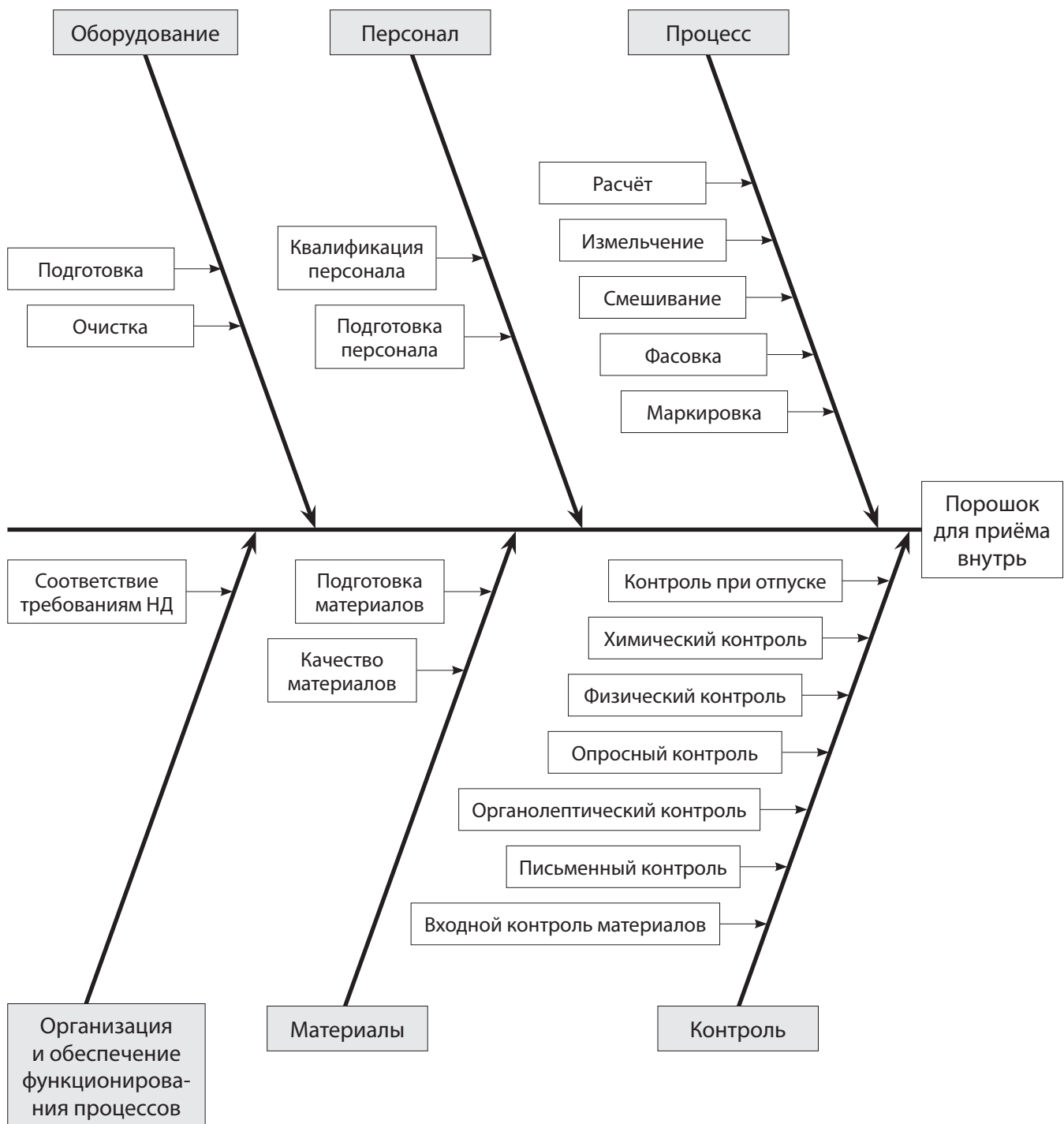


РИС. 1. Идентифицированные риски экстенпорального изготовления порошков (диаграмма Исикавы)

Расчет числа респондентов проводился на онлайн-калькуляторе с вероятностью 95%, при генеральной совокупности 56 [8]. Проведено анкетирование 49 сотрудников (30 провизоров, 19 фармацевтов) 15 производственных аптек Республики Татарстан, принимающих участие в изготовлении и внутриаптечном контроле ЭЛП.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основе анализа возможных компонентов и факторов при экстенпоральном изготовлении порошков и для визуализации идентифицированных рисков методом причинно-следственных связей была составлена диаграмма Исикавы (рис. 1) [5]. К первичным

Таблица 2

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ЗНАЧИМОСТИ И ОБНАРУЖЕНИЯ ОТКАЗОВ (ДЕФЕКТОВ)

Фактор	Возможные риски	Последствия	S	O	D	ПЧР
1. Организация и обеспечение функционирования процесса	1.1. Несовершенство СОП аптеки	Изготовление некачественной продукции	9	2	2	36
	1.2. Несоответствие требованиям санитарного режима помещения	Загрязнение продукта (химическое, микробиологическое). Нанесение вреда здоровью пациента, персонала	9	3	2	54
	1.3. Нерациональная организация рабочего места провизора-технолога	Несоответствие условий изготовления. Изготовление некачественной продукции	9	2	2	36
	1.4. Нерациональная организация рабочего места провизора-аналитика	Изготовление некачественной продукции	9	2	2	36
2. Оборудование	2.1. Использование не поверенного мерного оборудования (весы)	Неправильное отweighивание компонентов продукции, нанесение вреда здоровью пациента	10	2	2	40
	2.2. Неправильно выбранные ступки	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	2.3. Отсутствие методов контроля чистоты аптечного оборудования	Загрязнение продукта (химическое, микробиологическое), нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	2.4. Отсутствие стандартизованных методов обработки аптечной посуды	Загрязнение продукта (химическое, микробиологическое), нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
3. Материалы	3.1. Несоответствие требованиям НД лекарственных и вспомогательных веществ	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	3.2. Неудовлетворительная подготовка лекарственных и вспомогательных веществ	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	1	18

Продолжение таблицы 2

Фактор	Возможные риски	Последствия	S	O	D	ПЧР
4. Персонал	4.1. Неудовлетворительная санитарная подготовка персонала	Загрязнение продукта (химическое, микробиологическое), нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	4.2. Неквалифицированный персонал (неудовлетворительная подготовка провизора-технолога)	Неправильное ведение процесса и регистрирующих документов, поломка оборудования, увеличение расходов, временных затрат, брак, снижение качества продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	1	18
	4.3. Неквалифицированный персонал (неудовлетворительная подготовка провизора-аналитика)	Неправильное ведение процесса и регистрирующих документов, поломка аналитического оборудования, получение недостоверных данных, увеличение расходов, временных затрат, нанесение вреда здоровью пациента, персонала	9	2	1	18
5. Процесс изготовления порошков из субстанции ЛВ	5.1.1. Неправильный расчет количеств лекарственного и вспомогательного веществ	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	5.1.2. Неправильное измельчение/ смешивание компонентов порошка	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	5.1.3. Неправильная фасовка, отвешивание при фасовке и выбор упаковочного материала	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	5.1.4. Неправильная маркировка ЭЛП (неправильное оформление этикеток, низкое качество печати этикеток)	Ложная маркировка (срок годности, наименование), не указано хранение и применение ЭЛП, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	5.1.5. Неоднородное распределение фармацевтической субстанции в порошке	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
5. Процесс изготовления порошков из таблеток	5.2.1. Неправильный расчет количеств лекарственного и вспомогательного веществ	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	6	6	324
	5.2.2. Неправильное измельчение/смешивание компонентов порошка	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	6	6	324

Фактор	Возможные риски	Последствия	S	O	D	ПЧР
5. Процесс изготовления порошков из таблеток	5.2.3. Неправильная фасовка, отвешивание при фасовке и выбор упаковочного материала	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	4	4	144
	5.2.4. Неправильная маркировка ЭЛП (неправильное оформление этикеток, низкое качество печати этикеток)	Ложная маркировка (срок годности, наименование), не указано хранение и применение ЭЛП, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	5.2.5. Неоднородное распределение таблеточной массы в порошке	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	3	3	81
6. Контроль	6.1.1. Отсутствие методик качественного и количественного анализа	Невозможность подтверждения качества продукции, нанесение вреда здоровью пациента	10	3	3	90
	6.1.2. Использование невалидированных методик качественного анализа при отсутствии методик количественного анализа	Снижение качества проведенного анализа. Получение недостоверных данных. Поломка аналитического оборудования. Увеличение расходов, временных затрат. Нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	6.1.3. Использование невалидированных методик качественного и количественного анализа	Получение недостоверных данных. Поломка аналитического оборудования. Увеличение расходов, временных затрат. Нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	6.2. Неудовлетворительный письменный контроль / опросный контроль / физический контроль	Неправильно оформленный паспорт письменного контроля, несоответствие нормам допустимых отклонений, изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	6.3. Отсутствие современного оборудования в аптеке для контроля качества ЭЛП	Снижение качества проведенного анализа. Получение недостоверных данных. Поломка аналитического оборудования. Увеличение расходов, временных затрат. Нанесение вреда здоровью пациента	9	3	2	54
	6.4. Неудовлетворительный контроль при отпуске ЭЛП	Не проверены наименование, хранение и применение, срок годности ЭЛП, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36

рискам экстремального изготовления порошков можно отнести организацию и обеспечение функционирования процесса, оборудование, материалы, персонал, процесс, контроль, из которых вытекают вторичные факторы, влияющие на процесс изготовления порошков в условиях аптеки.

Организация процесса изготовления порошков в аптеке регламентируется стандартными операционными процедурами (СОП) в соответствии с нормативной документацией (НД), что позволяет производственному отделу аптеки функционировать с соблюдением санитарных требований и способствует рациональной организации рабочего места провизоров – технолога и аналитика. Используемое при изготовлении порошков мерное оборудование (весы) необходимо проверять в надлежащие сроки, размер ступок должен соответствовать количеству измельчаемых ингредиентов, при этом необходимо следить за чистотой аптечного оборудования и правильно обрабатывать аптечную посуду. Лекарственные и вспомогательные вещества

(материалы) должны соответствовать требованиям НД. Персонал производственной аптеки обязан соблюдать требования личной гигиены и иметь соответствующую квалификацию. При изготовлении порошков, особенно из таблеток, необходимо правильно рассчитать массу лекарственного вещества, т. к. в таблетках, помимо действующего вещества, присутствуют и вспомогательные компоненты. Соблюдение технологического процесса (измельчение, смешивание, фасовка и выбор упаковочного материала, который должен соответствовать физико-химическим свойствам ингредиентов, маркировка) обеспечит качество изготовленных порошков. Все детские ЭЛП должны подвергаться полному химическому контролю, для чего необходимо наличие валидированных методик качественного и количественного анализа, а также проведение других видов контроля [4].

Количественная оценка рисков основных этапов производства порошков в условиях аптеки (табл. 2) позволяет спрогнозировать возможные последствия и оценить вероят-

Таблица 3

ПРИОРИТЕТНОЕ ЧИСЛО РИСКА И ДОЛЯ РИСКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ИЗГОТОВЛЕНИЕ ПОРОШКОВ

Фактор	Изготовление порошков из субстанции		Изготовление порошков из таблеток	
	ПЧР	ДР (%)	ПЧР	ДР (%)
1. Организация и обеспечение функционирования процесса	ПЧР ₁ =162	18	ПЧР ₁ =162	10
2. Оборудование	ПЧР ₂ =148	16	ПЧР ₂ =148	9
3. Материалы	ПЧР ₃ =54	6	ПЧР ₃ =54	3
4. Персонал	ПЧР ₄ =72	8	ПЧР ₄ =72	4
5. Процесс	ПЧР _{5.1} =180	20	ПЧР _{5.2} =909	56
6. Контроль	ПЧР ₆ =288	32	ПЧР ₆ =288	18
	ПЧР _{6.1.1-6.1.3} =162	18	ПЧР _{6.1.1-6.1.3} =162	10
Итого	ПЧР _{суб} =904	100	ПЧР _{табл} =1633	100

ность возникновения отказа (дефекта), значимость отказа (дефекта) и вероятность его обнаружения.

Рассчитанные значения приоритетного числа риска изготовления порошков из субстанции и таблеток, а также доля риска каждого фактора, влияющего на изготовление порошков, приведены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, рассчитанное общее суммарное значение ПЧР для всех факторов составило 1633 при изготовлении порошков из таблеток и 904 при изготовлении порошков из субстанции, т. е. риск возникновения отказа (дефекта), его значимость и вероятность обнаружения при изготовлении порошков из таблеток в 1,8 раза превышает риск возникновения дефекта (отказа) при изготовлении порошков из субстанции. Наибольшая доля риска возникновения отказа (дефекта) при изготовлении порошков из субстанции приходится на контроль (32%), где доля риска отсутствия валидированных методик качественного и количественного анализа составляет 18%. Наименьшую долю риска вносят материалы (6%) и персонал (8%). Снижение риска получения некачественной продукции возможно при использовании в процессе изготовления порошков фармацевтических субстанций и наличие валидированных методик их качественного и количественного анализа.

ВЫВОДЫ

1. Процесс изготовления порошков подвержен влиянию различных факторов риска, которые могут привести к изготовлению некачественной продукции.

2. Изготовление порошков из фармацевтических субстанций снижает риск возникновения отказа (дефекта), его значимость и вероятность обнаружения в 1,8 раза.

3. Наличие валидированных методик качественного и количественного анализа компо-

нентов порошка снижает риск возникновения отказа (дефекта), его значимость и вероятность обнаружения на 18% при изготовлении порошков из фармацевтических субстанций.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Егорова С.Н., Кондаков С.Э., Гордеев В.В. и др. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18. – №4. – С. 220–228.
2. Беляцкая А.В., Краснюк И.И., Краснюк (мл.) И.И. и др. Использование готовых лекарственных препаратов при экстренном изготовлении порошков // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №1(18). – С. 82–85.
3. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ. Статья 56. Изготовление и отпуск лекарственных препаратов. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103587/9da03ed409aa14e987daecb8255741b5f16d43ae/ (дата обращения 18.05.2023).
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26.10.2015 №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».
5. ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011. Менеджмент риска. Методы оценки риска. Утвержден приказом Росстандарта от 01.12.2011 №680-ст.

6. ГОСТ Р 51901.12-2007 (МЭК 60812:2006) Менеджмент риска. Метод анализа видов и последствий отказов. Утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 декабря 2007 г. №572-ст.
7. Пономарев С.В., Соседов Г.А., Мищенко Е.С. и др. Управление качеством процессов и продукции. Кн. 2: Инструменты и методы менеджмента качества процессов в производственной, коммерческой и образовательной сферах: учебное пособие / Под ред. С.В. Пономарева. – Тамбов: Изд-во ФГБОУ ВПО «ТГТУ». – 2012. – 212 с.
8. Онлайн калькулятор <https://allcalc.ru/node/100> (дата обращения 18.05.2023).

RISK ASSESSMENT OF EXTEMPORAL MANUFACTURE AND QUALITY CONTROL OF POWDERS IN CHILDREN'S DOSAGES

S.G. Abdullina, D.O. Kropacheva, S.N. Egorova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Extemporally manufactured medicines for children in the dosage form of “powders” allow for individual dosing of the medicinal substance by the body weight and age of the child. In the absence of pharmaceutical substances, specialists are forced to use ready-made oral dosage forms. The article presents a qualitative and quantitative analysis of the risks of the extemporal manufacture of powders from pharmaceutical substances and tablets in children’s dosages. Based on the analysis of the influence of various factors in the extreme manufacture of powders and to visualize the identified risks by the method of cause-and-effect relationships, an Ishikawa diagram was compiled. Primary risks include the organization and operation of the process, equipment, materials, personnel, process and control. Quantitative risk assessment of the main stages of powder production in a pharmacy was carried out by Failure Mode, Effects and Criticality Analysis method (FMECA method). It is shown that the risk of failure (defect), its significance and the probability of detection in the manufacture of powders from the substance is reduced by 1.8 times. The availability of validated methods of qualitative and quantitative analysis reduces the risks of manufacturing powders from pharmaceutical substances by 18%.

Keywords: risk assessment, extemporally manufactured powders

УДК 543.4 : 544.2

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.36.24.005>

ОБЗОР КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ. АСПЕКТЫ СОТРУДНИЧЕСТВА УПОЛНОМОЧЕННЫХ ЛИЦ

Л.В. Шигарова, канд. фарм. наук, доцент, ведущий научный сотрудник департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, larisa.shigarova@pharminnotech.com

Т.Н. Артюх, соискатель диссертационного исследования кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, специалист по фармаконадзору, tatyana.n.artiukh@gmail.com

Е.В. Флисюк, доктор фарм. наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, elena.flisyuk@pharminnotech.com

С.В. Петленко, доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова» Федерального медико-биологического агентства России, директор научно-медицинского департамента, г. Санкт-Петербург, petlenko@mail.ru

Выполнение требований надлежащих фармацевтических практик (GxP) является фундаментом обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных средств (ЛС). Обзоры качества произведенной продукции гарантируют постоянство качества ЛС и соблюдение требований правил надлежащей производственной практики (GMP). Надлежащая практика фармаконадзора (GVP) обеспечивает контроль безопасности и эффективности ЛС на рынке обращения. Сотрудничество между уполномоченным лицом по качеству (УЛК) и уполномоченным лицом по фармаконадзору (УЛФ) способствует комплексному мониторингу качества, эффективности и безопасности ЛС. Участие УЛФ в подготовке обзора качества важно для своевременного информирования о проблемах качества продукции и оперативного реагирования.

Продемонстрирована важность сотрудничества УЛК и УЛФ для оперативного взаимо-

действия по вопросам обеспечения качества, безопасности, эффективности ЛС и участия УЛФ в подготовке обзора качества продукции. Материалами исследования послужили доступные публикации в рецензируемых журналах, нормативные правовые акты, регулирующие деятельность в рамках надлежащих практик (GMP и GVP) в странах – членах ЕАЭС, внутренние документы предприятия, выпускающего ЛС.

Ключевые слова: уполномоченное лицо, надлежащая производственная практика, обзор качества, фармаконадзор

Соблюдение надлежащих фармацевтических практик (GxP) является регуляторным требованием и фундаментальным аспектом обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных средств (ЛС) на этапах жизненного цикла [1]. Обзор качества продук-

ции служит индикатором постоянства качества ЛС и соблюдения требований надлежащей производственной практики (GMP) [2–5].

Надлежащая практика фармаконадзора (GVP) [6] играет важную роль в обеспечении контроля безопасности и эффективности ЛС на рынке обращения [7]. Сотрудничество между уполномоченным лицом по качеству (УЛК) и уполномоченным лицом по фармаконадзору (УЛФ) способствует выявлению связей между качеством, эффективностью и безопасностью ЛС и оперативному принятию решений по проблемным вопросам. Это позволяет эффективно реагировать на выявленные недостатки и обеспечивать надлежащее качество продукции в рамках фармацевтической системы качества.

Обращения пациентов с жалобами на нежелательные реакции (НР) после применения ЛС могут инициировать расследование по вопросам безопасности. Однако в ходе детального анализа может быть установлено, что причина НР связана с качеством продукции. Присутствие некачественных компонентов или аллергенов в ЛС, отклонений технологического процесса может стать причиной НР у пациентов, дополняя претензию, изначально касавшуюся безопасности, претензией по качеству [8–11].

Цель статьи – продемонстрировать важность сотрудничества УЛК и УЛФ для оперативного взаимодействия по вопросам обеспечения качества, безопасности и эффективности ЛС и участия УЛФ в подготовке обзора качества продукции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования послужили доступные публикации в рецензируемых журналах, нормативные правовые акты, регулирующие деятельность в рамках надлежащей производственной практики (GMP) и надле-

жащей практики фармаконадзора (GVP), внутренние документы предприятия, выпускающего ЛС.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сотрудничество УЛК и УЛФ в настоящее время актуально и направлено на выявление рисков для качества ЛС на протяжении их жизненного цикла [7]. Эффективная деятельность УЛК и УЛФ имеет решающее значение для обеспечения соблюдения требований надлежащих практик, гарантии качества ЛС и безопасности пациентов [2,6].

Для полноценного сотрудничества УЛК и УЛФ необходима обоюдная заинтересованность, регулярные обсуждения текущих задач и выработка общего понимания ответственности и обязанностей.

Нами проанализированы основные аспекты деятельности УЛК и УЛФ, результаты представлены в табл. 1.

Результаты анализа, представленные в табл. 1, демонстрируют важные области сотрудничества УЛК и УЛФ для реализации текущих производственных задач.

В соответствии с нормативными требованиями на предприятиях, производящих ЛС, должны регулярно проводиться обзоры качества продукции. Прямых регуляторных указаний на участие УЛФ в обзоре качества продукции нет. Однако ряд положений, входящих в обзор качества, связан с деятельностью УЛФ.

Методология сбора и анализа данных, а также уровень детализации при подготовке обзоров качества в случае, если держатель регистрационного удостоверения (ДРУ) является производителем ЛС, будет отличаться от методологии, если ДРУ не является производителем. Во втором случае необходимо учесть ряд существенных вопросов, связанных с Соглашением между сторонами и определением процедуры разработки обзора качества [2].

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЛК И УЛФ

Аспект	Уполномоченное лицо по качеству	Уполномоченное лицо по фармаконадзору
Роль и область ответственности	Отвечает за обеспечение того, чтобы лекарственные препараты производились и распространялись в соответствии с применимыми нормами и стандартами качества.	Отвечает за надзор за безопасностью лекарственных препаратов на протяжении всего их жизненного цикла, уделяя особое внимание деятельности по фармаконадзору.
Фокус деятельности	Гарантирует соответствие качества лекарственных препаратов и процессов их производства требованиям регистрационного досье.	Контролирует безопасность и эффективность лекарственных препаратов.
Связь с внешними сторонами	Взаимодействует с регуляторными органами и поставщиками услуг, исходного сырья и упаковочных материалов.	Взаимодействует с регуляторными органами, специалистами системы здравоохранения, пациентами и потребителями, поставщиками услуг по фармаконадзору, глобальными сетями по фармаконадзору.
Выполнение регуляторных требований	Отвечает за функционирование фармацевтической системы качества, обеспечение соответствия нормативным требованиям, стандартам и GMP, проверяет и сертифицирует серии лекарственных препаратов.	Обеспечивает соблюдение Правил GVP, включая создание и поддержку системы фармаконадзора, планов управления рисками и требований к отчетности по безопасности.
Оценка НР и рисков	Участвует в оценке и управлении рисками для качества.	Участвует в оценке и управлении НР и соотношения «польза – риск».
Отчетность	Обеспечивает ведение точных, полных и актуальных записей по качеству продукции (сертификация серии, обзор качества продукции, отклонения и несоответствия, их расследование, контроль изменений и др.).	Обеспечивает ведение точных, полных и актуальных записей по эффективности и безопасности продукции (отчетность по НР и другой информации, связанной с безопасностью, ПООБ, ПУР, обнаружение и оценка сигналов и др.).
Обучение и актуализация знаний	Проходит регулярные обучения в области качества, технологии производства продукции, контроля изменений в регулирующих нормативных документах (Правила GMP и др.).	Проходит регулярные обучения в области фармаконадзора, контроля изменений в регулирующих нормативных документах по фармаконадзору (Правила GVP и др.).

В Европейском союзе данную проблематику обсуждают в том числе в «Документе для размышления о надлежащей производственной практике и держателях регистрационных удостоверений» [12].

Важно отметить, что оценка и анализ информации из обзоров качества как со стороны производителя, так и со стороны ДРУ имеет важное значение для исключения:

- риска создания неполных обзоров качества, лишенных важных сигналов, тенденций и наработок системы фармаконадзора;
- риск выпуска на рынок серий ЛС, не соответствующих требованиям ДРУ [12].

Однако в обоих случаях ключевым аспектом будет обеспечение соответствия продукции стандартам качества, безопасности и эффективности независимо от того, является ДРУ производителем ЛС или нет.

Предприятия, производящие ЛС, разрабатывают внутренний документ, регламентирующий деятельность по обзору качества. В документе отражают структуру, источники информации, ответственный персонал в отношении сбора и обработки данных, методы обработки данных и т. д. У ответственного персонала должен быть доступ к документам, которые являются источниками информации, определенной в пп. 1.10, 1.11 части 1 GMP ЕАЭС [2].

Для полноценной оценки соотношения «польза – риск» УЛФ следует участвовать в подготовке и анализе отдельных разделов обзора качества. В соответствии с п. 1.10, viii обзоры качества должны включать: «обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время расследований». Для этих целей важно привлекать УЛФ, поскольку необходимая информация содержится в документах, полученных при выполнении требований пп. 8.6 и 8.8 части 1 GMP ЕАЭС, и касается претензий, которые не свидетельствуют о потенциальном дефекте качества, а связаны с подозреваемыми

побочными реакциями. УЛФ должно исключить из каждой полученной претензии по качеству информацию на подозреваемую НР.

Участие в подготовке обзора качества позволяет УЛФ, с другой стороны, владеть ретроспективной информацией о несоответствиях, изменениях и других аспектах качества на всех стадиях производства ЛС.

Нами предложена матрица ответственности (табл. 2) при подготовке обзора качества с участием УЛФ для случая, когда ДРУ является производителем ЛС, то есть УЛК и УЛФ находятся в штате одного предприятия. В представленной матрице УЛК является ответственным лицом за подготовку обзора. Области ответственности и уровень участия подразделений предприятия по каждому этапу подготовки обзора качества также представлены в матрице.

Матрица ответственности подготовки обзора качества представляет собой инструмент, позволяющий систематизировать участие подразделений. Включение УЛФ в данную матрицу позволяет дополнить данные, входящие в обзор.

Так, участие УЛФ в разделе «Оценка критически важных элементов производственных процессов и их контроля» предоставляет УЛК экспертное мнение относительно того, какие отклонения или изменения производственных процессов могут повлиять на безопасность и эффективность. При формировании данных для «Обзора серий, несоответствующих требованиям» УЛФ систематизирует информацию о влиянии причин несоответствий на безопасность пациентов. УЛФ гарантирует, что расследование несоответствующих серий соответствует требованиям Правил GVP.

Владение информацией по разделу «Выявленные отклонения/несоответствия в процессе производства» может исключить последствия для безопасности продукции. Информация о расследовании причин отклонений/несоответствий позволит УЛФ провести оценку потенциальных проблем безопасности

МАТРИЦА ОТВЕТСТВЕННОСТИ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ОБЗОРА КАЧЕСТВА

Условные обозначения:

О – ответственный (подразделение/сотрудник, ответственное (ый) за окончательное оформление результатов)

И – исполнитель (подразделение, ответственное за представление и обработку данных)

В – взаимодействие (совместное участие, при котором отделы сотрудничают и предоставляют данные во время сбора данных)

Раздел обзора качества	Отдел контроля качества*	Отдел обеспечения качества*	Отдел регистрации*	Производственный отдел*	Отдел исследований и разработок*	Отдел логистики*	Отдел продаж*	Отдел снабжения/закупок*	Юридический/контрактный отдел*	Инженерный отдел*	Уполномоченное лицо по качеству	Уполномоченное лицо по фармаконадзору
Информация о препарате	И	И	В			В		В			О	В
Обзор и оценка исходных и упаковочных материалов	В		В	И О				В			В	
Критически важные точки контроля в процессе производства и результаты контроля готовой продукции		В		И							О	В
Несоответствующие серии и их расследование	И	И		В							О	В
Отклонения / несоответствия во время производства, корректирующие и предупреждающие действия и их эффективность	В	И		В							О	В
Изменения в производственных процессах и аналитических методиках		И			В						О	В
Изменения в регистрационном статусе препарата		И	В				В				О	В
Мониторинг стабильности и любых неблагоприятных тенденций	И	В									О	И

Окончание таблицы 2

Раздел обзора качества	Отдел контроля качества*	Отдел обеспечения качества*	Отдел регистрации*	Производственный отдел*	Отдел исследований и разработок*	Отдел логистики*	Отдел продаж*	Отдел снабжения/закупок*	Юридический/контрактный отдел*	Инженерный отдел*	Уполномоченное лицо по качеству	Уполномоченное лицо по фармаконадзору
Возвраты, претензии и отзывы, а также проведенные по ним расследования	В	И							В		О	И
Достаточность проведенных корректирующих действий		И О	В								В	В
Пострегистрационные обязательства		И	В								О	И
Квалификация оборудования, процессов и технических средств		В								И О	В	
Контрактные соглашения		В							И		О	В
Интерпретация результатов обзора качества	В	И			В						О	В
Анализ рисков, разработка корректирующих действий	В	И			В						О	В
Подготовка заключительного отчета по обзору качества		В									О	О

* Распределение обязанностей в отношении каждого раздела обзора качества могут отличаться в разных компаниях

применения ЛС, проанализировать данные об отклонениях/несоответствиях с полученными в отчетный период НР, что важно для мониторинга безопасности.

УЛФ обладает данными о сохранении эффективности и безопасности препарата с течением времени, поэтому целесообразно его участие в качестве исполнителя для раздела «Оценка данных о стабильности и неблагоприятных тенденциях». Анализ неблагоприятных

тенденций при этом позволит выявить потенциальные риски применения.

При участии в разделе «Анализ данных о возвратах, отзыве продукции и претензиях» УЛФ получает ретроспективную информацию для выявления сигналов по безопасности продукции.

УЛФ владеет важной информацией для раздела «Пострегистрационные обязательства», такой как: дополнительные меры минимизации

риска; данные, полученные после проведения пострегистрационных исследований безопасности, которые повлияли на соотношение «польза – риск».

УЛФ наряду с УЛК необходимо проводить проверку *заключительного отчета по обзору качества* с целью исключения неточностей, связанных с интерпретацией представленных им данных.

Разработанная матрица ответственности демонстрирует, что участие УЛФ в обзоре качества продукции дополняет данные других подразделений, тем самым повышая ценность обзора.

ВЫВОДЫ

Рассмотренные аспекты сотрудничества между УЛК и УЛФ способствуют целостному взгляду на качество, безопасность и эффективность ЛС для принятия обоснованных решений в отношении текущих производственных проблем, сводя к минимуму их влияние на продукт. Участие УЛФ в обзоре качества продукции расширяет спектр данных, улучшает анализ, дополняет информацией о безопасности и эффективности, что улучшает деятельность по обеспечению качества продукции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Haleem R.M. et al. *Quality in the pharmaceutical industry: A literature review* // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2015. – V. 23. – №5. – P. 463–469.
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 (с изменениями на 14 июля 2021 года) [Электронный ресурс]. – Электронные данные. Режим доступа: <http://www.eurasiancommission.org/> (Дата обращения 17.11.2023).
3. Спиридонова А.А., Хомутова Е.Г. *Методические аспекты разработки обзора качества лекарственных препаратов в соответствии с требованиями GMP* // *Качество и жизнь*. – 2018. – №3. – С. 40–44.
4. Мцариашвили М.Р. и др. *Организация процесса проведения ежегодного обзора качества лекарственных препаратов на фармацевтическом предприятии* // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. – 2019. – №4. – С. 50–56.
5. Сафиуллина Р.А., Гармонов С.Ю., Горюнова С.М. *Подходы по проведению обзора качества лекарственных средств в соответствии с правилами GMP* // *Вестник Казанского технологического университета*. – 2012. – Т. 15. – №9. – С. 252–255.
6. Решение Совета Евразийской экономической комиссии №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 (с изменениями на 19 мая 2022 года) [Электронный ресурс]. – Электронные данные. Режим доступа: <http://www.eurasiancommission.org/> (Дата обращения 17.11.2023).
7. Sardella M. et al. *Monitoring the manufacturing and quality of medicines: a fundamental task of pharmacovigilance* // *Therapeutic Advances in Drug Safety*. – 2021. – V. 12. – <https://doi.org/10.1177/20420986211038436>.
8. Izutsu K. et al. *Generic drug shortage in Japan: GMP noncompliance and associated quality issues* // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2023.
9. Сведения о лекарственной безопасности FDA (FDA Drug Safety Communication: Special storage and handling requirements must be followed for Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety->

- communication-special-storage-and-handling-requirements-must-be-followed-pradaxa* (Дата обращения 12.07.2023).
10. Сведения о лекарственной безопасности FDA (FDA Drug Safety Communication: Product Confusion with Maalox Total Relief and Maalox Liquid Products) [Электронный ресурс]. – Электронные данные. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-product-confusion-maalox-total-relief-and-maalox-liquid-products> (Дата обращения 17.11.2023).
11. Безопасность лекарственных препаратов. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Электронные данные. <https://grls.rosminzdrav.ru/ForumTopic.aspx?idTopic=12895> (Дата обращения 17.11.2023).
12. Указания по GMP и держателям регистрационных удостоверений. EudraLex – Volume 4. – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Электронный ресурс]. – Электронные данные. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en (Дата обращения 17.11.2023).

PRODUCT QUALITY REVIEW. ASPECTS OF COOPERATION BETWEEN QUALIFIED PERSONS

L.V. Shigarova¹, T.N. Artyukh¹, E.V. Flisyuk¹, S.V. Petlenko²

¹ St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

² Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov, St. Petersburg, Russia

Compliance with the requirements of Good Pharmaceutical Practices (GxP) is the foundation for ensuring the quality, safety, and effectiveness of medicinal products (MPs). Quality reviews of manufactured products guarantee the consistency of MP quality and compliance with Good Manufacturing Practice (GMP) regulations. Good Pharmacovigilance Practice (GVP) ensures the control of MP safety and effectiveness in the market. Collaboration between the qualified person (QP) and the qualified person responsible for pharmacovigilance (QPPV) contributes to comprehensive monitoring of MP quality, effectiveness, and safety. The involvement of the QPPV in the preparation of the product quality review is crucial for timely information about production quality issues and prompt responses.

The importance of cooperation between QP and QPPV for operational interaction on issues of ensuring the quality, safety and effectiveness of drugs, and the participation of QPPV in the preparation of a product quality review has been demonstrated. The study materials included available publications in peer-reviewed journals, regulatory acts governing activities within Good Practices (GMP and GVP) in the EAEU member countries, internal documents of the MP-manufacturing enterprise.

Keywords: qualified person, GMP, PQR, pharmacovigilance

УДК 614.2

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.57.93.006>

ПЕРВИЧНАЯ АККРЕДИТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ» В БГМУ. ПОДГОТОВКА, ПРОВЕДЕНИЕ, АНАЛИЗ, ОЦЕНКА РАБОТОДАТЕЛЯМИ

В.А. Катаев, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, centreles@mail.ru

Г.М. Латыпова, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармации ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, 79177525174@yandex.ru

Г.В. Аюпова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, ayupova2007@mail.ru

Г.Р. Иксанова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, gal-iksanova@mail.ru

А.А. Федотова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, fedotovabgmu@mail.ru

Р.А. Халиков, старший преподаватель кафедры фармации ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, 140664@rambler.ru

В статье показаны итоги проведения первичной аккредитации по специальности «фармация» в БГМУ за период с 2016 по 2023 год, дана оценка работодателями итогов первичной аккредитации специалистов.

Ключевые слова: первичная аккредитация специалистов, фармацевтическая деятельность, выпускники по специальности «фармация», провизор

Актуальность. Согласно федеральному закону от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» право на осуществление фармацевтической деятельности в России предоставляется лицам, получившим фармацевтическое образование, прошедшим обучение в соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта и имеющим сертификат специалиста по завершении обучения по программам

дополнительного профессионального обучения и сдачи сертификационного экзамена, а также выпускники по специальности «фармация» с 2016 года, прошедшие первичную аккредитацию и получившие свидетельство об аккредитации специалиста. До января 2026 года в РФ установлен особый порядок получения права на осуществление фармацевтической деятельности [1].

В федеральном законе от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» дано понятие фармацевтической деятельности как деятельности, в которую включены: оптовая торговля лекарственными средствами (ЛС), хранение ЛС, перевозка и (или) розничная торговля лекарственными препаратами, отпуск, хранение, а также изготовление лекарственных препаратов [2].

Цель работ: оценка работодателями итогов первичной аккредитации специалистов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные результатов оценки прохождения этапов аккредитации специалиста, материалов заседаний и итоговых протоколов аккредитационной подкомиссии. В процессе работы были использованы структурный, системный и сравнительный методы анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выпускники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России по специальности «фармация» с 2016-го по 2019 год ежегодно проходят процедуру первичной аккредитации специалистов (ПА). С 2016-го по 2018 год ПА состояла из трех этапов. Первый этап ПА – тестирование, второй – оценка в симуляционных условиях практических навыков и умений, третий – правильное выполнение и решение ситуационных кейсов. С 2019 года процедура ПА по специальности «фармация» включает в себя только два этапа: первый – тестирование, второй – оценка практических навыков. Оценку правильности выполнения всех этапов ПА давали члены аккредитационных комиссий (АК), состав которых ежегодно утверждается приказами Минздрава России. Составы АК для проведения аккреди-

тации специалистов в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России по специальности «фармация» утверждены приказами Минздрава России [3]. В состав комиссий включены представители профессиональных некоммерческих организаций, в том числе члены Союза «Национальная фармацевтическая палата», Ассоциации фармацевтических работников Республики Башкортостан, сотрудники Минздрава Республики Башкортостан, представители организаций, осуществляющих образовательную деятельность по профессиональным образовательным программам фармацевтического образования, сотрудники ГУП «Башфармация» РБ, ЗАО «Фармлэнд», работодатели, провизоры с опытом практической работы и др. Составы аккредитационных комиссий позволяли объективно оценить подготовку специалистов по специальности «фармация» в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, а также определить готовность к осуществлению самостоятельной фармацевтической деятельности аккредитуемых.

Этапы первичной аккредитации специалистов позволяют сделать заключение о соответствии квалификационным требованиям лица, прошедшего обучение по программам высшего образования, имеющего соответствующий диплом, требованиям, предъявляемым для осуществления им фармацевтической

Таблица 1

ТРУДОВЫЕ ФУНКЦИИ В СООТВЕТСТВИИ С ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ СТАНДАРТОМ «ПРОВИЗОР»

A/01.7	Оптовая, розничная торговля, отпуск лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента
A/02.7	Проведение приемочного контроля поступающих в организацию лекарственных средств и других товарах аптечного ассортимента
A/03.7	Обеспечение хранения лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента
A/04.7	Информирование населения и медицинских работников о лекарственных препаратах и других товарах аптечного ассортимента
A/05.7	Изготовление лекарственных препаратов в условиях аптечных организаций

деятельности в соответствии с профессиональным стандартом «Провизор» (табл. 1), утвержденным приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 09.03.2016 №91н [3].

Определение возможности выпускниками ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России осуществлять фармацевтическую деятельность в сфере обращения ЛС, обеспечивать население, медицинские и другие организации безопасными, эффективными и качественными ЛС, в том числе изготовленными в аптечных организациях, проводится в симуляционном центре ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в соответствии с этапами первичной аккредитации.

Вся необходимая для выпускников информация, включающая перечень тестовых заданий, практических навыков (умений) в симуляционных условиях, паспорта экзаменационных станций, перечень ситуаций станций, вопросы и оценочные листы (чек-листы), опубликована и доступна на сайте Методического центра аккредитации Минздрава России [4]. Выпускники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России по специальности «фармация» в соответствии с рабочими программами и утвержденными учебными планами в 9-м семестре проходят обучение по дисциплине «Симуляционный курс» в объеме 72 часа на базе симуляционного центра с разбором всех этапов, сценариев и ситуаций ПА.

Симуляционный центр имеет 5 станций, необходимых для оценки практических навыков в симулированных условиях в соответствии с паспортами, разработанными Методическим центром аккредитации специалистов Минздрава России.

На первой станции «Базовая сердечно-легочная реанимация» аккредитуемые демонстрируют навыки по оказанию первой медицинской помощи при острой легочной и сердечной патологии.

На второй станции «Приемочный контроль, хранение и первичный учет лекарственных

препаратов и других товаров аптечного ассортимента» аккредитуемые демонстрируют навыки проведения приемочного контроля поступающих лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента и проверки сопроводительных документов в установленном порядке, в том числе определения показателей приемочного контроля; необходимости предоставления дополнительных документов (протокола согласования цен для ЖНВЛП) и перечня документов, подтверждающих качество товара; регистрации результатов приемочного контроля поступающих ЛП и других товаров аптечного ассортимента в установленном порядке в учетной документации, в том числе в «Акте об установленном расхождении по количеству и качеству при приемке товарно-материальных ценностей»; размещения товаров на хранение с учетом их физико-химических свойств, требований к условиям, режиму хранения особых групп лекарственных средств.

На третьей станции «Изготовление лекарственных препаратов и внутриаптечный контроль» аккредитуемые получают индивидуальные задания по изготовлению конкретной лекарственной формы по рецепту и демонстрируют навыки в области аптечной технологии в соответствии с профессиональным стандартом [4].

На четвертой станции «Фармацевтическая экспертиза рецептов» аккредитуемые демонстрируют умения проводить рецептурный отпуск лекарственных препаратов, определять соответствие формы рецептурного бланка назначенному препарату, проверять наличие необходимых реквизитов, нормы отпуска ЛП, срок действия рецептурного бланка и срок его хранения в аптеке, обеспечивать законность льготного лекарственного обеспечения, а также демонстрировать тактику при выявлении нарушений.

На пятой станции «Фармацевтическое консультирование потребителей» аккредитуемый демонстрирует умения идентифицировать

лекарственный препарат в соответствии с порядком отпуска (по рецепту или без рецепта врача), определять проблему и анамнестические особенности пациента в соответствии полученными от пациента данными, предлагать различные варианты замены на ЛП, отпускаемые без рецепта врача, из предложенного списка. В случае отпуска ЛП по рецепту врача предлагать различные торговые наименования выписанного в рецепте лекарственного препарата из предложенного списка. Квалифицированно отвечать на вопросы по действию конкретного препарата, схеме и курсе его применения, побочным эффектам, ассортименту торговых наименований, хранению и т. д.

Все станции оснащены необходимым оборудованием, документацией и тренажерами, в том числе оборудованием аудио- и видеоконтроля и фиксации, в соответствии с Методическими рекомендациями по проведению первичной аккредитации специалистов.

Для выпускников, своевременно не прошедших первичную аккредитацию специалистов, выпускников образовательных органи-

заций других регионов, но трудоустроенных в Республике Башкортостан, с 2020 года на кафедре фармации БГМУ создан цикл повышения квалификации, разработана ДПП ПК «Актуальные вопросы подготовки к первичной аккредитации специалистов в симулированных условиях» (72 часа). За период с 2020-го по 2023 год по данному циклу повышения квалификации прошли обучение не только выпускники Башкирского государственного медицинского университета, но и выпускники Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, Оренбургского государственного медицинского университета, Южно-Уральского государственного медицинского университета, Пермской государственной фармацевтической академии.

Обучение проходит на базе симуляционного центра, созданного на базе кафедры фармации БГМУ, оснащенного в соответствии с требованиями, предъявляемыми при аккредитации по специальности «фармация» (рис. 1–4). Обучение включает дистанционные образовательные технологии и электронное обучение

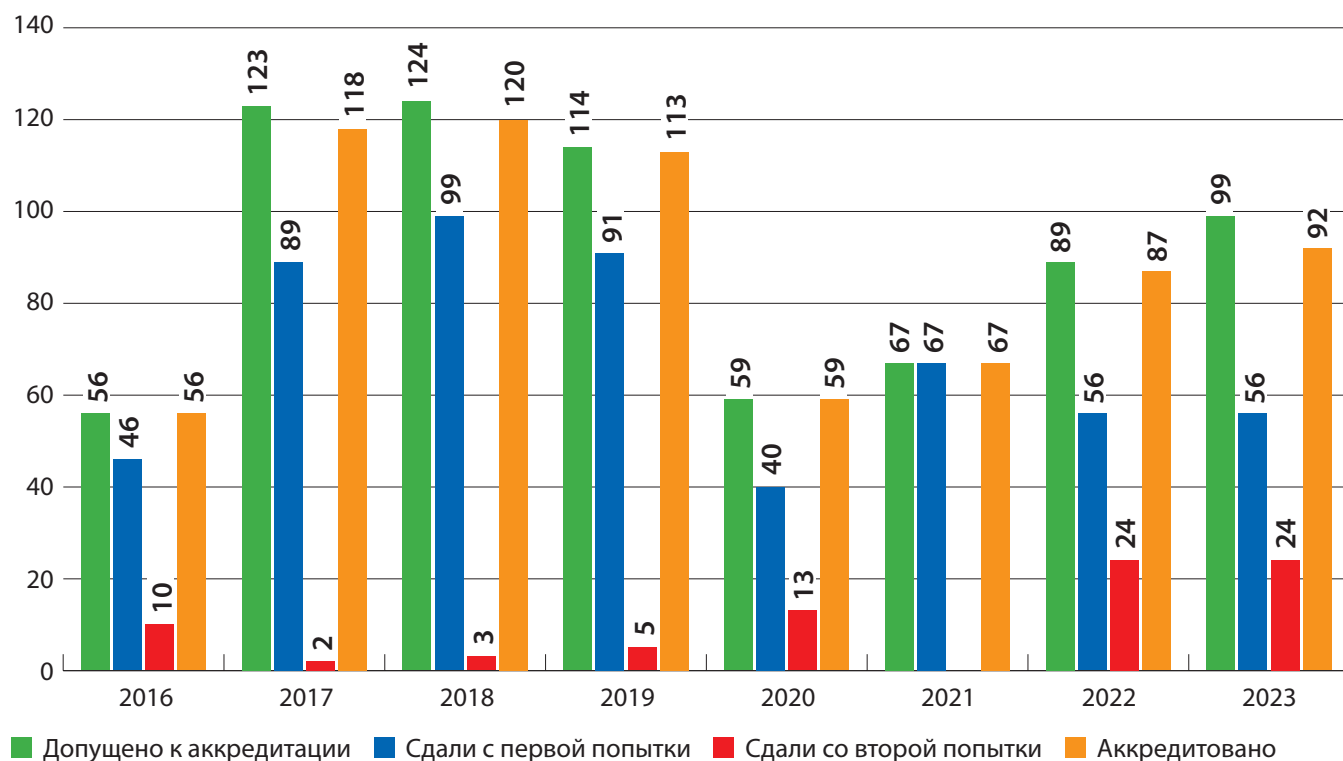


РИС. 1. Итоги первичной аккредитации по специальности «фармация» за 2016–2023 годы

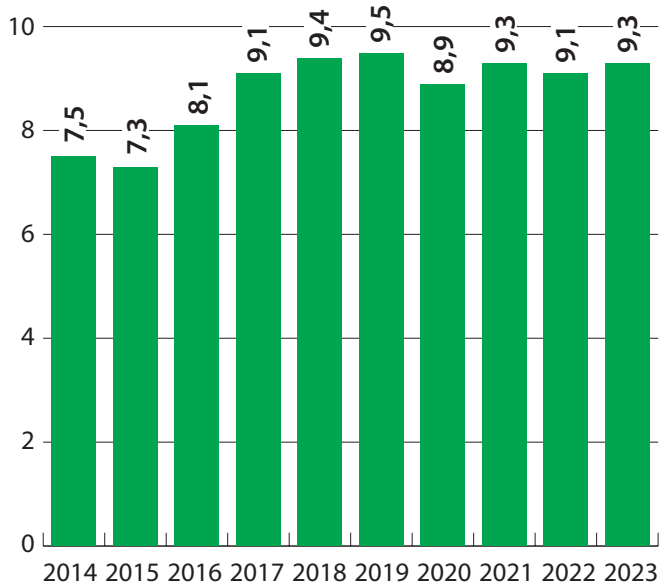


РИС. 2. Общий уровень удовлетворенности работодателей практической подготовкой выпускников по специальности «фармация»

(ДОТ и ЭО), симуляционный курс. Элементы дистанционного обучения предоставляют обучающимся возможность изучения информационных материалов удаленно и в удобное для них время. Симуляция осуществляется в целях изучения передового опыта, а также

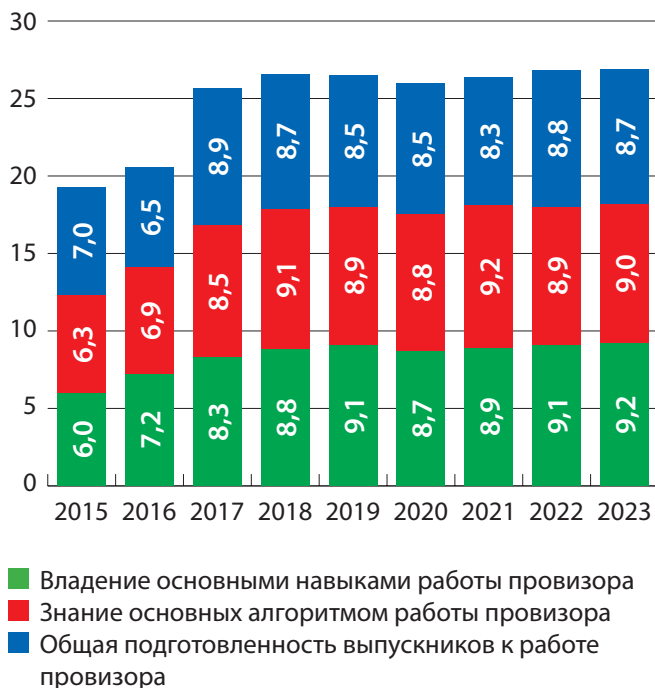


РИС. 3. Уровень практической подготовки выпускников, по мнению работодателей, по специальности «фармация»

закрепления теоретических знаний, приобретения практических навыков и умений для их эффективного использования при исполнении своих должностных обязанностей провизора. В процессе симуляции специалист осваивает алгоритмы и особенности практических навыков в смоделированных условиях: по оказанию первой помощи в условиях аптечной организации, по изготовлению ЛП, по приемке и хранению ЛП и других товаров аптечного ассортимента, по фармацевтической экспертизе рецепта и отпуску ЛП, по фармацевтическому консультированию потребителей.

Обучающиеся по этой программе ПК выпускники вышеназванных вузов отмечают актуальность проведения данного цикла повышения квалификации, хорошую оснащенность симуляционного центра аккредитации, созданного на базе кафедры фармации БГМУ.

Таким образом, можно констатировать, что в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России созданы все необходимые условия для успешного прохождения выпускниками по специальности «фармация» этапов первичной аккредитации.

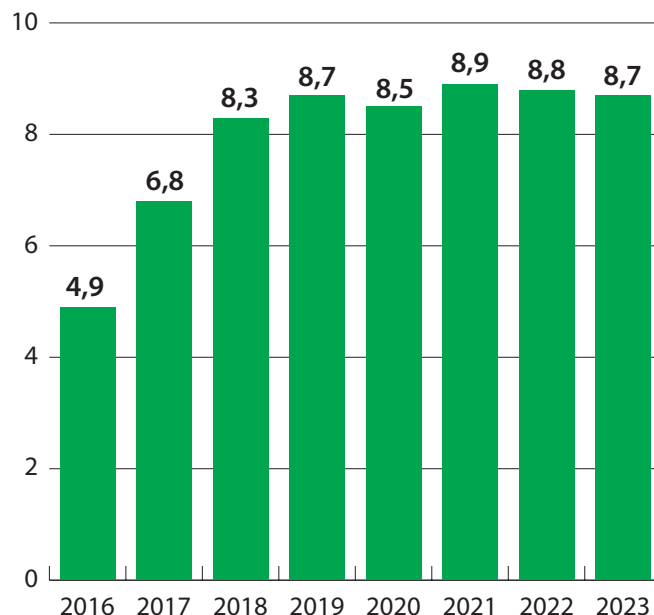


РИС. 4. Оценка выпускниками по специальности «фармация» эффективности процедуры первичной аккредитации для подготовки к практической деятельности

ВЫВОДЫ

На рис. 1 представлены итоги ПА по специальности «фармация» на базе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России за 2016–2023 годы.

Определенный интерес представляло изучение отношения к первичной аккредитации провизоров с большим опытом работы в практической фармации и выпускников ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России по специальности «фармация». На кафедре фармации БГМУ были разработаны анкеты для работодателей и выпускников. Основные вопросы в анкетах позволили оценить по десятибалльной шкале удовлетворенность практических работников подготовленностью выпускников к практической деятельностью, владением основными навыками работы провизора, знаниями основных алгоритмом работы провизора, общей подготовленностью выпускников к работе провизора до и после введения обязательных этапов прохождения первичной аккредитации (рис. 2–3). Оценка изучения эффективности первичной аккредитации выпускников была направлена на определение готовности их к самостоятельной профессиональной деятельности (рис. 4).

Таким образом, предварительные итоги первичной аккредитации по специальности «фармация» в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России позволяют сделать вывод о целесообразности и необходимости проведения этапов первичной аккредитации как со стороны практических работников, так и со стороны выпускников.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».* – М., 2011.
2. *Федеральный закон от 21.11.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».* – М., 2010.
3. *Приказ Министерства труда Российской Федерации от 09.03.2016 №91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор»».* – М., 2016.
4. <http://fmza.ru/>

PRIMARY ACCREDITATION OF SPECIALISTS IN THE SPECIALTY “PHARMACY” IN BSMU. PREPARATION, CONDUCTION, ANALYSIS, EVALUATION BY EMPLOYERS

V.A. Kataev, G.M. Latypova, G.V. Ayupova, G.R. Iksanova, A.A. Fedotova, R.A. Khalikov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Ufa

The article shows the results of the primary accreditation in the specialty “Pharmacy” at the Bashkir State Medical University for the period from 2016 to 2023, the assessment by employers of the results of the primary accreditation of specialists is given.

Keywords: primary accreditation of specialists, pharmaceutical activity, graduates in the specialty “Pharmacy”, pharmacist

УДК 614.2

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.32.40.007>

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕАЛИЗАЦИЮ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРАВИЛАХ РЕГИСТРАЦИИ И ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАМКАХ ЕАЭС

О.Г. Нефидова, аспирант кафедры фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, olya_nefidova96@mail.ru

Д.В. Бабаскин, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, babaskind@yandex.ru

Т.М. Литвинова, канд. фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru

Л.И. Бабаскина, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, babaskina@yandex.ru

И.Ю. Глазкова, канд. техн. наук, доцент кафедры фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, glazkova2009@yandex.ru

Вносимые ежегодно изменения в правила регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (Правила ЕАЭС) предопределили необходимость изучения готовности потребителей данной услуги (заказчиков, держателей регистрационных удостоверений и их доверенных лиц) к принятию и осуществлению изменений. Цель работы – анализ факторов, оказывающих влияние на реализацию изменений в Правилах ЕАЭС с позиции потребителей. Пилотное исследование проводили путем опроса 49 респондентов с использованием разработанной анкеты. Установлено, что в целом участники опроса весьма высоко оценили факторы личной и организационной готовности к осуществлению данных изменений ($P_n=4,7$). Несколько ниже были показатели по группе факторов соответствия изменений

современной ситуации и востребованности ($P_n=4,5$). Самые низкие показатели имела группа факторов личной мотивации и вовлеченности в изменения ($P_n=4,3$). Показана необходимость управления изменениями на основе положений и принципов методологии менеджмента изменений в отношении и потребителей, и их организаций, государств – членов ЕАЭС и Союза в целом.

Ключевые слова: регистрация лекарственных препаратов, правила регистрации и экспертизы лекарственных средств, Евразийский экономический союз

Формирование и функционирование общего рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС, Союз) осуществляется в соответствии

с Договором о ЕАЭС (статья 30) [1], Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС (статья 4) [2], актами Евразийской экономической комиссии. Обязательным условием обращения лекарственных средств на общем рынке ЕАЭС является их регистрация и экспертиза в рамках Союза. Данные процедуры проводятся по правилам, утвержденным Евразийской экономической комиссией (Правила ЕАЭС) [3]. В Российской Федерации начиная с 2021 года регистрация новых лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с Правилами ЕАЭС. В настоящее время накоплен значительный опыт по регистрации и экспертизе лекарственных средств по Правилам ЕАЭС, так как доля российских заявителей превалирует среди других стран Союза [4,5]. Хотя Правила ЕАЭС конструктивны, динамичны и комплексны, но в современных условиях быстроменяющейся внешней среды требуется их дальнейшая гармонизация и унификация. Это достигается путем внесения изменений в Правила ЕАЭС, которые всегда крайне своевременны и необходимы как для регуляторных органов и экспертных организаций всех государств – членов ЕАЭС (производителей услуги по регистрации и экспертизе лекарственных средств), так и для заявителей и держателей регистрационных удостоверений (потребителей услуги), а также для фармацевтической отрасли в целом. Причем роль регуляторных органов и экспертных организаций в разработке изменений в Правилах ЕАЭС оправданно доминирует над значимостью потребителей. А внедрение данных изменений в практику во многом определяется заявителями и держателями регистрационных удостоверений. Известно, что часто попытки реализации изменений терпят неудачу, потому что руководство организаций и исполнители не готовы в полной мере к изменениям [6]. Поэтому исследование мнений потребителей

о факторах, оказывающих влияние на внедрение изменений в Правилах ЕАЭС, позволит выяснить их предпочтения, установить готовность к принятию изменений и их осуществлению, обосновать необходимость управления изменениями, что в конечном итоге будет способствовать оказанию своевременной и необходимой медицинской и фармацевтической помощи населению государств – членов ЕАЭС.

Цель работы – анализ факторов, оказывающих влияние на реализацию изменений в правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках ЕАЭС с позиции потребителей. Под потребителями услуги по регистрации и экспертизе лекарственных средств понимали заявителей, держателей регистрационных удостоверений и их доверенных лиц (далее – потребители) [3,7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пилотное исследование потребителей осуществляли путем заочного опроса по электронной почте и методом личного опроса. Выборку респондентов проводили детерминированным методом. Всего в опросе приняли участие 49 человек. Это были мужчины (38,8%) и женщины (61,2%) с высшим образованием в возрасте $41,5 \pm 10,0$ лет ($M \pm \sigma$), работающие в основном в Москве и Московской области (79,6%). Большинство участников опроса имели специальности «фармация» (36,7%) и «медицина» (30,6%), опыт работы в сфере, связанной с регистрацией лекарственных препаратов, – 5 лет и более (67,3%). В опросе приняли участие специалисты различных уровней, включая заместителя генерального директора (2,0%), начальника и заместителя начальника отдела (4,1%). Преимущественное большинство респондентов работает в российских компаниях (89,8%).

Инструментом опроса являлась разработанная анкета, которая включала 12 пунктов. При разработке вопросов анкеты о личной и организационной готовности к изменениям были использованы: методология B.J. Weiner [8], методики ROC (Readiness for Organizational Change) [9], ORIC (Organizational Readiness for Implementing Change) [6], STORC (Specialty Training's Organizational Readiness for Curriculum Change) [10].

Статистическую обработку данных проводили посредством программы IBM SPSS Statistics 29.0.1. Средняя оценка (A_i) представлена как $M \pm \sigma$ (M – средняя арифметическая, σ – стандартное квадратичное отклонение). Степень согласованности мнений потребителей выражали через коэффициент вариации (Cv). Если коэффициент вариации менее 10%, то степень согласованности данных высокая, от 10 до 20% – средняя, от 20 до 33% или равная 33% – низкая.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Были исследованы четыре группы факторов, оказывающих влияние на реализацию изменений в Правилах ЕАЭС с позиции потребителей: факторы личной мотивации и вовлеченности в изменения; факторы личной готовности к изменениям; факторы организационной готовности к изменениям; факторы соответствия изменений современной ситуации и востребованности.

Результаты опроса потребителей по первой группе факторов показали, что наиболее важными мотивационными факторами их участия в реализации изменений в Правилах ЕАЭС являются: повышение профессиональной компетентности ($R_i=12$); получение вознаграждений, поощрений, привилегий ($R_i=11$); признание руководства и уважение коллег ($R_i=10$) (табл. 1).

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ФАКТОРОВ ЛИЧНОЙ МОТИВАЦИИ И ВОВЛЕЧЕННОСТИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ УСЛУГИ ПО РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЕАЛИЗАЦИЮ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРАВИЛАХ ЕАЭС

Факторы	Ранг, R_i	Цена ранга, C^{*1}	Вес фактора, W_i^{*2}	Оценка фактора, $A_i (Cv, \%)$	Параметрический индекс, P_i^{*3}	Сводный параметрический индекс, P_n^{*4}
Возможность творческого самовыражения и саморазвития	1	0,0128	0,013	3,43±0,67 (19,54)	0,05	4,3
Интерес к познанию, приобретению новых знаний, умений и навыков	7		0,090	4,37±0,48 (11,04)	0,39	
Заинтересованность преимущественно из-за должностных обязанностей	9		0,115	4,76±0,43 (9,04)	0,55	
Повышение шансов продвигаться по службе	8		0,103	3,33±0,65 (19,57)	0,34	
Получение денежного вознаграждения и (или) других поощрений и привилегий	11		0,141	4,12±0,63 (15,21)	0,58	

Окончание таблицы 1

Факторы	Ранг, R_i	Цена ранга, C^{*1}	Вес фактора, W_i^{*2}	Оценка фактора, $A_i (Cv, \%)$	Параме- трический индекс, P_i^{*3}	Сводный параме- трический индекс, P_n^{*4}
Возможность общения с сотрудниками регуляторных органов и экспертных организаций	6	0,0128	0,077	4,27±0,75 (17,58)	0,33	4,3
Возможность работы в команде, с творческими коллективами сотрудников	3		0,038	4,33±0,47 (10,84)	0,17	
Признание руководства, уважение коллег	10		0,128	4,24±0,69 (16,16)	0,54	
Получение удовлетворения от работы	2		0,026	4,02±0,74 (18,46)	0,11	
Повышение профессиональной компетентности в сфере, связанной с регистрацией лекарственных препаратов	12		0,154	4,71±0,45 (9,58)	0,73	
Стремление к совершенствованию Правил ЕАЭС	5		0,064	4,82±0,39 (8,04)	0,31	
Вклад в улучшение медицинской и фармацевтической помощи населению	4		0,051	4,43±0,49 (11,17)	0,23	

Здесь и в таблицах 2–4:

$$^{*1} C = 1/\sum R_i; ^{*2} W_i = R_i \cdot C; ^{*3} P_i = A_i \cdot W_i; ^{*4} P_n = \sum P_i$$

Обращают на себя внимание достаточно низкие позиции факторов вовлеченности, например, стремление к совершенствованию Правил ЕАЭС ($R_i=5$), вклад в улучшение медицинской и фармацевтической помощи населению ($R_i=4$). Хотя оценки по данным факторам были достаточно высокими ($A_i=4,82\pm 0,39$ и $A_i=4,43\pm 0,49$ соответственно), но параметрические индексы находились на уровне 0,2–0,3. Как результат – невысокий сводный параметрический индекс по первой группе факторов ($P_n=4,3$). Это указывает на необходимость управления вовлеченностью сотрудников

в процесс реализации изменений в Правилах ЕАЭС. Следует отметить, что степень согласованности мнений потребителей была не ниже средней ($Cv < 20\%$).

Вторая группа факторов, влияющих на эффективность реализации изменений в Правилах ЕАЭС, затрагивала личную готовность потребителей как в плане профессиональной подготовленности, так и с учетом некоторых аспектов коммуникативной компетентности и психологической устойчивости (табл. 2).

Анализ мнений респондентов показал, что максимальную значимость и достаточно

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ФАКТОРОВ ЛИЧНОЙ ГОТОВНОСТИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ
УСЛУГИ ПО РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
К РЕАЛИЗАЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРАВИЛАХ ЕАЭС**

Факторы	Ранг, R_i	Цена ранга, C	Вес фактора, W_i	Оценка фактора, $A_i (Cv, \%)$	Параме- трический индекс, P_i	Сводный параме- трический индекс, P_n
Мне известны цель, задачи, план, методы и средства реализации изменений	3	0,0182	0,054	3,78±0,65 (17,14)	0,20	4,7
Мои возможности (знания, умения, опыт) позволяют реализовать изменения	9		0,164	4,86±0,37 (7,20)	0,80	
Я уверен, что руководство поддержит меня при реализации изменений	1		0,018	4,27±0,63 (14,81)	0,08	
Я обеспечен необходимым оборудованием, приборами и аппаратами для реализации изменений	6		0,109	4,84±0,42 (8,71)	0,53	
Я обеспечен всеми необходимыми ресурсами для реализации изменений	7		0,127	4,73±0,53 (11,11)	0,60	
Мне известно, что я должен сделать, чтобы осуществить изменения	10		0,182	4,88±0,33 (6,72)	0,89	
Мне известно, каким образом я должен координировать свои действия с другими сотрудниками	2		0,036	4,80±0,45 (9,40)	0,17	
У меня будет достаточно времени, необходимого для реализации изменений	5		0,091	4,67±0,51 (10,93)	0,43	
Я уверен, что справлюсь с проблемами, которые возникнут при реализации изменений	8		0,146	4,55±0,50 (10,93)	0,66	
Я верю и буду следовать курсу действий, который приведет к успешной реализации изменений	4		0,073	4,92±0,27 (5,57)	0,36	

высокие оценки имеют факторы «Мне известно, что я должен сделать, чтобы осуществить изменения» ($R_i=10$; $A_i=4,88\pm 0,33$), «Мои возможности (знания, умения, опыт) позволяют реализовать изменения» ($R_i=9$; $A_i=4,86\pm 0,37$), «Я уверен, что справлюсь с проблемами, которые возникнут при реализации изменений» ($R_i=8$; $A_i=4,55\pm 0,50$), «Я обеспечен всеми необходимыми ресурсами для реализации изменений» ($R_i=7$; $A_i=4,73\pm 0,53$). Это обусловило высокую личную готовность потребителей к осуществлению изменений в Правилах ЕАЭС ($P_n=4,7$). Вызывают опасения невысокие ранги и самые низкие оценки по таким важным факторам внедрения изменений, как «Мне известны цель, задачи, план, методы и средства реализации изменений» ($R_i=3$; $A_i=3,78\pm 0,65$; $P_i=0,20$) и «Я уверен, что руководство поддержит меня при реализации изменений» ($R_i=1$; $A_i=4,27\pm 0,63$; $P_i=0,08$). Данные пункты анкеты были сопряжены с организационной готовностью к изменениям, представленной в третьей группе факторов.

Организационная готовность к изменениям является достаточно новым, актуальным для науки и практики направлением менеджмента изменений [11–15]. В современных условиях готовность организации к изменениям не может ограничиваться только саморегулируемыми механизмами. В основе управления должен быть проактивный подход, который базируется на заблаговременном прогнозировании последующего развития организации с учетом факторов бизнес-среды [16,17]. Формирование механизмов проактивного управления организационными изменениями носит системный характер и включает подготовку организации к внедрению изменений с учетом финансово-экономических и системных аспектов, реализацию стратегических изменений с соблюдением принципов саморазвития и устойчивого экономического роста, развитие динамических способностей организации как основы эффективного управления изменениями [16]. Некоторые элементы проактивного

подхода к изменениям в Правилах ЕАЭС нашли отражение в вопросах анкеты. Следует отметить, что наиболее важные из них были отнесены респондентами как минимально значимые и имели невысокие оценки, например, факторы «Организация готова к управлению политикой реализации изменений» ($R_i=1$; $A_i=4,04\pm 0,67$), «Изменения соответствуют приоритетам организации» ($R_i=2$; $A_i=4,31\pm 0,68$) (табл. 3). Это обуславливает необходимость оптимизации управления системой организационной готовности к изменениям с использованием методологии менеджмента изменений.

Обращает на себя внимание несогласованность некоторых ответов участников опроса на сопряженные вопросы во второй и третьей группах факторов. Это касается вопросов о цели, задачах и плане реализации изменений ($P_i=0,20$ и $P_i=0,82$ соответственно) и указывает на потребность респондентов в получении более четкой информации по общим вопросам внедрения изменений в Правилах ЕАЭС в их организации. Низкая значимость и невысокие оценки на вопросы о поддержке руководства организации при осуществлении изменений и о стимулировании условий деятельности при их внедрении во второй и третьей группах факторов ($P_i=0,08$ и $P_i=0,21$ соответственно) показывают недостаточную заинтересованность руководства организации в осуществлении изменений. Сущность сложившейся ситуации раскрывается в ответах респондентов на вопросы четвертой группы факторов.

Проведенное ранее исследование об экспертной оценке ключевых изменений в Правилах ЕАЭС [18] позволило идентифицировать четвертую группу факторов о соответствии изменений современной ситуации и востребованности. По мнению участников опроса, наиболее важным в этой группе был показатель «Способствование быстрому и гибкому реагированию на внешние и внутренние факторы» ($R_i=12$) (табл. 4). Однако оценки по данному по-

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ФАКТОРОВ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ ГОТОВНОСТИ
К РЕАЛИЗАЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРАВИЛАХ ЕАЭС С ПОЗИЦИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ УСЛУГИ
ПО РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Факторы	Ранг, R_i	Цена ранга, C	Вес фактора, W_i	Оценка фактора, $A_i (Cv, \%)$	Параме- трический индекс, P_i	Сводный параме- трический индекс, P_n
Изменения соответствуют приоритетам организации	2	0,0182	0,036	4,31±0,68 (15,70)	0,16	4,7
Четко сформулированы цель и задачи реализации изменений, разработан детальный план	10		0,182	4,49±0,70 (15,67)	0,82	
Определены методы и средства реализации изменений	9		0,164	4,86±0,35 (7,20)	0,80	
Имеется достаточное количество времени, необходимого для реализации изменений	5		0,091	4,53±0,64 (14,17)	0,41	
Имеются оборудование, приборы и аппараты, необходимые для реализации изменений	6		0,109	4,84±0,37 (7,64)	0,53	
Имеются ресурсы, необходимые для реализации изменений	7		0,127	4,73±0,44 (9,32)	0,60	
Имеются знания, умения и навыки у сотрудников для реализации изменений	8		0,146	4,78±0,42 (8,74)	0,70	
Установлены координационные действия между сотрудниками в процессе совместной реализации изменений	4		0,073	4,76±0,43 (9,04)	0,35	
Созданы стимулирующие условия деятельности, при которых каждый сотрудник трудится с полной отдачей	3		0,054	3,86±0,64 (16,56)	0,21	
Организация готова к управлению политикой реализации изменений	1		0,018	4,04±0,67 (16,55)	0,07	

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ФАКТОРОВ СООТВЕТСТВИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРАВИЛАХ ЕАЭС
СОВРЕМЕННОЙ СИТУАЦИИ И ВОСТРЕБОВАННОСТИ С ПОЗИЦИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ
УСЛУГИ ПО РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Факторы*	Ранг, R_i	Цена ранга, C	Вес фактора, W_i	Оценка фактора, $A_i (Cv, \%)$	Параме- трический индекс, P_i	Сводный параме- трический индекс, P_n
Содействие гармонизации и унификации Правил ЕАЭС	5	0,0128	0,064	4,73±0,44 (9,32)	0,30	4,5
Оптимизация сроков проведения процедур регистрации и экспертизы лекарственных средств	11		0,141	4,55±0,73 (16,04)	0,64	
Способствование быстрому и гибкому реагированию на внешние и внутренние факторы	12		0,154	4,12±0,56 (13,54)	0,64	
Внесение ограничений на распространенность Правил ЕАЭС на ряд лекарственных препаратов	3		0,038	4,61±0,53 (11,44)	0,18	
Прагматизация использования Правил ЕАЭС в определенных ситуациях	4		0,051	4,37±0,60 (13,64)	0,22	
Совершенствование терминологического аппарата Правил ЕАЭС	1		0,013	4,35±0,56 (12,77)	0,06	
Способствование проведению определенных действий	2		0,026	4,59±0,57 (12,38)	0,12	
Улучшение проведения регистрации и экспертизы для особых групп лекарственных препаратов	7		0,090	4,65±0,52 (11,11)	0,42	
Регулирование сроков выдачи регистрационного удостоверения	8		0,103	4,69±0,58 (12,33)	0,48	
Оптимизация проведения процедур взаимного признания и децентрализованной процедуры	10		0,128	4,69±0,46 (9,82)	0,60	

Факторы*	Ранг, R_i	Цена ранга, C	Вес фактора, W_i	Оценка фактора, $A_i (Cv, \%)$	Параме- трический индекс, P_i	Сводный параме- трический индекс, P_n
Коррекция перечней определенных групп лекарственных препаратов	6	0,0128	0,077	4,37±0,63 (14,40)	0,34	4,5
Совершенствование процедуры условной регистрации лекарственных препаратов, регистрации лекарственных препаратов в исключительных случаях, ускоренной экспертизы лекарственных препаратов	9		0,115	4,33±0,62 (14,31)	0,50	

* Более подробное описание факторов можно найти в [18].

казателю были самыми низкими ($A_i=4,12\pm0,56$), что указывает на необходимость постоянного мониторинга факторов внешней и внутренней среды как в отношении организации, так и в рамках отдельного государства – члена ЕАЭС и Союза в целом. Это целесообразно проводить на основе положений и принципов методологии менеджмента изменений.

Следует отметить невысокие оценки респондентов по факторам «Совершенствование процедуры условной регистрации лекарственных препаратов, регистрации лекарственных препаратов в исключительных случаях, ускоренной экспертизы лекарственных препаратов» ($A_i=4,33\pm0,62$), «Совершенствование терминологического аппарата Правил ЕАЭС» ($A_i=4,35\pm0,56$), «Прагматизация использования Правил ЕАЭС в определенных ситуациях» ($A_i=4,37\pm0,60$), что обусловило не очень высокий общий интегральный показатель по группе ($P_n=4,5$). Если сравнить полученные результаты с данными экспертной оценки [18], то определенная корреляция существует, однако говорить о статистически достоверной взаимосвязи затруднительно

в связи с использованием различных оценочных шкал. Обращает на себя внимание высокая значимость для потребителей фактора «Оптимизация сроков проведения процедур регистрации и экспертизы лекарственных средств» ($R_i=11$). Это комплексный, многогранный и сложный показатель, поэтому оценки варьировали в более широких пределах ($A_i=4,55\pm0,73$; $Cv=16,04$). Следует заметить, что при формировании изменений по срокам проведения процедур в Правилах ЕАЭС были учтены пожелания потребителей в увеличении предельного срока для предоставления ответов на запросы с 90 календарных дней, а в некоторых случаях с 180 дней, до 90 и 180 рабочих дней [19]. Что касается фактора «Способствование проведению определенных действий», то участники опроса признали его малозначимым ($R_i=2$). Однако он касается таких важных изменений, как предоставление возможности подачи документов регистрационного досье на электронном носителе и применения электронной подписи (пункт 47, раздел V; пункты 86, 88, раздел VI и другие) [3,20]. Кроме того, данный фактор предусматри-

вает возможность предоставления запросов в электронной форме по телекоммуникационным каналам связи (пункты 91, 94, раздел VI; пункт 130, раздел VIII и другие) [3,20] и проведения экспертизы качества с использованием средств дистанционного взаимодействия, включая аудио- или видеосвязь (пункт 87, раздел VI) [3,20]. Поэтому, на наш взгляд, данный фактор в настоящее время является достаточно актуальным и требующим дальнейших исследований с позиции производителей услуги по регистрации и экспертизе лекарственных средств. Так, в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» был успешно проведен эксперимент по внедрению нового алгоритма подачи электронных досье на примере процедуры внесения изменений уведомительного характера [21]. Результаты данного исследования могут служить основанием для внесения новых изменений в Правила ЕАЭС.

Что касается отношения потребителей к изменениям в Правилах ЕАЭС, то значительное их количество положительно оценивают данные поправки (87,8% ответов «определенно положительно» и «скорее положительно»), чувствуют удовлетворенность от реализации изменений (75,5% ответов «полностью удовлетворен» и «скорее удовлетворен») и хотели бы участвовать в будущем в их реализации (81,6% ответов «определенно да» и «скорее да»).

ВЫВОДЫ

1. Анализ факторов, оказывающих влияние на реализацию изменений в Правилах ЕАЭС, показал, что в целом потребители весьма высоко оценили факторы личной и организационной готовности к осуществлению данных изменений ($P_n=4,7$). Однако ряд факторов, отражающих проактивный подход к изменениям и играющих в настоящее время важную роль, были отнесены респондентами к минимально

значимым и имели невысокие оценки. Это обуславливает необходимость оптимизации управления системой личной и организационной готовности к изменениям с использованием методологии менеджмента изменений.

2. Несколько ниже был сводный параметрический индекс по группе факторов соответствия изменений современной ситуации и востребованности ($P_n=4,5$). Это было связано с невысокими оценками по показателям, например, быстрого и гибкого реагирования на перемены во внешней и внутренней среде ($A_i=4,12\pm 0,56$), совершенствования процедуры условной регистрации лекарственных препаратов, регистрации лекарственных препаратов в исключительных случаях, ускоренной экспертизы лекарственных препаратов ($A_i=4,33\pm 0,62$), прагматизации использования Правил ЕАЭС в определенных ситуациях ($A_i=4,37\pm 0,60$). Следует обратить внимание на малозначимый для потребителей фактор по способствованию изменений для проведения определенных действий ($R_i=2$), который отражает возможность подачи документов регистрационного досье на электронном носителе и в настоящее время является достаточно актуальным. Данный фактор требует дальнейших исследований с позиции производителей услуги по регистрации и экспертизе лекарственных средств.

3. Самый низкий сводный интегральный показатель имела группа факторов личной мотивации и вовлеченности в изменения ($P_n=4,3$). Вызывают опасения достаточно низкие позиции факторов по стремлению к совершенствованию Правил ЕАЭС ($R_i=5$), по вкладу в улучшение медицинской и фармацевтической помощи населению ($R_i=4$). Хотя оценки по данным факторам были достаточно высокими, но параметрические индексы находились на уровне 0,2–0,3. Это указывает на необходимость оптимизации управления мотивацией и вовлеченностью сотрудников организаций при реализации изменений в Правилах ЕАЭС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Договор о Евразийском экономическом союзе. Правовой портал Евроазиатского экономического союза. – URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0003610/itia_05062014 (дата обращения: 01.03.2024).
2. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. Портал общих информационных ресурсов и открытых данных Евроазиатской экономической комиссии: Акты в сфере обращения лекарственных средств. – URL: https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/d1b/Sogl_LS_Itoq.pdf (дата обращения: 01.03.2024).
3. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Портал общих информационных ресурсов и открытых данных Евроазиатской экономической комиссии: Акты в сфере обращения лекарственных средств. – URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78 (дата обращения: 01.03.2024).
4. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. Портал общих информационных ресурсов и открытых данных Евроазиатского экономического союза. – URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/pages/drugregistrationdetails.aspx> (дата обращения: 08.05.2023).
5. Еликбаев К.Н. Общий рынок лекарственных средств ЕАЭС: анализ текущего состояния и проблем развития / К.Н. Еликбаев, М.И. Дятлова // *Фундаментальные исследования*. – 2022. – №3. – С. 47–52. – URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=43213> (дата обращения: 01.03.2024).
6. Shea C.M., Jacobs S.R., Esserman D.A. et al. *Organizational readiness for implementing change: A psychometric assessment of a new measure // Implementation Science*. – 2014 Jan 10. – Vol. 9. – №7. – URL: <https://doi.org/10.1186/1748-5908-9-7> (дата обращения: 01.03.2024).
7. Административный регламент Министерства здравоохранения Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по регистрации лекарственных средств, предназначенных для обращения на общем рынке лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза [утвержден приказом Минздрава РФ от 25 января 2019 года №23н]. Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/552305024> (дата обращения: 01.03.2024).
8. Weiner B.J. *A theory of organizational readiness for change // Implementation Science*. – 2009 Oct 19. – №4: 67. – URL: <https://doi.org/10.1186/1748-5908-4-67> (дата обращения: 01.03.2024).
9. Holt D.T., Armenakis A.A., Feild H.S., Harris S.G. *Readiness for organizational change: the systematic development of a scale // Journal of Applied Behavioral Science*. – 2007. – №43(2). – P. 232–255.
10. Bank L., Jippes M., van Luijk S. et al. *Specialty Training's Organizational Readiness for curriculum Change (STORC): development of a questionnaire in a Delphi study // BMC Medical Education*. – 2015 Aug 5. – №15: 127. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12909-015-0408-0>. Дата публикации: 05.08.2015.
11. Chavarkar M.G. *Revising an Organizational Readiness Tool for Doctor of Nursing Practice Projects / M.G. Chavarkar, M. Hultgren, L. Lommel // Nurse Educator*. – 2021 May-Jun. – Vol. 46. – №3. – P. 170–173.
12. McAlearney A. S., Gregory M., Walker D.M., Edwards M. *Development and validation of an organizational readiness to change instrument focused on cultural competency // Health Ser-*

- vices Research. – 2021 Feb. – №56(1). – P. 145–153.
13. Phillips J. *Change Management: From Theory to Practice* / J. Phillips, J.D. Klein // *TechTrends*. – 2023. – Vol. 67. – №1. – P. 189–197.
 14. Miake-Lye I.M., Delevan D.M. et al. *Unpacking organizational readiness for change: An updated systematic review and content analysis of assessments* // *BMC Health Services Research*. – 2020 Feb 11. – №20(1): 106. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-4926-z>. Дата публикации: 11.02.2020.
 15. Deng J., Cheng Z., Deng R. *Unravelling the relationship between perceived values-congruence with organizational change readiness: A moderated mediation model* // *Frontiers in Psychology*. – 2023. – Vol. 14: 1086326. – URL: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1086326>. Дата публикации: 22.02.2023.
 16. Бирюкова В. Проактивный механизм управления изменениями в нефтяной компании // *Экономика и управление: научно-практический журнал*. – 2015. – №4. *Электронная версия*. – URL: https://inefb.ru/images/journal_economics_and_management/2015/4-2015/7-Biryukova (дата обращения: 01.03.2024).
 17. Халитова И.В. *Организационная готовность к изменениям: социально-управленческие механизмы и технология управления: специальность 22.00.08 «Социология управления»: автореф. дисс. ... канд. социологических наук / Халитова Инна Валерьевна: ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет»*. – Москва, 2016. – 33 с.
 18. Нефидова О.Г., Бабаскин Д.В., Литвинова Т.М. и др. *Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза: оценка ключевых изменений* // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2023. – №25(10). – С. 124–135. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-10-124-135> (дата обращения: 01.03.2024).
 19. Рычихина Е.М. *Обзор основных изменений Правил регистрации и экспертизы ЕАЭС, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии*. Портал ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. – URL: <https://old.regmed.ru/content/page/FAQ-03> (дата обращения: 01.03.2024).
 20. *О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17 марта 2022 года №36. Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов*. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/350014244> (дата обращения: 01.03.2024).
 21. Рычихина Е.М. *Процедура внесения изменений по Правилам ЕАЭС: проблемы, ожидаемые изменения нормативной базы, перспективы* // *Регуляторная практика и регистрация лекарственных средств (РегЛек-2023): Материалы научно-практической конференции (Москва, 24–26 апреля 2023 г.)*. – 2023. – С. 17–18.

FACTORS AFFECTING THE IMPLEMENTATION OF CHANGES IN THE RULES FOR REGISTRATION AND EXAMINATION OF MEDICINES WITHIN THE EAEU

O.G. Nefidova, D.V. Babaskin, T.M. Litvinova, L.I. Babaskina, I.Yu. Glazkova
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Changes made annually to the rules for registration and examination of medicines within the Eurasian Economic Union (EAEU Rules) predetermined the need to study the readiness of consumers of this service (customers, holders of registration certificates and their authorized representatives) to accept and implement changes. The purpose of the work is to analyze the factors influencing the implementation of changes to the EAEU Rules from the perspective of consumers. The pilot study was conducted by interviewing 49 respondents using a developed questionnaire. It was found that, in general, survey participants rated the factors of personal and organizational readiness to implement these changes very highly ($P_n=4.7$). The indicators for the group of factors corresponding to changes in the modern situation and demand were somewhat lower ($P_n=4.5$). The group of factors of personal motivation and involvement in change had the lowest scores ($P_n=4.3$). The need for change management is shown based on the provisions and principles of the change management methodology both in relation to consumers and their organizations, the EAEU member states and the Union as a whole.

Keywords: registration of medicines, rules for registration and examination of medicines, Eurasian Economic Union

УДК 615.038

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.23.80.001>

ФАРМАКОЛОГИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ТРАВЫ ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

А.С. Цибина, канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, a.s.tsibina@samsmu.ru. ORCID: 0000-0002-0384-5522

Е.Н. Зайцева, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара. ORCID: 0000-0001-5689-2077

В.А. Куркин, доктор. фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара. ORCID: 0000-0002-7513-9352

О.В. Шарова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара. ORCID: 0000-0002-5346-1842

Изучение фармакологической активности ореганола А и ореганола В, выделенных из травы душицы обыкновенной.

Ореганол А и ореганол В были выделены методом колоночной хроматографии на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ из травы душицы обыкновенной. В эксперименте участвовали белые беспородные крысы обоего пола со средней массой тела 200–220 г. Для определения антидепрессантной активности ореганол А и В вводили однократно внутривентрикулярно через зонд на фоне 1% водной нагрузки в дозах 0,5; 1; 5 и 10 мг/кг. Тест поведенческого отчаяния проводили спустя 2 ч после введения исследуемых БАВ. Стрессовое состояние у крыс вызывали форсированным плаванием. Регистрировали следующие показатели: иммобильность (с), плавание (с), климбинг (с). Увеличение времени активного плавания и уменьшение времени неподвижности рассматривали как антидепрессантный эффект. При анализе влияния ореганола

А и В на экскреторную функцию почек контрольная группа животных получала 3% водную нагрузку внутривентрикулярно, опытные группы животных – исследуемые вещества в дозе 0,5 мг/кг на фоне аналогичной водной нагрузки. После всех манипуляций животные рассаживались в обменные клетки на 24 ч. Собирались пробы мочи за 4 и 24 ч эксперимента. Определялись диурез и концентрация креатинина. Креатининурия определялась методом колориметрии. Статистическую обработку полученных результатов проводили по методу Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

При проведении теста поведенческого отчаяния было установлено, что при однократном внутривентрикулярном введении ореганола А и ореганола В в дозе 0,5 мг/кг и 5 мг/кг соответственно наблюдалось достоверное понижение двигательной активности опытных животных относительно водного контроля. Для ореганола А и ореганола В душицы обыкновенной установлена доза 0,5 мг/кг,

вызывающая ускоренную диуретическую реакцию преимущественно за счет канальцевого компонента, а также отсроченную диуретическую реакцию за счет клубочкового и канальцевого компонентов механизма диуретического действия.

Биологически активные вещества, выделенные из лекарственного растительного сырья травы душицы обыкновенной, являются перспективными в плане разработки лекарственных средств с нейротропной и нефротропной активностью.

Ключевые слова: душица обыкновенная, *Origanum vulgare* L., фенольные соединения, ореганол А, ореганол В, нефротропная активность, нейротропная активность

Лекарственные растения играют важную роль для здоровья и благополучия общества. С давних времен они использовались в качестве безопасного и доступного источника лекарственных средств. Данные о терапевтических эффектах, свойственных лекарственным растениям, важны, поскольку они могут помочь в поиске источника нужных биологически активных соединений [1,2].

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 40% применяемых в настоящее время фармацевтических препаратов имеют в своей основе натуральные компоненты, а целый ряд важнейших лекарственных средств являются производными от средств народной медицины [3]. Ценность лекарственных растений обуславливается биологически активными веществами (БАВ), входящими в их состав. Многочисленные БАВ, синтезируемые в растениях, оказывают различное и многостороннее действие на организм человека. Дополнительное изучение биологической активности лекарственных растений иногда позволяет выявить новый аспект их использования [4]. Фитопрепараты обладают широким спектром биологической активности,

в большинстве случаев низкой токсичностью, лишены ряда побочных действий и с большим успехом могут применяться длительными курсами [2,4].

Перспективным источником БАВ является душица обыкновенная (*Origanum vulgare* L.) – растение, принадлежащее к семейству яснотковых (*Lamiaceae*). Ареалом произрастания душицы является Средиземноморский регион и Западная Евразия. На территории России представители рода встречаются в европейской части, на Кавказе и в Сибири [2,5].

Душица обыкновенная всегда использовалась как лекарственное, пряное, эфирномасличное и медоносное растение. Высокую фармакологическую ценность имеют фенольные соединения душицы обыкновенной [6]. Ведущей группой БАВ травы душицы является эфирное масло, основными компонентами которого выступают тимол и карвакрол [2,7,8]. В составе эфирного масла описаны также п-цимол, гераинлацетат, мирцен, оцимен, α-пинен, α-кариофиллен, карьофиллен оксид, спатуленол, гермакрен D, γ-терпинен, терпинен-4-ол, α-кадиол [7–9]. В траве душицы обнаружены флавоноиды – рутин, лютеолин, кверцетин, апигенин, нарингенин, кемпферол, космосиин, фенилпропаноиды – кофейная, галловая, хлорогеновая, феруловая, розмариновая кислоты и простые фенолы – протокатеховая кислота, 2,5-дигидроксibenзойная кислота, 3,4-дигидроксibenзойная кислота, ориганоид, ореганол А, ореганол В и др. [10–15].

В медицинской практике душица обыкновенная используется в качестве отхаркивающего средства и наряду с другими растениями входит в состав грудного сбора № 1 [16]. Установлено, что компоненты эфирного масла (тимол, карвакрол) и флавоноиды душицы обыкновенной обладают антибактериальной активностью в отношении золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) и синегнойной палочки (*Pseudomonas*

aeruginosa), *Escherichia coli* и могут быть использованы против штаммов со множественной лекарственной устойчивостью [17–20]. В литературе для травы душицы описана антиоксидантная и гепатопротекторная активность [11,13,18,21,22]. Наличие противотревожного эффекта у экстракта душицы было подтверждено в двухнедельном эксперименте на крысах, подверженных воздействию хронического спонтанного стресса. Введение экстракта значительно уменьшило тревожное поведение крыс, кроме того, было отмечено улучшение обучаемости и снижение нарушений памяти [23]. Российской фармацевтической промышленностью выпускаются успокоительный сбор № 3, бальзам «Первопрестольный», содержащие в своем составе траву душицы обыкновенной и применяемые в качестве седативного средства [16].

Жидкий экстракт душицы входит в состав многокомпонентных препаратов «Уролесан» и «Урохол», имеющих в том числе и диуретический эффект. В зарубежных исследованиях на животных установлено нефропротекторное и антиуролитическое действие экстракта душицы [16,24–26].

Ранее на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ исследователями (Куркиным В.А. и Цибиной А.С.) были выделены и идентифицированы два производных протокатеховой кислоты – ореганол А (4'-О-β-D-глюкопиранозида-3',4'-дигидроксibenзилпротокатеховой кислоты) и ореганол В (4'-О-β-D-3',4'-дигидроксibenзил-4-О-метил-протокатеховой кислоты) [27]. В литературе для полученных соединений отмечена только антиоксидантная активность [21]. Однако, учитывая имеющиеся данные по нефропротекторному и анксиолитическому действию экстрактов душицы, для дальнейшей разработки индивидуальных препаратов, на наш взгляд, целесообразно изучить нейротропное и нефротропное действия ореганола А и В.

Таким образом, **целью** настоящего исследования явилось изучение фармакологической активности ореганола А и ореганола В, выделенных из травы душицы обыкновенной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые вещества (ореганол А и ореганол В) были выделены методом колоночной хроматографии на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ из травы душицы обыкновенной, заготовленной в июле 2020 года в Ульяновской области в период массового цветения растения [27].

Фармакологическое исследование проводили на кафедре фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева СамГМУ. В эксперименте участвовали белые беспородные крысы обоего пола со средней массой тела 200–220 г. Лабораторных животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. В каждом эксперименте в опытной и контрольной группах участвовало по 10 животных.

Для определения антидепрессантной активности ореганола А и В вводили однократно внутрижелудочно через зонд на фоне 1% водной нагрузки. Дозы веществ подбирались экспериментальным путем. Были изучены дозы 0,5; 1; 5 и 10 мг/кг. Тест поведенческого отчаяния (тест принудительного плавания Порсолта) проводили спустя 2 ч после введения исследуемых веществ. Стрессовое состояние у крыс вызывали форсированным плаванием. Животное помещали в цилиндр диаметром 30 см и высотой 45 см. Цилиндр наполняли водой (27±1°C) на одну треть. После неудачных попыток выбраться из воды животные принимали характерную неподвижную позу, которую расценивали как проявление подавленности, «отчаяния». Фиксировали все активные попытки животных выбраться из воды

Таблица 1

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ
ОРЕГАНОЛА А В ДОЗЕ 1 И 5 мг/кг**

Группа	Контроль	Опыт 1	Опыт 2
БАВ и его доза	Вода	Ореганол А, 1 мг/кг	Ореганол А, 5 мг/кг
Двигательная активность животных за 5 мин., с	63,00±10,93	70,57±12,82	50,86±6,93
Двигательная активность животных за 5 мин., %	100	112	81

Здесь и далее * $p < 0,05$ – достоверность отличий данных опытной группы от показателей контрольной группы

в течение 5 минут. Увеличение времени активного плавания и уменьшение времени неподвижности (иммобилизации) рассматривали как антидепрессантный эффект.

При анализе нефротропной активности дизайн исследования выглядел следующим образом: контрольная группа животных получала 3% водную нагрузку внутрижелудочно, опытные группы животных – исследуемые вещества в дозе 0,5 мг/кг на фоне аналогичной водной нагрузки. После всех манипуляций животные рассаживались в обменные клетки на 24 ч. Собирались пробы мочи за 4 и 24 ч эксперимента. Определялись объем проб (диурез) и концентрация креатинина. Креатинину определялся методом колориметрии на фотоэлектроколориметре КФК-3. Статистическую обработку полученных результатов проводили по методу Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте поведенческого отчаяния было установлено, что при однократном внутрижелудочном введении ореганола А в дозах 1, 5 и 10 мг/кг не отмечалось достоверного изменения двигательной активности опытных животных относительно водного контроля (табл. 1 и 2). В то же время при однократном внутрижелудочном введении БАВ в дозе 0,5 мг/кг наблюдалось достоверное понижение двигательной активности опытных животных относительно водного контроля (на 47%) (табл. 2). Это свидетельствует о способности ореганола А оказывать угнетающее действие на ЦНС.

Также в тесте Порсолта было установлено, что при однократном внутрижелудочном введении ореганола В в дозах 0,5, 1 и 10 мг/кг достоверных отличий в показателях двигательной

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ
ОРЕГАНОЛА А В ДОЗЕ 0,5 И 10 мг/кг**

Группа	Контроль	Опыт 1	Опыт 2
БАВ и его доза	Вода	Ореганол А, 0,5 мг/кг	Ореганол А, 10 мг/кг
Двигательная активность животных за 5 мин., с	50,57±10,81	26,57±1,19*	55,86±10,00
Двигательная активность животных за 5 мин., %	100	53	111

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ
ОРЕГАНОЛА В ДОЗЕ 1, 5 И 10 мг/кг**

Группа	Контроль	Опыт 1	Опыт 2	Опыт 3
БАВ и его доза	Вода	Ореганол В, 1 мг/кг	Ореганол В, 5 мг/кг	Ореганол В, 10 мг/кг
Двигательная активность животных за 5 мин., с	61,86±4,99	50,71±10,03	45,71±4,08*	54,29±9,31
Двигательная активность животных за 5 мин., %	100	82	74	88

активности животных опытной группы в сравнении с контрольными животными выявлено не было (табл. 3 и 4). В то же время при однократном внутрижелудочном введении в дозе 5 мг/кг наблюдалось достоверное понижение двигательной активности животных опытной группы в сравнении с контрольными животными (на 26%) (табл. 3). Это свидетельствует о способности ореганола В оказывать угнетающее действие на ЦНС.

При исследовании влияния ореганола А на экскреторную функцию почек было выявлено, что в 4-часовом хроническом эксперименте при однократном внутрижелудочном введении в дозе 0,5 мг/кг на фоне 3% водной нагрузки у животных опытной группы отмечалось значительное достоверное повышение диуреза (на 73%) относительно показателей водного контроля (табл. 5). Диуретическая реакция развивалась быстро (в первые 4 ч

опыта), следовательно, препарат имеет короткий латентный период. В суточном хроническом эксперименте при однократном внутрижелудочном введении ореганола А в дозе 0,5 мг/кг на фоне 3% водной нагрузки у животных опытной группы относительно показателей водного контроля отмечалось достоверное повышение диуреза (на 42%) и креатининуриза (на 47%) (табл. 5 и 6).

При исследовании влияния ореганола В на экскреторную функцию почек было выявлено, что в 4-часовом хроническом эксперименте при однократном внутрижелудочном введении в дозе 0,5 мг/кг на фоне 3% водной нагрузки у животных опытной группы отмечалось достоверное повышение диуреза (на 19%) относительно показателей водного контроля, а за 24 ч опыта отмечалось достоверное повышение диуреза (на 24%) в опытной группе (табл. 5). Экскреция креатинина

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ
ОРЕГАНОЛА В ДОЗЕ 0,5 мг/кг**

Группа	Контроль	Опыт
БАВ и его доза	Вода	Ореганол В, 0,5 мг/кг
Двигательная активность животных за 5 мин., с	156,00±16,51	130,14±14,81
Двигательная активность животных за 5 мин., %	100	83

Таблица 5

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ОРЕГАНОЛА А И ОРЕГАНОЛА В В ДОЗЕ 0,5 мг/кг НА ПОЧЕЧНУЮ ЭКСКРЕЦИЮ ВОДЫ (M ± m, n = 10)

БАВ	Контроль, мл/24 ч	Диурез, 4 ч		Контроль, мл/24 ч	Диурез, 24 ч	
		мл	%		мл	%
Ореганол А	1,34±0,11	2,32±0,12*	173	2,17±0,18	3,08±0,17**	142
Ореганол В	2,19±0,14	2,61±0,10*	119	2,87±0,09	3,55±0,20*	124

Здесь и далее:

* – $p < 0,05$ – достоверность отличий данных опытной группы от контрольной группы,

** – $p < 0,01$ – достоверность отличий данных опытной группы от контрольной группы

за 4 и 24 ч опыта при введении ореганола В изменялась недостоверно (табл. 6).

Следовательно, БАВ душицы ореганол А и ореганол В в дозе 0,5 мг/кг вызывают ускоренную диуретическую реакцию преимущественно за счет канальцевого компонента, а также отсроченную диуретическую реакцию за счет клубочкового и канальцевого компонентов механизма диуретического действия.

Для определения прогностической устойчивости к стрессу и выявления возможной анксиолитической активности планируется проведение теста «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» для ореганола А и ореганола В.

На основании полученных результатов можно сделать следующие **выводы**:

1) В результате исследования нейротропно- и нефротропного действия индивидуальных

веществ душицы обыкновенной был выявлен ряд особенностей их фармакологического действия.

2) При однократном внутрижелудочном введении ореганол А в дозе 0,5 мг/кг и ореганол В в дозе 5 мг/кг оказывали угнетающее действие на ЦНС.

3) Для ореганола А и ореганола В душицы обыкновенной установлена доза 0,5 мг/кг, вызывающая ускоренную диуретическую реакцию преимущественно за счет канальцевого компонента, а также отсроченную диуретическую реакцию за счет клубочкового и канальцевого компонентов механизма диуретического действия.

4) Препараты на основе лекарственного растительного сырья травы душицы обыкновенной являются перспективными в плане разработки лекарственных средств с нейротропной и нефротропной активностью.

Таблица 6

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ОРЕГАНОЛА А И ОРЕГАНОЛА В НА ПОЧЕЧНУЮ ЭКСКРЕЦИЮ КРЕАТИНИНА (M ± m, n = 10)

БАВ	Контроль, мл/4 ч	Креатининурез, 4 ч		Контроль, мл/24 ч	Креатининурез, 24 ч	
		мл	%		мл	%
Ореганол А	0,12±0,06	0,16±0,01	133	1,67±0,14	2,46±0,27*	147
Ореганол В	0,14±0,02	0,19±0,02	136	0,93±0,15	1,12±0,15	120

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bahmani M., Khaksarian M., Mahmoud R. et al. Overview of the therapeutic effects of *Origanum vulgare* and *Hypericum perforatum* based on Iran's ethnopharmacological documents // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018; 12(7): FE01-FE04. DOI: 10.7860/JCDR/2018/34177.11728
2. Kurkin V.A. *Pharmacognosy. Samara, 2020. (In Russ.)*. [Куркин В.А. Фармакогнозия. Самара, 2020].
3. Народная медицина. Всемирная организация здравоохранения. <https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/traditional-medicine> (9 августа 2023 г.)
4. Abrashina I.V., Alyamkina E.A. Investigation of biological activity of extracts of meadow clover and oregano // *Zametki uchenogo*. 2023; 7: 35–38 (In Russ.). [Абрашина И.В., Алямкина Е.А. Исследование биологической активности экстрактов клевера лугового и душицы обыкновенной // *Заметки ученого*. 2023; 7: 35–38.].
5. Pezzani R., Vitalini S., Iriti M. Bioactivities of *Origanum vulgare* L.: an update // *Phytochem. Rev*. 2017; 16: 1253–68. <https://doi.org/10.1007/s11101-017-9535-z>.
6. Maslennikov P.V., Chupakhina G.N., Skrypnik L.N. The Content of Phenolic Compounds in Medicinal Plants of a Botanical Garden (Kaliningrad Oblast) // *Biology bulletin*. 2013; 5: 551 (In Russ.). [Масленников П.В., Чупахина Г.Н., Скрыпник Л.Н. Содержание фенольных соединений в лекарственных растениях ботанического сада // *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2013; 5: 551] DOI: 10.7868/S000233291305010X.
7. Mirovich V.M., Avtoref. dis. d. farmats. nauk, Ulan-Ude. 2010. (In Russ.). [Мирович В.М., Автореф. дисс. доктора фарм. наук, Улан-Удэ. 2010]. [https://medical-diss.com/medicina/farmakognosticheskoe-](https://medical-diss.com/medicina/farmakognosticheskoe-issledovanie-predstaviteley-rodov-origanum-l-i-rhododendron-l-flory-vostochnoy-sibiri)
8. Paramonov E.A., Galyautdinov I.V., Khalilov L.M. et al. Extraction and identification of the components of essential oil of *Origanum vulgare* L. // *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2015; 1: 78–81. (In Russ.). [Парамонов Е.А., Галютдинов И.В., Халилов Л.М. и др. Выделение и идентификация компонентов эфирного масла из сока растений *Origanum vulgare* L. // *Вестник Башкирского университета*. 2015; 1: 78-81]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vydelenie-i-identifikatsiya-komponentov-efirnogo-masla-iz-soka-rasteniy-origanum-vulgare-l-1> (дата обращения: 21.10.2023).
9. Kurkin V.A., Kurkina A.V., Khusainova A.I. et al. The study of composition of the essential oils of *Thymus serpyllum* L. and *Origanum vulgare* L. growing in the Samara region // *Meditinskii vestnik Bashkortostana*. 2018; 13(2): 44–47 (In Russ.). [Куркин В.А., Куркина А.В., Хусаинова А.И. и др. Исследование компонентного состава эфирных масел тимьяна ползучего и душицы обыкновенной, произрастающих в Самарской области // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018; 13(2): 44-47].
10. Popov I.V., Chumakova V.V., Popova O.I. et al. Biologically active substances exhibiting antioxidant activity, some representatives of the Lamiaceae family cultivated in the Stavropol region. 2019; 4: 163–72. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja* (In Russ.). [Попов И.В., Чумакова В.В., Попова О.И. и др. Биологически активные вещества, проявляющие антиоксидантную активность, некоторых представителей семейства Lamiaceae, культивируемых в Ставропольском крае // *Химия растительного сырья*. 2019; 4: 163–72.] DOI: 10.14258/jcprm.2019045200.
11. Khorsand J.G., Morshedloo M.R., Mumivand H. et al. Natural diversity in phenolic components and antioxidant properties of oregano (*Origanum vulgare* L.) accessions, grown under

- the same conditions // *Sci. Rep.* 2022; 12: 5813. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09742-4>
12. Parra C., Muñoz P., Bustos L. et al. UHPLC-DAD characterization of *Origanum vulgare* L. from Atacama Desert Andean region and antioxidant, antibacterial and enzyme inhibition activities // *Molecules.* 2021; 26: 2100. <https://doi.org/10.3390/molecules26072100>
 13. Zhang X.L., Guo Y.S., Wang C.H. et al. Phenolic compounds from *Origanum vulgare* and their antioxidant and antiviral activities // *Food Chem.* 2014; 152: 300–6. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.11.153.
 14. Matsuura H., Chiji H., Asakawa C. et al. DPPH Radical Scavengers from dried leaves of *Oregano (Origanum vulgare)* // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2003; 67(11): 2311–16. DOI: 10.1271/bbb.67.2311
 15. Spiridon I., Colceru S., Anghel N. et al. Antioxidant capacity and total phenolic contents of oregano (*Origanum vulgare*), lavender (*Lavandula angustifolia*) and lemon balm (*Melissa officinalis*) from Romania // *Nat. Prod. Res.* 2011; 25(17): 1657–61. DOI: 10.1080/14786419.2010.521502.
 16. Mashkovskii M.D., *Lekarstvennye sredstva. Novaya volna, 2020, p. 515 (In Russ.). [Машковский М.Д., Лекарственные средства. Новая волна, 2020, с. 515].*
 17. Mehreen A., Waheed M., Liaqat I. et al. Phytochemical, antimicrobial, and toxicological evaluation of traditional herbs used to treat sore throat // *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 8503426. DOI: 10.1155/2016/8503426.
 18. Teixeira B., Marques A., Ramos C. et al. Chemical composition and bioactivity of different oregano (*Origanum vulgare*) extracts and essential oil // *J.Sci. Food Agric.* 2013; 93(11): 2707–14. DOI: 10.1002/jsfa.6089.
 19. Soltani S., Shakeri A., Iranshahi M. et al. Review of the phytochemistry and antimicrobial properties of *Origanum vulgare* L. and Subspecies // *Iran.J. Pharm. Res.* 2021; 20(2): 268–285. DOI: 10.22037/ijpr.2020.113874.14539.
 20. Pogorelova A.S. Chemical and pharmacognostic analysis of oregano herb raw materials and study of its biological activity // *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2019; 9(2): 70–70. (In Russ.) [Погорелова А.С. Химико-фармакогностический анализ сырья травы душицы и исследование его биологической активности // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2019; 9(2): 70.] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/himiko-farmakognosticheskiy-analiz-syrya-travy-dushitsy-i-issledovanie-ego-biologicheskoy-aktivnosti> (дата обращения: 21.10.2023).
 21. Venkateswara Rao G., Mukhopadhyay T., Annamalai T. et al. Chemical constituents and biological studies of *Origanum vulgare* Linn // *Pharmacognosy Res.* 2011; 3 (2): 143–5. DOI: 10.4103/0974–8490.81964.
 22. Abdelghffar E.A.R., El-Nashar H.A.S., Fayez S. et al. Ameliorative effect of oregano (*Origanum vulgare*) versus silymarin in experimentally induced hepatic encephalopathy // *Sci. Rep.* 2022; 12: 17854. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20412-3>
 23. Mohseni-Moghaddam P., Dogani M., Hatami M. et al. (2022). A behavioral and molecular study; ameliorated anxiety-like behavior and cognitive dysfunction in a rat model of chronic unpredictable stress treated with oregano extract // *Brain and Behavior.* 2022; 12(8): e2727. <https://doi.org/10.1002/brb3.2727>
 24. Raeeszadeh M., Rezaee M., Akbari A., Khadem N. The comparison of the effect of *Origanum vulgare* L. extract and vitamin C on the gentamycin-induced nephrotoxicity in rats // *Drug. Chem. Toxicol.* 2022; 45(5): 2031–38. DOI: 10.1080/01480545.2021.1895826.
 25. Sharifi-Rigi A., Heidarian E. Therapeutic potential of *Origanum vulgare* leaf hydroethanolic extract against renal oxidative stress and nephrotoxicity induced by paraquat in rats // *Avicenna J. Phytomed.* 2019; 9(6): 563–573. DOI: 10.22038/AJP.2019.13466.

26. Khan A., Bashir S., Khan S.R. et al. *Antiuro-lithic activity of *Origanum vulgare* is mediated through multiple pathways // BMC Complement. Altern. Med. 2011; 11: 96. DOI: 10.1186/1472-6882-11-96.*
27. Kurkin V.A., Zaitceva E.N., Tsibina A.S. et al. *Diuretic and neurotropic activity of oreganol A, a component of *Oregano* // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2023; 56(10): 30–33. DOI 10.1007/s11094-023-02795-3*

PHARMACOLOGY OF PHENOLIC COMPOUNDS OF OREGANO HERB

A.S. Tsybina, E.N. Zaitseva, V.A. Kurkin, O.V. Sharova

Samara State Medical University, Samara, Russia

To study the pharmacological activity of oreganol A and oreganol B isolated from the herb oregano.

Oreganol A and oreganol B were isolated by column chromatography at the Department of Pharmacognosy with Botany and the basics of phytotherapy of SamSMU from the herb oregano. The experiment involved white mongrel rats of both sexes with an average body weight of 200–220 g. To determine the antidepressant activity, oreganol A and B were administered once intragastrically through a probe against a background of 1% water load in doses of 0.5; 1; 5 and 10 mg/kg. The behavioral despair test was performed 2 hours after the introduction of the studied biologically active substances. Stress state in rats was caused by forced swimming. The following indicators were recorded: immobility (c), swimming (c), climbing (c). An increase in the time of active swimming and a decrease in the time of immobility were considered as an antidepressant effect. When analyzing the effect of oreganol A and B on the excretory function of the kidneys, the control group of animals received a 3% intragastric water load, the experimental groups of animals received the studied substances at a dose of 0.5 mg/kg against the background of a similar water load. The animals were seated in exchange cells for 24 hours after all the manipulations. Urine samples were collected for 4 and 24 hours of the experiment. Diuresis and creatinine concentration were determined. Creatininuresis was determined by colorimetry. Statistical processing of the obtained results was carried out using the Mann – Whitney method with Bonferroni correction.

In the behavioral despair test, it was found that with a single intragastric administration of oreganol A and oreganol B at a dose of 0.5 mg / kg and 5 mg / kg, respectively, there was a significant decrease in the motor activity of experimental animals relative to water control. For oreganol A and oreganol B, a dose of 0.5 mg / kg has been established, causing an accelerated diuretic reaction mainly due to the tubular component, as well as a delayed diuretic reaction due to the glomerular and tubular components of the mechanism of diuretic action.

Preparations based on medicinal plant raw materials of the herb oregano are promising in terms of the development of drugs with neurotropic and nephrotropic activity.

Keywords: *Origanum vulgare* L., phenolic compounds, oreganol A, oreganol B, nephrotropic activity, neurotropic activity, diuresis, creatininuresis

УДК 615.32

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.25.85.008>

ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ

И.А. Лупанова, канд. биол. наук, руководитель Центра доклинических исследований ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Д.В. Шишканов, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

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

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

Е.В. Уютова, научный сотрудник отдела химии природных соединений ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

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

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

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

*В отделе экспериментальной фармакологии ФГБНУ ВИЛАР была изучена фармакологическая активность экстракта плодов софоры японской. Результаты проведенных исследований в условиях опытов *in vivo* свидетельствуют о том, что данный экстракт по параметрам острой токсичности относится к категории малотоксичных веществ, а также обладает выраженным капилляроукрепляющим, противовоспалительным и антиэкссудативным действием.*

Ключевые слова: экстракт плодов софоры японской, острая токсичность, формалиновый отек, интерстициальный отек, модель ксилового воспаления, противовоспалительное действие, капилляроукрепляющее действие

Важнейшей задачей современной медицины является создание эффективных и безопасных лекарственных средств, в том числе на основе активных фармацевтических субстанций

растительного происхождения, которые характеризуются способностью комплексно влиять на различные звенья патологического процесса и возможностью длительного применения пациентами разных возрастных групп. Они легче переносятся, значительно реже вызывают побочные эффекты и, как правило, не обладают кумулятивными свойствами.

Одним из перспективных источников получения биологически активных веществ (БАВ) широкого спектра действия является листопадное дерево семейства Бобовые (*Fabaceae*) – софора японская (*Styphnolobium japonicum* L.). Данное растение культивируется как медоносное и декоративное в Китае, Корее, Японии, Вьетнаме и других странах Азии, в Европе и Северной Америке, а также на юге европейской части СНГ – в Узбекистане, Таджикистане, Туркменистане, Азербайджане, Армении, Восточной Грузии, Крыму и на Кавказе [1].

Наряду с этим софора японская находит применение в традиционной медицине Китая, Японии, Кореи. Лечебные средства, полученные из различных частей данного растения, используются в качестве противоотечного, детоксицирующего, противопаразитарного и других средств [2]. Цветки и бутоны софоры японской включены в Китайскую и Европейскую фармакопею [1]. Благодаря проявлению выраженной антиоксидантной активности лекарственные средства на их основе рекомендуются к применению для поддержания общего здоровья и хорошего самочувствия пациентов [3]. Плоды софоры японской также служат ценным источником БАВ, преимущественно противовоспалительного действия [2].

В связи с этим в ФГБНУ ВИЛАР разработан способ получения субстанции из плодов софоры японской, содержащей комплекс фенольных соединений.

Исследование химического состава полученного экстракта методом ВЭЖХ-МС/МС позволило идентифицировать в составе данного

экстракта 15 индивидуальных соединений, представляющих собой разнообразные гликозиды кемпферола, кверцетина и генистеина. Основными из них являются кемпферол-диглюкозид, кемпферол-рамноглюкозид, кемпферол-рамноглюкорамнозид, кемпферол-глюкорамноглюкозид, рутин, софорикозид и генистеинглюкорамнозид.

Учитывая потенциальные фармакологические свойства идентифицированных в полученном нами экстракте веществ, **целью** данного исследования явилось изучение противовоспалительного, противоотечного и капилляроукрепляющего действия экстракта плодов софоры японской (ЭПС) для оценки перспективы его использования в качестве фармацевтической субстанции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служил экстракт плодов софоры японской, полученный путем экстракции измельченного сырья спиртом этиловым 70%, последующим концентрированием водно-спиртового извлечения, его очисткой от липофильных соединений, отделением нерастворимых веществ и сушкой. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на кемпферол-глюкозид в экстракте, установленное методом дифференциальной спектрофотометрии, составило $13,34 \pm 0,40\%$.

В экспериментах *in vivo* были использованы белые нелинейные крысы-самцы массой тела 200–220 г в количестве 72 особи и белые нелинейные мыши-самцы массой тела 19–22 г в количестве 130 особей. Производитель животных – Филиал «Андреевка» ФГБНУ «НЦБТ» ФБМА России (Московская область). Лабораторные животные содержались в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе. Перед началом эксперимента животные находились на карантине 14 дней. Эксперименты на животных проводили в соответствии

с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123, 1986). Конкретные процедуры с использованием животных до их начала рассматривались и утверждались Комиссией по гуманному обращению с животными ФГБНУ ВИЛАР (протоколы №76 от 09.06.2022, №84 от 26.09.2022, №90 от 02.12.2022).

Острую токсичность ЭПС изучали согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [4]. В эксперименте были использованы белые нелинейные мыши-самцы массой тела 20–22 г. Животные были разделены на 6 групп по 10 особей в каждой. Изучаемый экстракт растворяли в воде очищенной и вводили животным опытных групп однократно внутрижелудочно в дозах 300, 500, 1000, 1500, 2000 мг/кг с помощью специального атравматического зонда в объеме 0,4 мл на одно животное. Животным контрольной группы вводили эквивалентный объем воды очищенной. Токсический эффект ЭПС оценивали по результатам наблюдения за общим состоянием животных с момента введения препарата. Критериями оценки острой токсичности служили картина интоксикации и выживаемость животных. Длительность наблюдения за лабораторными животными составляла 14 суток. В ходе эксперимента отслеживали клинические признаки интоксикации, динамику массы тела, поведение, внешний вид, двигательную активность, реакцию на внешние раздражители. Оценка параметров острой токсичности проводили по методу Кербера.

Противовоспалительное действие ЭПС изучали на модели формалинового отека. В эксперименте были использованы белые нелинейные мыши-самцы массой тела 19–20 г. Животные были разделены на 4 группы

по 10 особей в каждой. Животным опытных групп исследуемое вещество вводили в дозах 100 и 200 мг/кг. Препаратом сравнения являлась очищенная микронизированная флавоноидная фракция (диосмин+флавоноиды в пересчете на гесперидин) (ОМФФ) в дозе 200 мг/кг. Исследуемые вещества суспендировали в 1% крахмальном геле и вводили мышам внутрижелудочно с помощью специального атравматического зонда 1 раз в сутки на протяжении 3 суток. Животные контрольной группы получали 1% крахмальный гель в эквивалентном объеме. Формалиновый отек вызывали однократным субплантарным введением под апоневроз задней правой лапки мыши 0,05 мл 1% формалина в качестве флогогенного агента. Через три часа после введения формалина определение антиэкссудативного эффекта проводили с использованием формулы:

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

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

Антиэкссудативное действие ЭПС изучали на модели интерстициального отека. В эксперименте были использованы белые нелинейные мыши-самцы с массой тела 19–20 г. Животные были разделены на 3 группы по 10 особей в каждой. Животным опытных групп ЭПС вводили в дозе 200 мг/кг. Препаратом сравнения являлась ОМФФ в дозе 200 мг/кг. Исследуемые вещества суспендировали в 1% крахмальном геле и вводили мышам внутрижелудочно с помощью специального атравматического зонда 1 раз в сутки на протяжении 4 суток. Животные контрольной группы получали 1% крахмальный гель в эквивалентном объеме.

Интерстициальный отек вызывали однократным субплантарным введением под апоневроз задней правой лапки мыши 0,03 мл 0,9%

физиологического раствора через 1 час после последнего введения исследуемых веществ. Через 1 час после введения физиологического раствора определение антиэкссудативного эффекта проводили с использованием формулы предыдущего эксперимента.

Изучение капилляроукрепляющего действия ЭПС выполняли согласно «Методике определения реактивности капилляров кожи к воспалительным раздражителям» на модели локальной воспалительной реакции (ксилолового воспаления) на крысах [4].

В эксперименте использовали нелинейных крыс-самцов с массой тела 200–220 г. Животные были разделены на 4 группы по 8 особей в каждой. Животным опытных групп ЭПС вводили в дозах 100 и 200 мг/кг. Препаратом сравнения являлась ОМФФ в дозе 80 мг/кг. Исследуемые вещества суспендировали в 1% крахмальном геле и вводили крысам внутривенно 1 раз в сутки на протяжении 30 суток. Контрольные животные получали крахмальный гель в эквивалентном объеме.

За сутки до последнего введения исследуемых веществ всем животным депилировали переднюю брюшную стенку. Площадь депилируемой поверхности составляла 3×3 см². За 12 часов до начала проведения эксперимента животных лишали корма. В качестве индикатора проницаемости сосудов использовали раствор трепановой сини. Через 1 час после последнего введения исследуемых веществ животным в хвостовую вену вводили 0,5% раствор трепангового синего в 0,9% растворе NaCl в объеме 1 мл на 100 г массы тела. Через 30 сек. на кожу животных наносили 50 мкл ксилолола. Далее регистрировали время появления первых петехий (в мин.), время их отчетливого окрашивания, а также интенсивность прокрашивания. По разнице во времени появления пятен и их диаметру (визуально) в контрольной и опытных группах судили о действии исследуемых объектов на проницаемость капилляров.

Для оценки значимости различий в трех экспериментальных группах применяли метод однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с последующим апостериорным анализом (post-hoc analysis). Достоверность различий с контролем считали при $p < 0,05$ [5]. Статистические данные обрабатывали с помощью лицензионной программы Statistica version 13 (TIBCO Software Inc, США). Для всех количественных данных вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и стандартную ошибку средней арифметической (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования острой токсичности установлено, что у мышей всех групп в течение всего срока наблюдения (14 суток) не было выявлено клинических признаков интоксикации. Клинико-функциональный статус у всех животных не имел отклонений от физиологического состояния, присущего мышам данной возрастной группы. В течение всего срока наблюдения не было отмечено гибели мышей в опытных группах. Животные были активны, охотно поедали корм, адекватно реагировали на внешние раздражители. Таким образом, при изучении острой токсичности ЭПС не установлены показатели ЛД₅₀, так как введенные дозы исследуемого экстракта в желудок мышам не вызывали гибели животных. В соответствии с классификацией токсичности химических веществ ЭПС является малотоксичным веществом [6].

Несмотря на широкое применение софоры японской в традиционной китайской медицине, в литературе практически нет информации о побочных эффектах и оценках безопасности применения препаратов на ее основе. Однако Китайская фармакопея 2015 года рекомендует не превышать дозу в 5–10 г для цветков и бутонов софоры японской и 6–9 г для плодов софоры. Китайское управление по контролю

за продуктами питания и лекарствами предо-
стерегает от использования данного растения
беременными женщинами и пациентами с па-
тологиями селезенки. В Китае в инструкциях
к таким препаратам добавляют информацию,
что пероральное применение плодов софоры
может привести к легкой диарее у некоторых
пациентов [1].

При изучении противовоспалительного
действия ЭПС были получены следующие ре-
зультаты (рис. 1).

В результате статистического анализа выяв-
лено, что ЭПС в дозах 100 и 200 мг/кг обладал
противовоспалительным эффектом, достовер-
но уменьшая формалиновый отек у животных
на 17 и 33% соответственно по сравнению
с контрольной группой животных. В группе
животных, получавших препарат сравнения
ОМФФ, также отмечено достоверное умень-
шение формалинового отека на 24%.

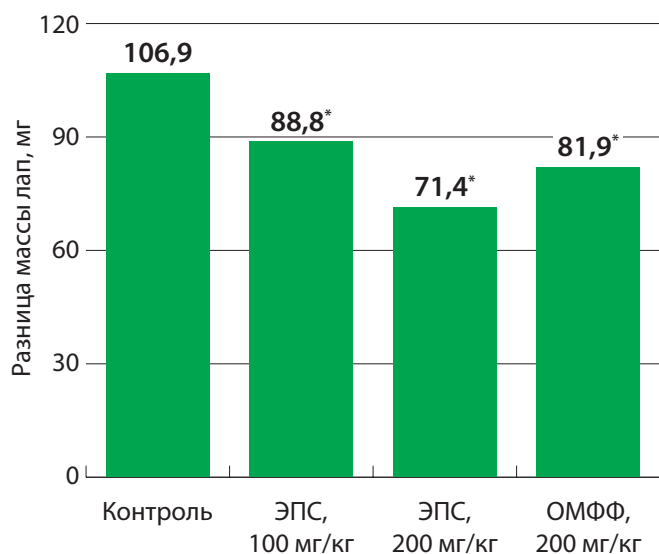
При изучении антиэкссудативного дей-
ствия ЭПС были получены следующие резуль-
таты (рис. 2).

Установлено, что ЭПС в дозе 200 мг/кг об-
ладает выраженным антиэкссудативным дей-
ствием, достоверно уменьшая интерстици-

альный отек у животных на 28% по сравнению
с контрольной группой животных. В группе
животных, получавших препарат сравнения,
также отмечено достоверное уменьшение ин-
терстициального отека на 31%.

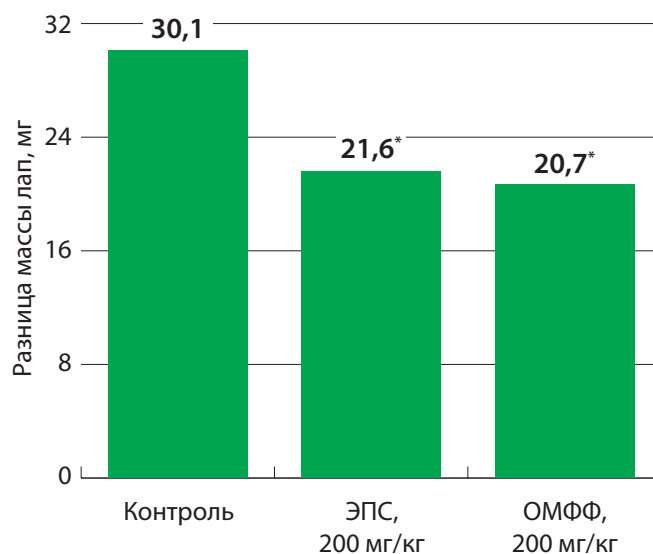
Результаты изучения капилляроукрепляю-
щего действия ЭПС приведены в табл. 1.

Результаты проведенных исследований
свидетельствуют, что экстракт плодов софоры
японской обладает выраженным капилляроу-
крепляющим действием в условиях экспери-
ментальной модели ксилолового воспаления,
снижая проницаемость сосудистой стенки.
В группах животных, получавших ЭПС в дозах
100 и 200 мг/кг, отмечено достоверное уве-
личение времени появления петехий (на 28
и 34% соответственно) и времени отчетливого
их прокрашивания (на 25 и 31%), что говорит
о выраженном капилляроукрепляющем дей-
ствии изучаемой фракции. У животных, полу-
чавших препарат сравнения в дозе 80 мг/кг,
также отмечено достоверно выраженное уве-
личение времени появления петехий (на 38%)
по сравнению с контрольной группой. Кро-
ме того, отмечено увеличение времени от-
четливого прокрашивания петехий на 28%.



* Различия статистически значимы по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

РИС. 1. Результаты влияния ЭПС на течение экссудативной фазы воспаления лап мышей



* Различия статистически значимы по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

РИС. 2. Результаты влияния ЭПС на течение интерстициального отека лап мышей

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЛИЯНИЯ ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ КАПИЛЛЯРОВ

Группы	Доза, мг/кг	Время появления петехий, мин.	% к контролю	Время отчетливого прокрашивания петехий, мин.	% к контролю
Контроль	–	1,02±0,24	–	1,77±0,39	–
ЭПС	100	1,31±0,09*	28	2,21±0,29*	25
ЭПС	200	1,37±0,22*	34	2,32±0,26*	31
ОМФФ	80	1,41±0,18*	38	2,27±0,28*	28

* Различия статистически значимы по сравнению с контролем $p < 0,05$.

Достоверных различий между временем появления петехий у животных, получавших ЭПС в дозах 200 мг/кг, и группы, получавшей препарат сравнения, зарегистрировано не было, что свидетельствует о сопоставимом капилляроукрепляющем эффекте исследуемого экстракта и препарата сравнения ОМФФ.

Установленные в опытах *in vivo* противовоспалительное, капилляроукрепляющее и противоотечное действия ЭПС могут быть обусловлены входящим в состав экстракта комплексом фенольных соединений.

Так, согласно литературным данным, БАВ софоры японской оказывают противовоспалительное действие в опытах *in vitro* и *in vivo*. Многие изофлавоноиды, например генистеин, генистин, софорикозид и оробол, проявляют выраженную противовоспалительную активность за счет ингибирования цитокинов, факторов воспаления и медиаторов, формирующихся в процессе воспалительной реакции [1].

Elberry A. et al. (2020) в своих исследованиях показали, что метанольный экстракт плодов софоры японской обладает противовоспалительными свойствами, снижая синтез цитокинов, TNF-α и IGF-1 [7]. Kim B.H. et al. (2003) выявили, что софорикозид, выделенный из плодов софоры японской, ингибировал циклооксигеназу (COX-2) [8].

Таким образом, экстракт плодов софоры японской является источником БАВ противо-

воспалительного, антиэкссудативного и капилляроукрепляющего действия. Однако необходимы дальнейшие исследования для выявления возможных молекулярных механизмов их действия.

Исследования выполнены в рамках темы НИР «Направленный скрининг, оценка фармакологической активности и безопасности биологических активных веществ и фармацевтических композиций на их основе» (FGUU-2022-0010).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. He X. Local and traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Sophora japonica* L.: A review / X. He, Ya. Bai, Z. Zhao et al. // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2016. – Vol. 187. – P. 160–182. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.04.014>.
2. Thabit S. *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott Fruits Increase Stress Resistance and Exert Antioxidant Properties in *Caenorhabditis elegans* and Mouse Models / S. Thabit, H. Handoussa, M. Roxo et al. // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24(14). – P. 2633. DOI: 10.3390/molecules24142633.
3. Madden E. *United States Pharmacopeia comprehensive safety review of Styphnolobium japonicum flower and flower bud* / E. Madden,

- C. McLachlan, H. Oketch-Rabah et al. // Research Phytotherapy. – 2022. – Vol. 36(5). – P. 2061–2071. DOI: 10.1002/ptr.7438.*
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
 5. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – 384 с.
 6. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И.В. Березовская // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – №37(3). – С. 32–34.
 7. Elberry A. The protective effect of *Sophora japonica* on prostatic hypertrophy and inflammation in rat / A. Elberry, Sh. Mufti, Jau. Al-Maghrabi et al. // *Inflammopharmacology*. – 2020. DOI: 10.1007/s10787-020-00723-5.
 8. Kim B.H. Anti-inflammatory action of legume isoflavonoid sophoricoside through inhibition on cyclooxygenase-2 activity / B.H. Kim, E.Yo. Chung, Bo-K. Min et al. // *Planta Medica*. – 2003. – Vol. 69(5). – P. 474–6. DOI: 10.1055/s-2003-39712.

STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF EXTRACT OF STIPHNOLOBIUM JAPONICUM FRUITS

I.A. Lupanova, D.V. Shishkanov, E.N. Kurmanova, E.V. Ferubko, E.V. Uyutova, O.L. Sajbel, V.V. Karabaeva, T.E. Trumpe

All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (FGBNU VILAR), Moscow, Russia

*The pharmacological activity of the extract of *Stiphnolobium japonicum* fruits was studied in the Department of Experimental Pharmacology FGBNU VILAR. The results of in vivo experiments indicated that this extract is low-toxic according to the parameters of acute toxicity and also has a capillary strengthening, anti-inflammatory and anti-oedemateous effects.*

Keywords: extract of *Stiphnolobium japonicum* fruits, acute toxicity, formalin edema, interstitial edema, xylene inflammation model, antiinflammatory activity, capillary strengthening effect

УДК 615.43

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.38.83.009>

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО *OROSTACHYS SPINOSA* НА ВЫРАБОТКУ УСЛОВНЫХ РЕФЛЕКСОВ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ПОДКРЕПЛЕНИЕМ У БЕЛЫХ КРЫС

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

Е.А. Баяндуева, аспирант, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ, baynduev@mail.ru

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

И.Г. Николаева, доктор фарм. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория безопасности биологически активных веществ, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ, i-nik@mail.ru

В экспериментах на белых крысах Wistar исследовали влияние экстракта сухого *Orostachys spinosa* на выработку условных рефлексов с отрицательным подкреплением. Установлено, что условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) сформировался у 100% интактных животных, получавших экстракт *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг. На 3-и сутки УРПИ сохранился у 81 и 69% животных, которым вводили экстракт *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг. Экстракт *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг способствует выработке условного рефлекса активного избегания (УРАИ), снижая количество проб, затраченных на обучение, на 26 и 17% соответственно по сравнению с таковым у контрольных животных. Исследуемый экстракт в дозе 100 мг/кг на фоне острой гипоксии способствует выработке и сохранности УРПИ через 24 и 72 часа у 100 и 86% животных.

Ключевые слова: *Orostachys spinosa* (L.) Sweet., экстракт сухой, условный рефлекс пассивного избегания, условный рефлекс активного избегания, гипоксия, белые крысы

Горноколосник колючий (*Orostachys spinosa* (L.) Sweet.) – многолетнее травянистое растение из семейства Crassulaceae, имеющее достаточно большой ареал произрастания как в России, так и в других странах Евразии [1,2]. В надземной части растения установлено наличие аминокислот, дубильных веществ, флавоноидов, кумаринов, полисахаридов [3], а также идентифицированы жирные кислоты, фитостерины и алканы [4]. Траву *O. spinosa* применяют в тибетской медицине при заболеваниях почек, гастроэнтеритах, коликах, рожистых воспалениях и в качестве ранозаживляющего средства [5]. В монгольской медицине сок растения используется для лечения кожных заболеваний – экземы и лишая [6]. В народной медицине настой травы *O. spinosa* применяют при эпилепсии и как успокаивающее при нервных расстройствах [2,7]. По данным экспериментальных исследований, жидкий экстракт из *O. spinosa* снижает у животных уровень тревожности, улучшает исследовательскую активность [8,9],

обладает антигипоксическими и стресс-протективными свойствами [10,11].

На основании вышесказанного из надземной части *O. spinosa* было разработано новое средство в виде экстракта сухого, отличающееся постоянством состава, способ получения которого запатентован [12].

Цель исследования: оценить влияние экстракта сухого *O. spinosa* на выработку условных рефлексов с отрицательным подкреплением у белых крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на белых крысах Wistar обоого пола массой 200–240 г. Содержание животных и проведение экспериментов соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и приказу МЗ РФ №199Н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Животные распределялись по группам случайно. Эксперименты проведены в соответствии с действующими требованиями, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [12].

Объектом исследования явился экстракт сухой, полученный из надземной части *O. spinosa* путем последовательной трехкратной экстракции измельченного сырья 10% этиловым спиртом при температуре 60°C, при соотношении растительного материала и экстрагента 1:12 в течение 30 минут каждый контакт фаз, с последующей фильтрацией, упариванием и вакуумной сушкой. Стандартизация экстракта осуществляется по содержанию суммы свободных аминокислот в пересчете на глутаминовую кислоту, которых должно быть не менее 3,0%. Экстракт сухой в дозах 50, 100 и 200 мг/кг в форме водного раствора вводили внутрижелудочно животным опытных групп в течение 14 дней до начала экспериментов. В качестве препарата сравнения использовали экстракт *Ginkgo biloba*

в дозе 100 мг/кг, который вводили по аналогичной схеме с исследуемым экстрактом.

На 14-е сутки, через 30 минут после последнего введения исследуемых средств, у животных вырабатывали условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ). Через 1, 24 и 72 часа после обучения определяли количество животных с сохранившимся рефлексом и латентный период (время захождения в темный отсек установки) [13]. Во второй серии экспериментов с 10-х по 14-е сутки у животных вырабатывали условный рефлекс активного избегания (УРАИ) через 30 минут после введения исследуемых средств. Подсчитывали общее количество проб, затраченных на обучение. Критерием обучения служили пять правильных пробежек подряд.

В третьей серии экспериментов после выработки УРПИ животных помещали в герметическую емкость (объем 1 л) до агонального дыхания. О влиянии экстракта *O. spinosa* на процессы памяти судили по количеству животных с сохранившимся рефлексом и латентному периоду через 1, 24 и 72 часа после гипоксического воздействия.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Для анализируемых признаков предварительно оценивали соответствие закону нормального распределения по критерию Шапиро – Уилка. Достоверность различий между контрольной и опытными группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для сравнения количества животных с сохранившимся условным рефлексом в контрольных и опытных группах применяли критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, представленные в табл. 1, показывают, что УРПИ сформировался у большин-

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА *O. spinosa* НА ВЫРАБОТКУ И СОХРАННОСТЬ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У БЕЛЫХ КРЫС

Группы животных	Показатели		
	1 час	24 часа	72 часа
Количество животных с сохранившимся условным рефлексом / количество животных в группе			
Интактный контроль (H ₂ O)	12/14	6/14	5/14
Экстракт <i>O. spinosa</i> , 50 мг/кг	10/14	7/14	5/14
Экстракт <i>O. spinosa</i> , 100 мг/кг	16/16	15/16*	13/16*
Экстракт <i>O. spinosa</i> , 200 мг/кг	14/16	12/16*	11/16*
Экстракт <i>G. biloba</i> , 100 мг/кг	13/14	12/14*	12/14*
Латентный период, с			
Интактный контроль (H ₂ O)	170,0±9,52	125,9±16,79	96,1±22,69
Экстракт <i>O. spinosa</i> , 50 мг/кг	151,1±14,31	135,6±17,07	84,0±25,57
Экстракт <i>O. spinosa</i> , 100 мг/кг	180,0±0,00	176,3±1,30*	168,1±4,77*
Экстракт <i>O. spinosa</i> , 200 мг/кг	160,6±12,49	149,4±14,51	144,7±17,65
Экстракт <i>G. biloba</i> , 100 мг/кг	174,3±3,68	161,1±11,27	157,9±13,18

* Различия статистически значимы между контрольной и опытной группами при $p \leq 0,05$.

ства животных контрольной и опытных групп; и в 100% случаях в опытной группе, животные которой получали экстракт *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг.

Тестирование белых крыс через 24 и 72 часа показало, что на фоне введения экстракта *O. spinosa* в дозе 200 мг/кг УРПИ сохранился у 75 и 69% животных соответственно. Наиболее существенное влияние на когнитивные функции, сопоставимое с таковым у препарата сравнения, исследуемый экстракт оказывал в дозе 100 мг/кг. Так, в данные сроки тестирования УРПИ сохранялся у 94 и 81% животных опытной группы, а латентный период был выше на 28 и 64% соответственно такового в контроле.

При проверке выработки УРАИ установлено, что введение животным экстракта

O. spinosa в дозах 100 и 200 мг/кг снижает количество проб, затраченных на обучение, на 26 и 17% соответственно, экстракта *G. biloba* в дозе 100 мг/кг – на 21% по сравнению с таковым у контрольных животных (рис. 1).

Данные, представленные в табл. 2, показывают, что помещение животных в герметический сосуд до появления агонального дыхания способствует снижению у них процессов консолидации и воспроизведение памятного следа. На фоне введения экстрактов *O. spinosa* и *G. biloba* в дозе 100 мг/кг УРПИ сохранился у 100% животных в II и IV опытных группах через 1 час и 24 часа, тогда как в контрольной и I опытной группе – только у 10 из 14 животных. Латентный период у животных данных опытных групп был выше контрольных показателей в среднем на 20 и 25% ($p \leq 0,05$)

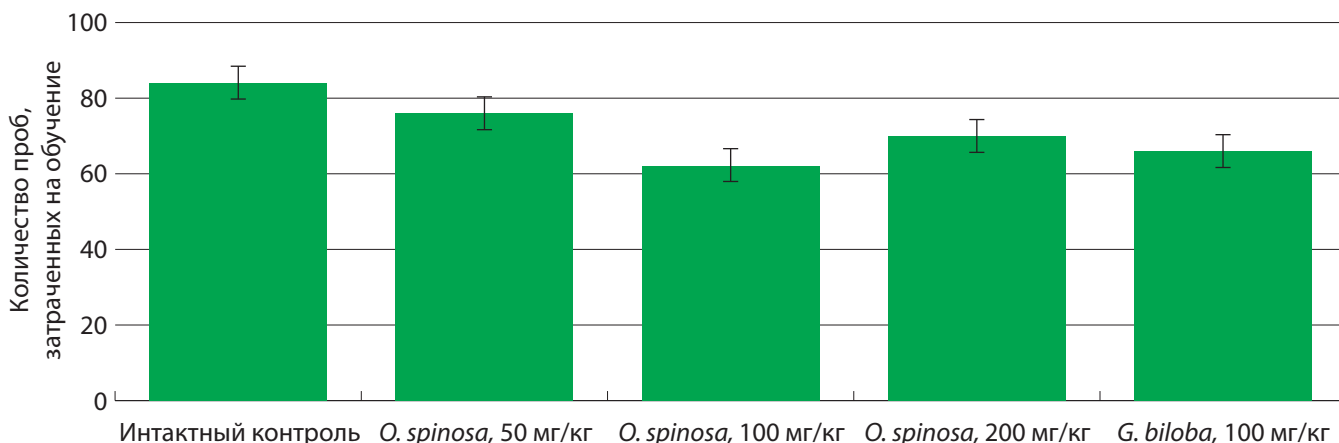


РИС. 1. Влияние экстракта *O. spinosa* на выработку условной реакции активного избегания у белых крыс

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА *O. SPINOSA* НА СОХРАННОСТЬ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У БЕЛЫХ КРЫС НА ФОНЕ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

Группы животных	Показатели		
	1 час	24 часа	72 часа
Количество животных с сохранившимся условным рефлексом / количество животных в группе			
Контрольная (гипоксия + H ₂ O)	10/14	10/14	6/14
Опытная I (гипоксия + экстракт <i>O. spinosa</i> , 50 мг/кг), n=14	10/14	10/14	8/14
Опытная II (гипоксия + экстракт <i>O. spinosa</i> , 100 мг/кг), n=14	14/14*	14/14*	12/14*
Опытная III (гипоксия + экстракт <i>O. spinosa</i> , 200 мг/кг), n=14	12/14	12/14	10/14
Опытная IV (гипоксия + экстракт <i>G. biloba</i> , 100 мг/кг), n=14	14/14*	14/14*	10/14
Латентный период, с			
Контрольная (гипоксия + H ₂ O), n=14	144,3±17,71	134,0±22,82	93,0±25,89
Опытная I (гипоксия + экстракт <i>O. spinosa</i> , 50 мг/кг), n=14	149,4±15,16	143,6±18,07	127,3±20,80
Опытная II (гипоксия + экстракт горно-колосника колючего, 100 мг/кг), n=14	180,0±0,0*	180,0±0,0*	171,4±5,10*
Опытная III (гипоксия + экстракт <i>O. spinosa</i> , 200 мг/кг), n=14	164,1±9,44	159,1±12,41	142,1±18,78
Опытная IV (гипоксия + экстракт <i>G. biloba</i> , 100 мг/кг), n=14	180,0±0,0*	180,0±0,0*	141,3±19,13

* Различия статистически значимы между контрольной и опытной группами при p ≤ 0,05

ВЫВОДЫ

соответственно срокам наблюдения. На третьи сутки эксперимента условный рефлекс отмечался у 71% животных в III и IV опытных группах; латентный период у них был выше в 1,5 раза такового у контрольных животных. Наиболее значимое влияние на сохранность УРПИ в отдаленные сроки проявлял экстракт *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг. Так, через 72 часа УРПИ сохранился у 86% ($p \leq 0,05$) животных в II опытной группе; латентный период у них был в 1,8 раза выше такового в контроле.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт *O. spinosa* способствует ускорению выработки условных рефлексов как у интактных животных, так и на фоне гипоксического состояния, а также сохранности следовой памяти в отдаленные после обучения сроки, что согласуется с результатами других исследователей, показавших, что жидкий экстракт этого растения проявляет мнемоторный эффект [9]. Выявленный фармакологический эффект экстракта *O. spinosa* обусловлен содержанием в его составе биологически активных веществ, влияние которых на функциональное состояние центральной нервной системы подтверждено многочисленными исследованиями. Так, показано, что флавоноид мирицетин, идентифицированный в *O. spinosa*, улучшает обучение и нарушения памяти у животных, вызванные стрептозоточином [14], D-галактозой [15] и скополамином [16,17]. Введение мирицетина способствует улучшению пространственной памяти в водном лабиринте Морриса на фоне хронического стресса за счет снижения уровня АКТГ в плазме крови и увеличения экспрессии BDNF в гиппокампе [18]. Аналогичное действие на нервную систему проявляет идентифицированный в *O. spinosa* флавоноид лютеолин-7-глюкозид [19–21]. Значимое влияние на когнитивные функции оказывают аминокислоты [22–24], содержащиеся в значительном количестве в *O. spinosa* [3].

1. Экстракт сухой *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг способствует ускорению выработки условных рефлексов с отрицательным подкреплением у интактных животных, а также сохранности УРПИ в отдаленные сроки.

2. Экстракт сухой *O. spinosa* способствует нормализации когнитивных функций у лабораторных животных на фоне острой гипоксии.

Исследования проведены в рамках выполнения темы госзадания по проекту FWSM-2021-0005 (№ госрегистрации 121030100227-7).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бялт В.В. Монография рода Горноколосник (*Orostachys Fisch., Crassulaceae*): дисс. ... канд. биол. наук. – СПб., 1999. – 290 с.
2. Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е. Дикорастущие полезные растения России. – СПб: СПФХА, 2001. – 663 с.
3. Николаева И.Г., Цыбиктарова Л.П., Николаева Г.Г., Манжигеев П.Г. Фитохимическое исследование надземной части горноколосника колючего // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2018. – №4(22). – С. 52–56.
4. Nikolaeva I.G., Tsybiktarova L.P., Taraskin V.V., Radnaeva L.D., Tykheev Zh.A., Nikolaeva G.G., Manzhigeev P.G. Lipids from *Orostachys spinosa* // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2018. – Vol. 54(5). – P. 961–963. DOI: 10.1007/s10600-018-2522-9
5. Шретер А.И. Лекарственная флора Советского Дальнего Востока. – М.: Медицина, 1975. – 328 с.
6. Хайдав Ц., Алтанчимэг Б., Варламива Т.С. Лекарственные растения в монгольской медицине. – Улан-Батор, 1985. – 390 с.
7. Телятьев В.В. Полезные растения Центральной Сибири. – Иркутск: Восточно-

- Сибирское книжное издательство, 1985. – 384 с.
8. Левента А.И., Одинец А.Д., Охремчук Л.В., Усов Л.А. Влияние извлечений из горноколосника и рододендрона Адамса на поведенческие реакции лабораторных животных // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 95, №4. – С. 103–105.
 9. Усов Л.А., Левента А.И., Одинец А.Д. Анксиолитические и мнемотропные эффекты извлечений из горноколосника и рододендрона Адамса в эксперименте на лабораторных животных // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 96, №5. – С. 125–128.
 10. Одинец А.Д., Левента А.И., Щукин Д.А., Шабатурова О.В. К антигипоксическому действию препаратов из растительного сырья Байкальской Сибири // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 104, №5. – С. 112–115.
 11. Одинец А.Д., Усов Л.А., Изатулин А.В., Левента А.И., Шабатурова О.В. Влияние препаратов из горноколосника колючего и рододендрона Адамса на течение стресс-реакции экспериментальных животных // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – 76(6), часть 1. – С. 175–181.
 12. Способ получения средства, обладающего нейтропротективной, иммуномодулирующей активностью: пат. 2784435 / Николаева И.Г., Хобракова В.Б., Разуваева Я.Г., Николаева Г.Г., Николаев С.М., Цыбиктарова Л.П., Торопова А.А., Баяндуева Е.А.; заявитель и патентообладатель ФГБУН ИОЭБ СО РАН. – №022113385; заявл. 18.05.2022; опубл. 25.11.2022. Бюлл. №33.
 13. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
 14. Li J., Xiang H., Huang C., Lu J. Pharmacological actions of myricetin in the nervous system: A comprehensive review of preclinical studies in animals and cell models // *Front. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – 797298. DOI: 10.3389/fphar.2021.797298
 15. Lei Y., Chen J., Zhang W., Fu W., Wu G., Wei H., Wang Q., Ruan J. In vivo investigation on the potential of galangin, kaempferol and myricetin for protection of d-galactose-induced cognitive impairment // *Food Chem.* – 2012. – Vol. 135(4), 702–2707. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.07.043
 16. Ramezani M., Darbandi N., Khodaghali F., Hashemi A. Myricetin protects hippocampal CA3 pyramidal neurons and improves learning and memory impairments in rats with Alzheimer's disease // *Neural. Regen. Res.* – 2016. – Vol. 11(12). – P. 1976–1980. DOI: 10.4103/1673-5374.197141
 17. Wang B., Zhong Y., Gao C., Li J. Myricetin ameliorates scopolamine-induced memory impairment in mice via inhibiting acetylcholinesterase and down-regulating brain iron // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 490(2). – P. 336–342. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.045
 18. Wang Q.M., Wang G.L., Ma Z.G. Protective effects of myricetin on chronic stress-induced cognitive deficits // *Neuroreport.* – 2016. – Vol. 27(9). – P. 652–658. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000591
 19. Ashaari Z., Hadjzadeh M.A., Hassanzadeh G., Alizamir T., Yousefi B., Keshavarzi Z., Mokhtari T. The flavone luteolin improves central nervous system disorders by different mechanisms: A review // *J.Mol. Neurosci.* – 2018. – Vol. 65(4). – P. 491–506. DOI: 10.1007/s12031-018-1094-2
 20. Kou J.J., Shi J.Z., He Y.Y., Hao J.J., Zhang H.Y., Luo D.M., Song J.K., Yan Y., Xie X.M., Du G.H., Pang X.B. Luteolin alleviates cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model via inhibiting endoplasmic reticulum stress-dependent neuroinflammation // *Acta. Pharmacol. Sin.* – 2022 – Vol. 43(4). – P. 840–849. DOI: 10.1038/s41401-021-00702-8
 21. Kwon Y. Luteolin as a potential preventive and therapeutic candidate for Alzheimer's

- disease // *Exp. Gerontol.* – 2017. – Vol. 95. – P. 39–43. DOI: 10.1016/j.exger.2017.05.014
22. Glenn J.M., Madero E.N., Bott N.T. Dietary protein and amino acid intake: links to the maintenance of cognitive health // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – P. 1315. DOI: 10.3390/nu11061315
23. Tran P.V., Nguyen L.T.N., Yang H., Do P.H., Torii K., Putnam G.L., Chowdhury V.S., Furuse M. Intra-cerebroventricular injection of L-arginine and D-arginine induces different effects under an acute stressful condition // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2020. – Vol. 533(4). – P. 965–970. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.111
24. Zhu Y., Wang R., Fan Z., Luo D., Cai G., Li X., Han J., Zhuo L., Zhang L., Zhang H., Li Y., Wu S. Taurine alleviates chronic social defeat stress-induced depression by protecting cortical neurons from dendritic spine loss // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2023. – Vol. 43(2). – P. 827–840. DOI: 10.1007/s10571-022-01218-3

EFFECT *OROSTACHYS SPINOSA* DRY EXTRACT ON CONDITIONAL REFLEXES PRODUCTION WITH NEGATIVE REINFORCEMENT IN WHITE RATS

Ya.G. Razuvaeva, E.A. Bayandueva, A.A. Toropova, I.G. Nikolaeva

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

*The effect of *Orostachys spinosa* dry extract on conditioned reflexes production with negative reinforcement was studied in experiments on Wistar rats. It was found that the conditioned passive avoidance reflex (CPAR) was formed in 100% of intact animals treated with *O. spinosa* extract at a dose of 100 mg/kg. On day 3, CPAR remained in 81 and 69% of the animals that were injected with *O. spinosa* extract at doses of 100 and 200 mg/kg. *O. spinosa* extract at doses of 100 and 200 mg/kg promotes the development of a conditioned active avoidance reflex, reducing the trials spent number on training by 26 and 17%, respectively, compared with that in control animals. The studied extract at a dose of 100 mg/kg contributes to the development and preservation of CPAR after 24 and 72 hours in 100 and 86% of animals against the background of acute hypoxia.*

Keywords: *Orostachys spinosa* (L.) Sweet., dry extract, Passive Avoidance Learning Test, active Avoidance Learning Test, hypoxia, white rats

УДК 37.047:661.12

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.31.44.010>

ОПЫТ ПРОФОРИЕНТАЦИОННОЙ РАБОТЫ СО ШКОЛЬНИКАМИ С ФОКУСОМ НА ПОДГОТОВКУ КАДРОВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

И.Э. Есауленко, доктор мед. наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, mail@vrngmti.ru

В.В. Ильюшин, генеральный директор АО «РАФАРМА», с. Тербуны, Липецкая область, rafarma@rafarma.ru

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

И.И. Либина, канд. биол. наук, доцент кафедры общей гигиены, декан факультета довузовского образования и работы с выпускниками ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, preduniver@vrngmti.ru

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

В настоящее время наблюдается острый дефицит кадров в фармацевтической отрасли, в частности на фармацевтическом производстве. При наблюдающемся дефиците квалифицированных кадров невозможно достичь значимых результатов и обеспечить население новыми отечественными препаратами. Одновременно с этим вузы испытывают большие трудности с набором студентов на первый курс по направлению «Фармация», а заниматься разработкой и созданием лекарственных препаратов должны только специалисты с высшим фармацевтическим образованием. Исходя из этого, вузы должны активно заниматься профориентационной работой и популяризацией фармацевтического образования. Для придания системного характера профориентационной деятельности в Воронежском государственном медицинском университете имени Н.Н. Бурденко создан медицинский предуниверсарий, в рамках работы

которого реализуется проект «Школа юного аптекаря», проводится открытая олимпиада школьников «Будущее фармации» среди учащихся 10–11-х классов. Одной из главных целей активной профориентационной работы является донесение до населения, в частности до будущих абитуриентов, информации о перспективных возможностях трудоустройства в фармацевтической отрасли. Данный опыт уже реализуется в ВГМУ им. Н.Н. Бурденко в рамках образовательно-профориентационного проекта с группой компаний «Протек».

Ключевые слова: профориентация, фармацевтическая промышленность, высшее образование, фармацевтические специалисты

В настоящее время наблюдается острый дефицит кадров в фармацевтической отрасли. Это касается и аптечных организаций, и фармацевтического производства [1]. При этом

перед фармацевтической промышленностью поставлена задача импортозамещения и создания новых инновационных лекарств. При наблюдающемся дефиците квалифицированных кадров невозможно достичь значимых результатов и обеспечить население новыми отечественными препаратами [2]. Одновременно с этим вузы испытывают большие трудности с набором студентов на первый курс по направлению «Фармация». Наблюдается диссонанс: специалисты чрезвычайно востребованы, а спрос среди абитуриентов падает. Приемная кампания 2023 года показала резкое снижение студентов на первых курсах и в ведущих столичных вузах, реализующих образовательные программы высшего образования 33.05.01 «Фармация». Если в аптеках для работы за первым столом достаточно среднего фармацевтического образования, то заниматься разработкой и созданием лекарственных препаратов должны только специалисты с высшим фармацевтическим образованием. Выходом из сложившейся ситуации является активная популяризация фармацевтического образования и целенаправленная профориентационная работа [3,4]. В вузах проводятся различные профориентационные мероприятия, которые зачастую носят несистемный характер и затрагивают ограниченное количество обучающихся [5,6]. Для придания системного характера профориентационной деятельности в Воронежском государственном медицинском университете имени Н.Н. Бурденко создан медицинский предуниверсарий [7]. Это позволяет нам осуществлять качественное планирование и проведение профориентационной работы с участием большого числа сотрудников университета. В рамках работы реализуется проект «Школа юного аптекаря», где обучающихся 9–11-х классов мы знакомим с вузом, факультетом, осуществляя для них экскурсии и ознакомительные занятия [8]. Также с 2014 года проводится открытая олимпиада школьников «Будущее фармации» среди учащихся 10–11-х классов.

Стоит отметить, что данная олимпиада включена в Перечень олимпиад и интеллектуальных и творческих конкурсов на новый учебный год Минпросвещения РФ. Ежегодно в ней принимают участие более 200 школьников из различных регионов страны.

Одной из главных целей активной профориентационной работы является донесение до населения, в частности до будущих абитуриентов, информации о перспективных возможностях трудоустройства в фармацевтической отрасли. Следовательно, задача вузов – проведение расширенной профориентационной работы для помощи обучающимся сориентироваться в возможностях современного фармацевтического предприятия и получить дополнительные знания в области промышленной фармации. Данный опыт уже реализуется в ВГМУ им. Н.Н. Бурденко в рамках образовательно-профориентационного проекта с группой компаний «Протек» [3]. Кроме того, в вузе регулярно проводится «День карьеры» с участием представителей работодателей – аптечных сетей, фармацевтических компаний и фармацевтического производства. Новым форматом взаимодействия обучающихся и выпускников с работодателем является использование цифровой карьерной среды университетов «Факультетус», которая активно используется в нашем вузе [8].

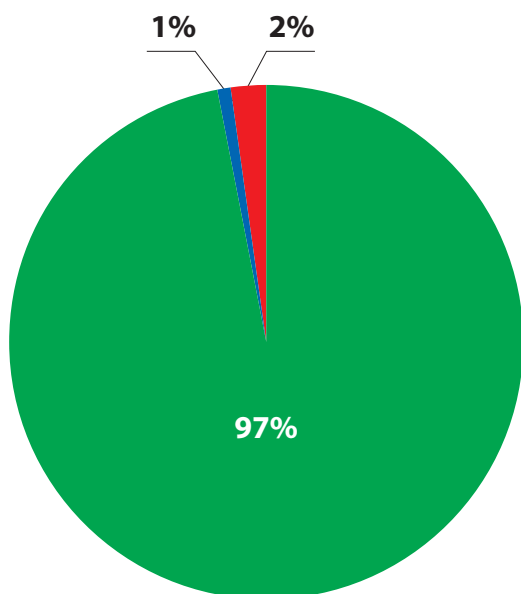
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе исследования задействован аналитический метод, включающий анализ опыта и систематизацию опубликованной научно-методической литературы по вопросам реализации профессиональной ориентации школьников. В процессе исследования нами использовался системный подход, включающий социологический опрос (анкетирование).

Нами совместно с сотрудниками ГК «Протек» разработаны анкеты для учащихся 5–11-х классов, которые позволяют расширить знания школьников о фармацевтическом образовании и понять, какую информацию нужно доносить при реализации профориентационных мероприятий. Репрезентативный объем неслучайной выборки респондентов формировался из числа всех школьников за указанный период. В анкетировании приняли участие 300 школьников Воронежской области обоих полов в возрасте от 12 до 17 лет. Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica и Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных анкетного опроса выявлено, что большинство школьников (до 97%) знают о фармацевтических специалистах (рис. 1). Однако менее 40% информированы о том, что данные специалисты могут работать



■ Да ■ Скорее да, чем нет ■ Нет

РИС. 1. Результаты ответа на вопрос из анкеты: «Знаете ли вы, кто такой специалист с фармацевтическим образованием?»

не только провизорами в аптечных организациях (рис. 2). При проведении повторного анкетирования по итогам профориентационных мероприятий мы увидели практически 100%-ное понимание со стороны учащихся всех возможностей трудоустройства специалистов с фармацевтическим образованием.

В рамках развития профориентационной работы со школьниками медицинского пред-универсария открыт медико-фармацевтический класс в селе Тербуны Липецкой области. Создание первого медико-фармацевтического класса именно в селе Тербуны не случайно. Здесь расположен крупный фармацевтический завод, производственные мощности которого позволяют производить широкую линейку лекарственных препаратов, в том числе для лечения инфекционных и онкологических



РИС. 2. Результаты ответа на вопрос из анкеты: «Какие, по вашему мнению, из предложенных вариантов должностей могут занимать специалисты с фармацевтическим образованием?»

заболеваний. Сегодня как никогда остро стоит вопрос импортозамещения в фармацевтике. Известное выражение «кадры решают все» имеет огромное значение в развитии фармацевтической промышленности. Обеспечение отрасли конкурентоспособными специалистами с высшим фармацевтическим образованием – залог успеха фармацевтического производства. Именно высшее фармацевтическое образование обеспечивает освоение обучающимися необходимых компетенций для производственной фармации. Создание новых эффективных лекарственных препаратов для лечения социально-значимых заболеваний – важная задача и ученых, и фармацевтических работников. В подготовке специалистов для данного направления работы, безусловно, требуется делать акцент на должное владение научными компетенциями, которые должны быть сформированы с участием и профессорско-преподавательского состава, и сотрудников фармацевтических предприятий, занимающихся разработкой и созданием фармацевтической продукции. При этом большое значение имеет своевременное профессиональное ориентирование, начиная даже не со старших классов школ, а с учащихся, получающих основное общее образование, а возможно, что элементы профориентации должны быть уже в начальной школе. Это, по нашему мнению, создаст стойкую мотивацию для развития в будущей профессии после получения образования.

В Воронежском государственном медицинском университете имени Н.Н. Бурденко на основе договоров о сотрудничестве и практической подготовке проводится работа со школьниками медицинских и медико-фармацевтических классов с активным привлечением сотрудников ГК «Протек» к профориентационной работе.

Представители компании, используя возможности фармацевтического предприятия, оснащенного по стандартам надлежущей

производственной практики, проводят экскурсии, в том числе онлайн, мастер-классы, проблемные лекции, деловые игры с фокусом на профориентацию подрастающей молодежи. Сотрудники вуза, со своей стороны, делают акцент на условиях получения фармацевтического образования, знакомят школьников с новыми подходами к обучению студентов, рассказывают о перспективах получения фармацевтической специальности. Важным является и то, что работники фармацевтической компании могут из первых уст рассказать о состоянии и успехах в поиске и производстве лекарственных препаратов и медицинских изделий. Именно представители производственной фармации, имея реальный опыт работы на предприятии, не только понимают, какие знания и навыки нужны для отрасли, но и какие личностные качества способствуют достижению успеха в профессиональной деятельности.

ВЫВОДЫ

Таким образом, можно сделать вывод, что в мотивационных и профориентационных мероприятиях должны участвовать не только учителя, сотрудники вузов, но и специалисты-практики с опытом работы на фармацевтическом производстве, а также, безусловно, руководящий состав предприятий. Только такое объединение усилий позволит ориентировать школьников, заинтересовать их вопросами разработки и создания лекарственных препаратов, раскрыть более полно преимущества фармацевтического образования и таким образом готовить пул целеустремленной молодежи, которая сформирует поток абитуриентов в вузы, пополнит их студентами, а фармацевтическое производство – высококлассными специалистами. Важно отметить, что высшее фармацевтическое образование, осуществляемое в медицинских вузах, кроме

знаний по химии, биологии, ботанике и другим фундаментальным дисциплинам, дает полное понимание механизмов патологических процессов и их коррекции в условиях клиники, формирует столь необходимое для фармацевтического работника клиническое мышление. Именно такой подход к высшему фармацевтическому образованию позволит выпускникам быть подготовленными специалистами для разработки и создания новых лекарственных форм и препаратов.

Развивая тему ранней профориентации, по нашему мнению, актуально создание интернет-платформы для школьников и их родителей, где будет размещена и постоянно обновляться информация о состоянии фармацевтического производства, о новых успехах в создании и производстве лекарственных препаратов и медицинских изделий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Грицаненко Д.С., Ильинова Ю.Г., Лисицкий Д.С. [и др.] Трудоустройство выпускников фармацевтических техникумов: тенденции и перспективы // *Медицинская сестра*. – 2021. – Т. 23. – №7. – С. 15–17.
2. Бат Н.М., Сиюхова Ф.Ш., Кадакоева Г.В. Модернизация высшего фармацевтического образования путем актуализации компетентностного подхода // *Вестник Майковского государственного технологического университета*. – 2020. – №2(45). – С. 50–58. – DOI: 10.24411/2078-1024-2020-12005
3. Есауленко И.Э., Бережнова Т.А., Маслов О.В., Либина И.И., Лунёва Е.А. Траектория развития фармацевтического образования на примере Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2022. – Т. 24. №8. – С. 53–62. <http://dx.doi.org//10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-8-53-62>.
4. Есауленко И.Э., Попов В.И., Петрова Т.Н. О межведомственном взаимодействии в сфере формирования профилактической среды образовательных организаций на территории Воронежской области // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. – 2020. – №79. – С. 3–8.
5. Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О., Пантюхина К.И. Актуальные перспективы, открывающиеся с реформированием фармацевтического образования // *Смоленский медицинский альманах*. – 2018. – №3. – С. 56–58. <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnyeperspektivy-otkryvayuschiesya-s-reformirovaniemfarmatsevticheskogo-obrazovaniya>
6. Акаева С.А. Стратегия «Фарма-2020» как пример успешной и плодотворной отраслевой программы среднесрочного развития // *Экономические стратегии*. 2018. – Т. 20. – №2(152). – С. 218–227. <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-farma-2020-kak-primer-uspeshnoy-i-plodotvornoj-otraslevoy-programmy-srednesrochnogo-razvitiya>.
7. Либина И.И., Натарева Е.С. Формирование профессиональных и личностных компетенций у школьников медицинских классов предуниверсария // В сборнике: «Инновационные процессы в системе высшего медицинского образования». Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко. – 2023. – С. 84–85.
8. Есауленко И.Э., Либина И.И., Бережнова Т.А., Натарева Е.С. Современный подход к организации профориентационной работы в предуниверсарии Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко // *Национальное здравоохранение*. – 2023. – Т. 4. – №3. – С. 42–48.

EXPERIENCE IN CAREER GUIDANCE WORK WITH SCHOOLCHILDREN WITH A FOCUS ON TRAINING PERSONNEL FOR THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

I.E. Esaulenko¹, V.V. Ilyushin², T.A. Berezhnova¹, I.I. Libina¹, E.A. Lunyova¹

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

² Rafarma JSC, Terbuny, Lipetsk region, Russia

Currently, there is an acute shortage of personnel in the pharmaceutical industry, in particular for pharmaceutical production. With the observed shortage of qualified personnel, it is impossible to achieve significant results and provide the population with new domestic drugs. At the same time, universities are experiencing great difficulties with recruiting students for the first year in Pharmacy, and only specialists with higher pharmaceutical education should be engaged in the development and creation of medicines. Consequently, universities should actively engage in career guidance and popularization of pharmaceutical education. To give a systematic character to career guidance activities, a medical pre-university has been established at Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, within the framework of which the project "School of a young Pharmacist" is being implemented, an open Olympiad of schoolchildren "The Future of Pharmacy" is being held among students in grades 10–11. One of the main goals of active career guidance is to convey to the public, in particular to future applicants, information about promising employment opportunities in the pharmaceutical industry. This experience is already being implemented at the Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko as part of an educational and career guidance project with the "Protek" Group of Companies.

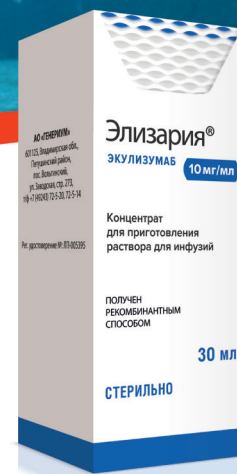
Keywords: career guidance, pharmaceutical industry, higher education, pharmaceutical specialists

Я живу!



ЭЛИЗАРИЯ[®]
ЭКУЛИЗУМАБ

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



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария[®]. Регистрационный номер: ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария[®] сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария[®] показан для лечения пациентов с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария[®] 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария[®] на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария[®] каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария[®] 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария[®] на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария[®] каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария[®] определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария[®] перед его назначением.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

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

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



Generium
Pharmaceutical

офратумумаб 20 мг
раствор для подкожного введения

Раннее назначение высокоэффективной терапии
снижает риск вторичного прогрессирования на 34%^{1,2}

Действуйте
ЛЕГКО
СВОБОДНО
уверенно



1. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, Stoneman D, Klotz L, Adlard N. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. J Comp Eff Res. 2021 Apr;10(6):495-507. doi: 10.2217/ceer-2020-0267.

2. Brown JW et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. JAMA 2019; 321:175-187. DOI: HYPERLINK"<https://doi.org/10.1001/jama.2018.20588>

3. Инструкция по применению лекарственного препарата Бонспри® ЛП-№(001332)-(ПГ-РУ)-251022 (https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7979032d-b214-4fa5-b9f2-f1731148f509)

КАК ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РС? УВИДЕТЬ ПЕРЕМЕНЫ РАНЬШЕ



Средний возраст пациентов
с признаками перехода в ВПРС составил 38 лет^{3*}

**НАЧНИТЕ ДИАЛОГ О ПРОГРЕССИИ.
ВЫЯВИТЕ РАНЬШЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ
И КОГНИТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ,
ЧТОБЫ ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ^{1,2,4}**

References: 1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. 2. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(6):1053-1065. 3. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: insights from a 10-year observational study. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158978. doi:10.1371/journal.pone.0158978. 4. Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1349-1357.

* Из наблюдательного исследования с участием 793 пациентов с РРС, из которых 593 получали ПИПРС

ПИПРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
РС – рассеянный склероз
ВПРС – вторично прогрессирующий рассеянный склероз
РРС – ремиттирующе-рецидивирующий рассеянный склероз

РЕКЛАМА

Представленное изображение
не является реальной фотографией пациента

Материал подготовлен при поддержке ООО «Новartis Фарма».
000 «Новartis Фарма», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 70.
Тел. (495) 967-12-70, факс: (495) 967-12-68, www.novartis.ru

722303/GenMed/modul/11.23/0

Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических
выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

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

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

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

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

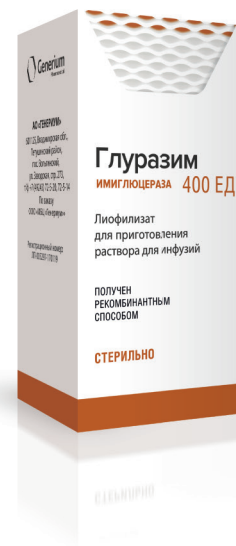


ГЛУРАЗИМ®
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ.
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.**

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

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



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

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



Generium
Pharmaceutical

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >