



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 союзов 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 №1512-2025

ISSN 2309-6039 №4 (50) 2025

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)
Джавахан М.А., д.ф.н. (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

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ ТРАВЫ БАЗИЛИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТ-СИСТЕМЫ PARAMESCIUM CAUDATUM	4
Д.А. Богатырева, О.В. Нестерова, Д.А. Доброхотов	

ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ MACACA FASCICULARIS	10
В.С. Соколова, М.Н. Макарова, Т.Г. Бармина, Д.Ю. Акимов	

СИНТЕЗ И АНАЛИЗ НОВОГО ДИГИДРОКСИФЕНИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО О-БЕНЗОЛАМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩЕГО ВЫРАЖЕННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ	18
И.П. Кодониди, А.Ю. Айрапетова, А.С. Чиряпкин, Л.В. Лигай, В.М. Руковицина	

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В СЫРЬЕ РОДОДЕНДРОНА ЖЕЛТОГО (RHODODENDRON LUTEUM SWEET.) И РОДОДЕНДРОНА КАВКАЗСКОГО (RHODODENDRON CAUCASICUM PALL.)	25
А.Н. Тишина, А.Г. Курегян, С.В. Печинский	

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕКТОРЫ РАЗРАБОТКИ СУППОЗИТОРИЕВ НА ОСНОВЕ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ	35
А.Е. Позднякова, Д.И. Поздняков	

ПРЕФОРМУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛАБОРАТОРНЫЙ ЭТАП РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ СУБСТАНЦИЮ АВАТРОМБОПАГ	41
А.И. Кузнецова, М.В. Карлина, В.М. Косман, В.Ю. Балабаньян, М.Ф. Фазылов, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров	

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

АНАЛИЗ ФИЗИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ	52
И.А. Занина, А.А. Головина, А.Д. Звягинцева	

ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ ЭКСТРАКТА СУХОГО ОЧИЩЕННОГО	59
Е.Н. Курманова, Е.В. Ферубко, И.А. Лупанова, Т.Д. Даргаева, А.А. Маркарян	

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТОВ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ПЕРВОЙ ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	64
Н.С. Баранова, М.С. Грись, Н.Н. Спирин, Е.Г. Шипова, Д.В. Киселев, А.А. Баранов	

ОБЗОРЫ

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СЛУЖБ КРОВИ В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ	77
М.Н. Денисова, А.А. Синицына, И.И. Надеяева, А.А. Пономарева	

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ФЛАВОНОИДСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	81
Е.Б. Никифорова, Н.А. Давитавян, А.И. Шевченко, Ю.А. Погуляй, А.С. Долгова	

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ: ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПОДГОТОВКИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОВИЗОРОВ В РОССИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	88
Т.А. Бережнова, С.С. Попов, Т.Г. Афанасьева, Е.Н. Махинова, О.В. Маслов, Е.А. Коробейникова	

АНАЛИЗ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ, ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН (ОБЗОР ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)	96
А.Ш. Баймашев, А.Ю. Михайлов, М.А. Джавахян, И.В. Маркин, Н.В. Варламова, П.А. Овчинников	

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

- INVESTIGATION OF MEMBRANE-STABILIZING
AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF AQUEOUS
EXTRACTS OF BASIL HERB USING THE
PARAMECIUM CAUDATUM TEST SYSTEM 4

D.A. Bogatyreva, O.V. Nesterova,
D.A. Dodrokhotov

- THE INFLUENCE OF PROPOFOL
ON THE PHYSIOLOGICAL PARAMETERS
OF *MACACA FASCICULARIS* 10

V.S. Sokolova, M.N. Makarova,
T.G. Barmina, D.Yu. Akimov

- SYNTHESIS AND ANALYSIS OF A NEW
DIHYDROXYPHENYL DERIVATIVE
OF O-BENZOYL AMINOBENZOIC ACID
WITH PRONOUNCED ANTI-INFLAMMATORY
ACTIVITY 18

I.P. Kodonidi, A.Yu. Ayrapetova,
A.S. Chiryapkin, L.V. Ligai, V.M. Rukovitsyna

- DEVELOPMENT OF A METHOD
FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION
OF THE AMOUNT OF FLAVONOIDS IN THE RAW
MATERIALS OF YELLOW RHODODENDRON
(*RHODODENDRON LUTEUM* SWEET.)
AND CAUCASIAN RHODODENDRON
(*RHODODENDRON CAUCASICUM* PALL.) 25

A.N. Tishina, A.G. Kuregyan, S.V. Pechinsky

FORMULATION OF MEDICINES

- TECHNOLOGICAL VECTORS
OF THE DEVELOPMENT OF SUPPOSITORIES
BASED ON TRIMEBUTINE MALEATE
AND THEIR PHARMACOLOGICAL EFFECT 35

A.E. Pozdnyakova, D.I. Pozdnyakov

- PREFORMULATION STUDIES
AND LABORATORY STAGE OF DEVELOPMENT
OF THE COMPOSITION OF TABLETS
CONTAINING THE SUBSTANCE
AVATROMBOPAG 41

A.I. Kuznetsova, M.V. Karlina, V.M. Kosman,
V.Yu. Balabanyan, M.F. Fazylov, M.N. Makarova,
V.G. Makarov

PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

- ANALYSIS OF PHYSICAL ACCESSIBILITY
OF PHARMACEUTICAL CARE
AT THE REGIONAL LEVEL 52

I.A. Zanina, A.A. Golovina, A.D. Zvyagintseva

PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

- ASSESSMENT OF THE ANTI-INFLAMMATORY
AND GASTROPROTECTIVE PROPERTIES
OF JAPANESE SOFORA EXTRACT DRY
PURIFIED 59

E.N. Kurmanova, E.V. Ferubko, I.A. Lupanova,
T.D. Dargaeva, A.A. Markaryan

- TOLERABILITY OF FIRST-LINE MULTIPLE
SCLEROSIS DISEASE-MODIFYING DRUGS
IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS
AND PERSISTENT HERPES-VIRUS INFECTION 64

N.S. Baranova, M.S. Gris, N.N. Spirin,
E.G. Shipova, D.V. Kiselev, A.A. Baranov

REVIEWS

- FUNCTIONING OF BLOOD SERVICES
IN FOREIGN COUNTRIES 77

M.N. Denisova, A.A. Sinitsyna,
I.I. Nadelyaeva, A.A. Ponomaryova

- ANALYSIS OF THE CURRENT STATE
OF THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL
MARKET OF FLAVONOID-CONTAINING
DRUGS 81

E.B. Nikiforova, N.A. Davitavyan,
A.I. Shevchenko, Yu.A. Pogulyay, A.S. Dolgova

- CLINICAL PHARMACY: FOREIGN EXPERIENCE
AND PROSPECTS FOR THE TRAINING
OF CLINICAL PHARMACISTS IN RUSSIA
(LITERATURE REVIEW) 88

T.A. Berezhnova, S.S. Popov, T.G. Afanaseva,
E.N. Makhinova, O.V. Maslov, E.A. Korobeinikova

- ANALYSIS OF WOUND HEALING AGENTS USED
IN MODERN CLINICAL PRACTICE FOR LOCAL
TREATMENT OF INFECTED WOUNDS
(REVIEW OF RUSSIAN LITERATURE) 96

A.Sh. Baimashev, A.Yu. Mikhailov,
M.A. Javakhyan, I.V. Markin,
N.V. Varlamova, P.A. Ovchinnikov

УДК 615.076: 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.15.79.001>

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ ТРАВЫ БАЗИЛИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТ-СИСТЕМЫ PARAMECIUM CAUDATUM

Д.А. Богатырева, аспирант, доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); SPIN: 2668-4814, ORCID: 0009-0002-7424-3542

bogatyreva.darya595@gmail.com

О.В. Нестерова, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); SPIN: 6385-4687, ORCID: 0000-0002-7424-0627

nesterova_o_v@staff.sechenov.ru

Д.А. Доброхотов, канд. фарм. наук, доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); SPIN: 2035-5079, ORCID: 0000-0002-6069-4978

dobrokhотов_d_a@staff.sechenov.ru

В последние годы наблюдается увеличение интереса к применению фитопрепаратов для лечения и профилактики различных заболеваний. В связи с этим необходимо постоянно расширять сырьевую базу лекарственных растений для производства новых лекарственных средств растительного происхождения. Перспективным растением является трава базилика обыкновенного (*Ocimum Basilicum* L.) из семейства яснотковые (*Lamiaceae*). Анализ научной литературы показал, что базилик содержит флавоноиды, фенольные кислоты, сапонины, дубильные вещества, алкалоиды, органические кислоты и эфирные масла. Для оценки мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности в условиях *in vitro* распространенным объектом является инфузория-туфелька (*Paramecium caudatum*), которая обладает высокой чувствительностью к химическим веществам. На данный момент отсутствуют данные об исследовании биологической активности водного экстракта травы базилика с использованием тест-системы *P. caudatum*. Таким образом, целью исследования являлось изучение мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности водных экстрактов травы базилика обыкновенного на культуре клеток *Paramecium caudatum*. Объекты исследования – водные экстракты, полученные из свежей, замороженной и высушенной

травы зеленого и фиолетового базилика. Наличие мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности определяли по способности экстрактов повышать толерантность парameций к клеточным ядам – этанолу и раствору водорода пероксида соответственно. Для этого определяли время полной остановки движения клеток при добавлении 14% этанола и 3% раствора водорода пероксида. Также фиксировали концентрацию клеточных ядов, которая вызывала лизис клеток. В ходе эксперимента было установлено, что во всех экспериментальных группах при добавлении 14% этанола парameции продолжали свое движение более 10 минут. Толерантность к этанолу возросла с 15% (контроль) до 20%. Время движения парameций при добавлении 3% раствора водорода пероксида составило 2–4 минуты, а лизирующая концентрация повысилась с 4% до 8–9%. Установлено, что водные экстракты травы базилика обладают умеренным мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием. Полученные результаты могут быть использованы при производстве фитопрепаратов.

Ключевые слова: трава базилика, базилик обыкновенный, *Ocimum Basilicum* L., водный экстракт, мембраностабилизирующая активность, антиоксидантная активность, парameции, *Paramecium caudatum*

Лекарственные препараты (ЛП) на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) занимают большую долю фармацевтического рынка. И с каждым годом на фитопрепараты наблюдается повышение спроса. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, около 70% населения во всем мире используют лекарственные растения и препараты на их основе в качестве дополнительной или альтернативной терапии различных заболеваний [1]. Для поддержания интереса к фитотерапии необходимо постоянно расширять ассортимент ЛРС путем поиска и изучения новых видов растений для их последующего внедрения в фармацевтическую и медицинскую промышленность.

Научный интерес для изучения представляет трава базилика обыкновенного (*Ocimum Basilicum* L.), которая относится к семейству яснотковые (*Lamiaceae*). Базилик — одна из самых популярных трав, выращиваемых в мире. Произрастает в Африке, Индии, Азии и культивируется по всему миру в странах с умеренным климатом [2]. Базилик издавна применяется в народной медицине как жаропонижающее, мочегонное и противокашлевое средство. Чай из базилика пьют при расстройствах желудочно-кишечного тракта, поносах, как успокаивающее и противолихорадочное средство [3,4]. На сегодняшний день в Российской Федерации качество травы базилика обыкновенного не регламентируется нормативной документацией. Однако установлено, что базилик обыкновенный имеет широкий спектр биологически активных веществ (БАВ). Он содержит флавоноиды (рутин, кверцетин, нарингенин), фенольные кислоты (хлорогеновая, кофейная, розмариновая, коричная кислоты), сапонины, дубильные вещества, алкалоиды и органические кислоты [5–7]. Эфирное масло базилика обыкновенного содержит разнообразные летучие соединения, среди которых преобладают линалоол и метилхавикол [8,9]. Кроме того, оно входит в состав зарегистрированных ЛП Бронхотон и Бронхолитин®. Комплекс БАВ обуславливает разнообразные фармакологические эффекты, которые может оказывать трава базилика на организм человека.

Для первичной оценки фармакологической активности лекарственных препаратов (в т. ч. фитопрепаратов) часто применяют тесты *in vitro*, поскольку они дают возможность регулировать условия эксперимента (рН, температуру, концентрацию) и снизить необходимость использования лабораторных животных [10].

На ранних стадиях исследования фармакологических свойств определяют мембраностабилизирующую активность, поскольку она вносит существенный вклад в обеспечение ряда фармакологических эффектов и позволяет предсказать вероятное взаимодействие ЛП с органами и тканями [11].

В последнее время растет интерес к веществам из природных источников, проявляющим антиоксидантные свойства, которые могут быть использованы для защиты организма человека от окислительного стресса. В ЛРС одной из групп БАВ, обладающей антиоксидантной активностью, являются полифенольные соединения.

Для оценки мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности в качестве биологической модели *in vitro* используют культуру клеток инфузории-туфельки (*Paramecium caudatum*). Инфузория-туфелька обладает высокой чувствительностью к химическим веществам, под воздействием которых у нее происходят функциональные и структурные изменения. Поскольку *P. caudatum* находится в постоянном движении, эти изменения легко установить [12].

В научной литературе имеются данные об изучении антиоксидантной активности базилика обыкновенного методом спектрофотометрии [13,14]. Однако не было обнаружено сведений об определении антиоксидантной активности с использованием культуры *Paramecium caudatum*. Также не проводилось исследований мембраностабилизирующей активности травы базилика, что подтверждает актуальность данного исследования.

Цель исследования — изучить мембраностабилизирующую и антиоксидантную активность водных экстрактов травы базилика обыкновенного на культуре клеток *Paramecium caudatum*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования — водные экстракты, полученные из свежей, замороженной и высушенной травы зеленого и фиолетового базилика.

Свежая трава базилика была выращена в 2025 году в Московской области. Сушку сырья осуществляли в естественных условиях (воздушно-теневая сушка). Высушенное сырье хранили в бумажных пакетах в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания «Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов»

(ОФС.1.1.0011). Замораживание травы базилика проводили согласно требованиям ГОСТ Р 54683-2011 «Овощи быстрозамороженные и их смеси. Общие технические условия». Образцы сырья упаковывали в полиэтиленовые пакеты и помещали в морозильную камеру при температуре -18°C .

Приготовление экстрактов: 5 г измельченной свежей или замороженной и 1 г (точная навеска) высушенной травы базилика обыкновенного помещали в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл дистиллированной воды, присоединяли колбу к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 1 часа. Полученные извлечения фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Доводили объем водой до метки.

Определение мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности. В пробирку добавляли 3 мл культуры клеток *P. caudatum* и 3 мл исследуемого извлечения. В качестве контрольного опыта вместо извлечения добавляли 3 мл дистиллированной воды. Выдерживали 24–72 часа при температуре $20-22^{\circ}\text{C}$ для формирования у инфузории-туфельки защитных механизмов. Для изучения мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности на предметное стекло отбирали 30 мкл исследуемого образца и добавляли 30 мкл 14% этилового спирта или 3% раствор водорода пероксида соответственно и засекали время полной остановки движения всех клеток, наблюдая в бинокулярный микроскоп (Микромед-3, Россия). Затем, повышая концентрацию клеточных ядов, фиксировали концентрацию, вызывающую лизис всех клеток. Для оценки биологической активности использовали критерии оценки, предложенные Э.Ф. Степановой, которые представлены в **табл. 1** [15].

Статистический анализ значений, полученных при определении мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности, проводился в соответствии с ГФ РФ XV изд. ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и представлял собой среднее значение $\pm\text{SD}$. Все эксперименты проводились в пяти повторностях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во время проведения эксперимента оценивали размножение, характер движения и форму клеток *P. caudatum*. После 24–72 часов число особей значительно увеличилось. По характеру движения контрольная группа была активна, а экспериментальные группы — очень активны. По форме клеток парameции в контрольной группе были удлинёнными, а в экспериментальной группе — эллипсоидными. Это подтверждает, что водные экстракты травы базилика в экологическом отношении благоприятны для парameций.

Время остановки движения *P. caudatum* и концентрации, вызывающие лизис клеток, представлены в **табл. 2**.

Водные извлечения, полученные из травы базилика, под воздействием клеточных ядов значительно увеличивали время остановки парameций и концентрации, вызывающие лизис клетки, по сравнению с контрольной группой. При добавлении 14% этанола особи постепенно снижали скорость движения, съеживались и продолжали свое движение более 10 минут. Толерантность к этанолу возросла с 15% (контроль) до 20%.

Таблица 1

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ

Время остановки <i>P. caudatum</i> , мин.		Лизирующая концентрация клеточных ядов, %		Степень активности
14% этанол	3% водорода пероксид	Этанол	Водорода пероксид	
>10	>5	>22	>10	Высокоактивный
8–10	3–5	20–22	10–8	Умеренно активный
5–8	1–3	16–20	8–5	Среднеактивный
<5	<1	<16	<5	Малоактивный

Таблица 2

ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ И МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ ТРАВЫ БАЗИЛИКА

Образец	Способ консервации	Время остановки <i>P. caudatum</i> , мин.		Лизирующая концентрация клеточных ядов, %		Степень активности
		14% этанол	3% водорода пероксид	Этанол	Водорода пероксид	
Базилик зеленый	свежий	>10	3,45±0,18	20	9	Умеренно активный
	замороженный	>10	2,38±0,12	20	9	Умеренно активный
	высушенный	>10	1,83±0,02	20	9	Умеренно активный
Базилик фиолетовый	свежий	>10	2,96±0,20	20	9	Умеренно активный
	замороженный	>10	3,51±0,09	20	9	Умеренно активный
	высушенный	>10	2,66±0,13	20	8	Умеренно активный
Контроль		0,08±0,01	0,44±0,01	15	4	Мало-активный

При добавлении 3% раствора водорода пероксида парамеции начинали двигаться быстрее, затем замедляли свое движение, в дальнейшем вращались на месте по кругу и останавливались через 2–4 минуты. Лизирующая концентрация повысилась с 4% до 8–9%.

Полученные данные показали, что все исследуемые водные экстракты травы базилика, независимо от способа консервации, обладают умеренным мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием. Это связано со способностью БАВ, входящих в состав травы базилика, в качественном и количественном соотношении препятствовать повреждению белковой части мембраны (мембраностабилизирующая активность) и тормозить перекисное окисление липидов мембраны (антиоксидантная активность) [16].

ВЫВОДЫ

В ходе исследования подтверждено наличие у травы базилика обыкновенного умеренной мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности при воздействии клеточных ядов

на культуру клеток *P. caudatum*. Существенных различий в способах консервации не обнаружено.

Полученные результаты могут быть использованы при производстве фитопрепаратов. Однако необходимо дальнейшее комплексное изучение травы базилика для использования ее в качестве ЛРС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Оленина Н.Г. Эффективность и безопасность лекарственных растительных препаратов: требования при регистрации в ЕАЭС и других регионах мира (обзор) // Безопасность и риск фармакотерапии. 2025. №1. С. 108–120. DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120>
- Marwat S.K., Khan M.S., Ghulam S., Anwar N., Mustafa G., Mustafa G., Usman K. Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of Sweet Basil-*Ocimum basilicum* L. (Lamiaceae) // Asian Journal of Chemistry. 2011. Vol. 23. №9. P. 3773–3782.
- Тоштемурова Ч.Т., Пулатова Д.К. К вопросу определения качества отечественного сырья

- базилика обыкновенного // Фармацевтический журнал. 2016. №1. С. 14–18.
4. Кароматов И.Д. Простые лекарственные средства: опыт применения лекарственных средств натурального происхождения в древней, современной народной и научной медицине. – Бухара: «Дурдона», 2012. – 912 с.
 5. Teofilovic B., Grujic-Letic N., Karadzic M., Kovacevic S., Podunavac-Kuzmanovic S., Gligoric E., Gadzuric S. Analysis of functional ingredients and composition of *Ocimum basilicum* // South African Journal of Botany. 2021. Vol. 141. P. 227–234. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.04.035>
 6. Tandi J., Handayani T.W., Widodo A. Qualitative and quantitative determination of secondary metabolites and antidiabetic potential of *Ocimum basilicum* L. Leaves extract // Rasayan Journal of Chemistry. 2021. Vol. 14. №1. P. 622–628. DOI: <http://dx.doi.org/10.31788/RJC.2021.1415990>
 7. Суржанская Т.А. Исследование биологически активных веществ *Ocimum basilicum* L., извлекаемых водой // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: Материалы VIII Международной научно-практической конференции (г. Владикавказ, 22 июня 2018 г.). – Владикавказ: «Веста», 2018. С. 155–157.
 8. Mohamed Abdoul-Latif F., Elmi A., Merito A., Nour M., Risler A., Ainane A., Bignon J., Ainane T. Essential Oils of *Ocimum basilicum* L. and *Ocimum americanum* L. from Djibouti: Chemical Composition, Antimicrobial and Cytotoxicity Evaluations // Processes. 2022. Vol. 10. №9. P. 1785. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr10091785>
 9. Qasem A., Assaggaf H., Mrabti H.N., Minshaw F., Rajab B.S., Attar A.A., Alyamani R.A., Hamed M., Mrabti N.N., Baaboua A.E., Omari N.E., Alshahrani M.M., Awadh A.A. A., Sheikh R.A., Ming L.C., Goh K.W., Bouyahya A. Determination of Chemical Composition and Investigation of Biological Activities of *Ocimum basilicum* L. // Molecules. 2023. Vol. 28. №2. P. 614. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28020614>
 10. Гаева А.В., Громова О.В., Дуракова О.С., Генералов С.В., Волох О.А. Современные подходы к контролю активных компонентов холерной химической вакцины // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. №1. С. 152–157.
 11. Роднаева О.А., Чукаев С.А. Оценка мембраностабилизирующих свойств фитоэкстрактов в экспериментах in vitro // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2017. №3. С. 10–14.
 12. Хасанова С.Р., Плеханова Т.И., Гашимова Д.Т., Галиахметова Э.Х., Клыш Е.А. Сравнительное изучение антиоксидантной активности растительных сборов // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2007. №1. С. 163–166.
 13. Nadeem H.R., Akhtar S., Sestili P., Ismail T., Neugart S., Qamar M., Esatbeyoglu T. Toxicity, Antioxidant Activity, and Phytochemicals of Basil (*Ocimum basilicum* L.) Leaves Cultivated in Southern Punjab, Pakistan // Foods. 2022. Vol. 11. №9. P. 1239. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11091239>
 14. Ahmed A.F., Attia F.A., Liu Z., Li C., Wei J., Kang W. Antioxidant activity and total phenolic content of essential oils and extracts of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) plants // Food Science and Human Wellness. 2019. Vol. 8. №3. P. 299–305. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.07.004>
 15. Степанова Э.Ф., Андреева И.Н., Огай М.А. Использование экспресс-методов оценки биологической активности на культуре клеток при разработке фитопрепаратов адаптогенного действия // Фармация на современном этапе – проблемы и достижения: сборник научных трудов. 2000. Т. 39, ч. 1. С. 299–302.
 16. Локарев А.В., Огай М.А., Степанова Э.Ф., Ковтун Е.В., Чахирова А.А., Нам Н.Л., Ижагаева С.Г. Разработка и биологические исследования комплексного извлечения с мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностью // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14. №1. С. 45–53.

INVESTIGATION OF MEMBRANE-STABILIZING AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF AQUEOUS EXTRACTS OF BASIL HERB USING THE PARAMECIUM CAUDATUM TEST SYSTEM

D.A. Bogatyreva, O.V. Nesterova, D.A. Dodrokhotov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

*In recent years, an increasing interest in the use of medicines, which include medicinal plants, for the treatment and prevention of various diseases is observed. In this regard, it is necessary to constantly expand the raw material base of medicinal plants for the production of new herbal medicines. A promising plant is the common basil (*Ocimum basilicum* L.) from the Lamiaceae family. An analysis of the scientific literature has shown that basil contains flavonoids, phenolic acids, saponins, tannins, alkaloids, organic acids, and essential oils. To assess membrane-stabilizing and antioxidant activity in vitro, a common model organism is the *Paramecium caudatum*, which has a high sensitivity to chemical substances. Currently, there is no data on the study of the biological activity of the aqueous extract of basil herb using the *P. caudatum* test system. Therefore, the aim of the study was to investigate the membrane-stabilising and antioxidant activity of the aqueous extracts of common basil on the culture of *Paramecium caudatum*. The subjects of the study were the aqueous extracts of fresh, frozen, and dried herb of green and purple basil. The presence of membrane-stabilizing and antioxidant activity was determined by the ability of extracts to increase the tolerance of paramecia to cellular poisons – ethanol and hydrogen peroxide solution, respectively. The time of complete cell movement stop was determined by adding 14% ethanol and 3% hydrogen peroxide solution. The concentration of cellular poisons that caused cell lysis was also recorded. During the experiment, it was found that in all experimental groups, adding 14% ethanol, the paramecia continued to move for more than 10 minutes. The tolerance to ethanol increased from 15% (control) to 20%. The movement time of the paramecia when adding 3% hydrogen peroxide was 2–4 minutes, and the lysing concentration increased from 4% to 8–9%. It has been established that aqueous extracts of basil herb have moderate membrane-stabilizing and antioxidant activity. The obtained results can be used in the production of phytopreparations.*

Keywords: basil herb, common basil, *Ocimum Basilicum* L., aqueous extract, membrane-stabilizing activity, antioxidant activity, *Paramecium*, *Paramecium caudatum*

УДК 615.03

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.67.52.002>

ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ *MACACA FASCICULARIS*

В.С. Соколова, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»**М.Н. Макарова**, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»**Т.Г. Бармина**, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»**Д.Ю. Акимов**, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Введение. В данной статье рассматривается значимость вопроса анестезии на нечеловекообразных приматах (*Macaca fascicularis*) и ее возможное влияние на результаты исследований для изучения патологической физиологии. Акцентируется внимание на применении пропофол как анестетика с ультракоротким действием, который может быть использован для иммобилизации приматов. Существует недостаток данных о влиянии пропофол на физиологические параметры: температура тела, частота дыхательных движений, уровень глюкозы, артериальное давление и другие показатели, что создает пробелы в существующих протоколах анестезии. Целью исследования стало изучение влияния пропофол на основные физиологические функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем у яванских макак.

Методика. В исследовании были использованы клинически здоровые 8 самцов и 8 самок яванских макак (*Macaca fascicularis*) в возрасте от 3 до 7 лет. Анестезия проводилась с использованием двух последовательных внутривенных введений пропофол в дозе 4 мг/кг, с последующей оценкой рефлексов и физиологических параметров до и после анестезии. В дополнение исследовались анализы мочи и крови до через 2 часа и через 24 часа после анестезии.

Результаты. Результаты проведенного исследования показали, что пропофол не влияет на температуру тела, частоту дыхательных движений, частоту сердечных сокращений, сатурацию, систему гемостаза и количество эритроцитов, а также не вызывает статистически значимых различий в электрокардиографии. Однако он приводит к значительному снижению артериального давления на 31%. Также наблюдалось обратимое снижение уровня лимфоцитов на 31% и увеличение гранулоцитов до 60% через 2 часа после введения,

а уровень лактатдегидрогеназы увеличивается у самцов на 78% и у самок на 46%.

Выводы. Полученные данные могут применяться в области экспериментальной фармакологии и патологической физиологии, связанной с использованием яванских макак, и помогут дифференцировать изменения, вызванные препаратом — кандидатом в лекарственные средства, от влияния анестезии.

Ключевые слова: яванские макаки; *Macaca fascicularis*; анестезия; пропофол

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение качества лекарственных средств является ключевым аспектом в области ветеринарной медицины, особенно когда речь идет о проведении анестезии у приматов, таких как *Macaca fascicularis* [1].

Для проведения ряда ветеринарных и экспериментальных процедур на обезьянах требуется проведение анестезии. Анестезия необходима животным не только по этическим соображениям, но и потому, что боль и стресс могут повлиять на качество результатов исследования. Распознавание боли и её лечение важны на протяжении всей процедуры. Согласно рекомендациям Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований», по уровню планируемой боли процедуры на животных подразделяются на 4 категории: «без выхода из наркоза», «легкая», «умеренная», и «тяжелая». Для манипуляций, характеризующихся легкой степенью тяжести процедур, достаточно использование анестетиков, не обладающих анальгезирующим эффектом.

На нечеловекообразных обезьянах очень часто проводится измерение физиологических показателей, таких как частота дыхательных движений, регистрация артериального давления, сатурации, электрокардиограммы и т. п., которые не оказывают влияния на благополучие животных, однако требуют иммобилизации животных [2]. Среди имеющихся на отечественном рынке препаратов обращает на себя внимание пропофол, обладающий ультракоротким действием и быстрой реверсией [3]. Предполагается, что механизм действия пропофола заключается в положительной модуляции тормозящей функции нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) через рецепторы ГАМК-A [4, 5].

Большинство исследований на *Macaca fascicularis*, в протоколах анестезиологического обеспечения которых используется пропофол, сводятся к сфере формирования патологии или изучению патофизиологии [6]. Имеются единичные исследования, где представлены данные о сатурации, но нет комплексных данных о влиянии пропофола на температуру тела, частоту дыхательных движений (ЧДД), уровень глюкозы во время анестезии, артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС), параметры электрокардиограммы (ЭКГ), систему гемостаза, гематологические и биохимические показатели крови [7]. Кроме того, у пропофола инструкцией по применению не определены дозы для яванских макак.

Целью настоящего исследования стало изучение влияния пропофола на основные витальные показатели яванских макак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено локальной комиссией по биоэтике № 4.6/25 от 21.02.2025 г. В экспериментальной работе было задействовано 8 самцов и 8 самок *Macaca fascicularis* в возрасте от 3 до 7-ми лет. Средняя масса тела ($M \pm m$) в группе самцов — $5,7 \pm 0,26$ кг, самок — $3,2 \pm 0,31$ кг. Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с рекомендациями Коллегии Европейской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований», а также Директивой Европейского сообщества (86/609/ЕЕС), Хельсинкской декларацией и «Правилами проведения работ

с использованием экспериментальных животных». Животные были клинически здоровы, свободны от амелиаза, лямблиоза, сальмонеллеза, шигеллеза, эшерихиоза, кампилобактериоза, иерсиниоза, включая *Yersinia pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, лептоспироза, листериоза, гепатитов типа А, В, С; вируса обезьяньего иммунодефицита (SIV), Т-клеточного лейкоза обезьян (STLV), обезьяньего ретровируса типа D (SRV) и туберкулеза.

За сутки до анестезии у животных были взяты пробы крови для биохимического, общеклинического анализа крови и оценки системы гемостаза. Так же у животных были взяты пробы мочи с чистого поддона сразу после естественного мочеиспускания.

Анестезия. Пропофол в дозе 4 мг/кг животным вводили внутривенно. После наступления миорелаксации животных переносили из клетки содержания в манипуляционную. Ровно через 4 минуты после первого введения пропофола препарат вводили снова (4 мг/кг).

После первого введения пропофола регистрировались рефлексы (пальпебральный, pedalный, роговичный, тонус нижней челюсти, спонтанные движения). Для регистрации рефлексов использовали балльную систему, где 3 балла — нормальная реакция, 2 балла — незначительное изменение, 1 балл — слабовыраженная реакция на раздражитель, 0 — отсутствие рефлексов.

Для оценки влияния анестезии на физиологические параметры температуру тела, сатурацию (SpO_2) и артериальное давление (АД) измеряли с использованием монитора пациента Comen Star 8000 D, ЭКГ и ЧСС регистрировали с помощью электрокардиографа «Поли-Спектр-8/Е», частоту дыхательных движений (ЧДД) оценивали визуально (до и во время анестезии). Все показатели регистрировались на 7 минуте после первого введения пропофола. Дополнительно уровень глюкозы регистрировали непосредственно перед введением пропофола и через 7 минут после введения с помощью глюкометра Accu-Chek Active и тест-полосок к нему.

Через двадцать четыре часа после первого введения пропофола были повторно взяты пробы крови для биохимического, общеклинического анализа крови и оценки системы гемостаза. Также у животных были взяты пробы мочи с чистого поддона сразу после естественного мочеиспускания на следующие сутки после анестезии (24–28 часов).

Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

Данные были оценены на соответствие нормальному закону распределения (критерий Шапиро-Уилка) и условиям однородности групповых дисперсий (тест Брауна-Форсайта).

Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки влияния степени анестезии на физиологические показатели использовали однофакторный дисперсионный анализ, при отсутствии однородности дисперсий использовали статистику Брауна-Форсайта, в таком случае со скорректированными значениями степеней свободы. При выявлении статистически значимого влияния фактора степени анестезии было проведено апостериорное сравнение групп критерием Тьюкки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После первого введения пропофола у самцов и самок уже через 30–45 секунд наступала мио-релаксация. Как правило, первоначально пропадал pedalный рефлекс и тонус нижней челюсти, затем пальпебральный и роговичный рефлексы одновременно с прекращением спонтанных движений. Полученные данные о влиянии пропофола на витальные функции *Macaca fascicularis* представлен в табл. 1–4.

Из табл. 1 видно, что введение пропофола позволяет обеспечивать животных контролируемой анестезией, статистически значимо не влияет на температуру, ЧДД, сатурацию и ЧСС.

Таблица 1

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЯВАНСКИХ МАКАК ПОД АНЕСТЕЗИЕЙ

Показатель		Самцы		Самки	
		До анестезии	Пропофол	До анестезии	Пропофол
Температура тела, °С		38,7±0,2	38,4±0,2	38,6±0,1	38,1±0,1
ЧДД, вдохов/мин		34,1±2,9	29,5±2,7	31±1,9	27,3±2
Сатурация (SpO ₂), %		99,3±0,3	98,3±0,2	99,6±0,1	98,3±0,9
Уровень глюкозы, ммоль/л		3,7±0,2	4,9±0,3 ^A	3,9±0,1	5,3±0,4 ^A
АД, мм.рт.,ст.	систолическое	123,7±2,6	101,6±3,8 ^{A3}	117,7±2,8	102,4±4,5 ^{A2}
	диастолическое	73,7±2,6	56±3 ^{A2}	70,6±2,3	48,5±4,2 ^{A3}
	среднее	91,2±2,6	72,5±3,6 ^{A2}	85,1±3,3	73,4±2,6 ^A
ЧСС, ударов/мин		186,9±10,3	182±9,1	205,5±10,1	193,9±4,1
Длительность анестезии, мин.		Не применимо	13,1±0,5	Не применимо	14,5±0,3
Длительность реверсии, мин			5,4±0,4		5,3±1,2
ЭКГ, мс	R-R мин.		329,3±16,4		310,9±8,2
	R-R ср.		342,5±16,9		316,1±17,1
	R-R макс.		335,4±16,3		317,8±9,2
	P		40,8±2,2		56,1±4,1
	P-Q		77,3±3,9		82,5±3,2
	QRS		37,9±1,7		49±4,1
	Q-T		210,1±9,3		209,6±7,7
	Q-Tс		362,8±9,2		371,5±10,7

Примечание: «А» – наличие статистической значимости между группами животных одного пола, при этом: отсутствие цифры – $p < 0,05$; «2» – $p < 0,01$; «3» – $p < 0,001$

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КРОВИ ЯВАНСКИХ МАКАК

Показатель	Пол	Фон	2 ч.	24 ч
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	♂	17,5 \pm 1,9	18,7 \pm 1,8	13,9 \pm 1,1
	♀	16,4 \pm 2,3	18,1 \pm 1,7	14,1 \pm 1,5
Лимфоциты, %	♂	46,3 \pm 5,8 ^A	32,6 \pm 2,2	48,6 \pm 4,1 ^A
	♀	55,7 \pm 5,1 ^{A2}	37,9 \pm 3,9	63,2 \pm 3,6 ^{A3}
Моноциты, %	♂	15,8 \pm 1,8	15,7 \pm 2,1	14,3 \pm 1,3
	♀	11,5 \pm 1,1	11,1 \pm 0,7	9,1 \pm 0,4
Гранулоциты, %	♂	37,8 \pm 5,9	49,2 \pm 3	37,2 \pm 4,5
	♀	31,1 \pm 4 ^A	51 \pm 4,1	27,7 \pm 3,5 ^{A2}
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	♂	6,4 \pm 0,1	6 \pm 0,1	6 \pm 0,1
	♀	5,9 \pm 0,1	6 \pm 0,1	5,6 \pm 0,2
Гемоглобин, г/л	♂	149,3 \pm 5,1	144,3 \pm 5,4	140 \pm 4,8
	♀	142,1 \pm 3,4	147,1 \pm 2,4	138,3 \pm 3
Гематокрит, %	♂	45,9 \pm 1,1	43,7 \pm 1	43 \pm 0,8
	♀	43,7 \pm 1,2	44,9 \pm 1,1	42 \pm 1,3
Средний объем эритроцита, фл	♂	72 \pm 1,1	71,9 \pm 1,2	71,8 \pm 1,3
	♀	74,8 \pm 1,1	74,7 \pm 1,1	75,1 \pm 1,1
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	♂	23,4 \pm 0,6	23,9 \pm 0,6	23,5 \pm 0,6
	♀	24,3 \pm 0,3	24,5 \pm 0,3	24,7 \pm 0,3
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе, г/л	♂	324,3 \pm 3,6	332,3 \pm 4,7	327,6 \pm 3,6
	♀	325,3 \pm 2,2	327,4 \pm 1,6	329,1 \pm 1,2
Ширина распределения эритроцитов по объему, фл	♂	41,2 \pm 0,7	41,1 \pm 0,6	41,3 \pm 0,6
	♀	43,4 \pm 0,7	42,2 \pm 0,9	42,6 \pm 0,5
Индекс распределения эритроцитов по объему, %	♂	15,7 \pm 0,3	15,7 \pm 0,3	15,8 \pm 0,2
	♀	15,8 \pm 0,3	15,2 \pm 0,4	15,4 \pm 0,3
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	♂	361,6 \pm 38,5	328,8 \pm 32,9	337,5 \pm 40,7
	♀	334,6 \pm 38,3	351,4 \pm 40,1	357,6 \pm 32,8
Средний объем тромбоцитов, фл	♂	10 \pm 0,4	10,1 \pm 0,3	10,5 \pm 0,4
	♀	10,3 \pm 0,3	9,9 \pm 0,3	10,1 \pm 0,4
Тромбокрит, %	♂	0,35 \pm 0,03	0,33 \pm 0,03	0,34 \pm 0,03
	♀	0,34 \pm 0,03	0,34 \pm 0,03	0,36 \pm 0,03
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	♂	14,1 \pm 0,3	14,1 \pm 0,5	14,2 \pm 0,3
	♀	14,2 \pm 0,4	14,6 \pm 0,3	13,7 \pm 0,2
Количество гигантских тромбоцитов, %	♂	23,9 \pm 3,1	24,5 \pm 2,3	27,2 \pm 2,9
	♀	22,7 \pm 3,5	23,3 \pm 2,8	24,4 \pm 3,4

A — наличие статистической значимости с точкой 2 часа, при этом отсутствие цифры $p < 0,05$; «2» — $p < 0,01$; «3» — $p < 0,001$

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА НА БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ЯВАНСКИХ МАКАК

Показатель	Пол	Фон	2 ч	24 ч
Альбумин, г/л	♂	47,3±2,2	47,9±2,3	48,1±2,2
	♀	51,7±1,3	54,0±1,7	47,8±2,2
Щелочная фосфатаза, Ед/л	♂	348,4±59,0	358,4±65,9	276,6±48,3
	♀	250,4±36,4	278±45,5	256,1±41,0
АЛТ, Ед/л	♂	37,6±7,4	44,9±8,1	45,6±8,1
	♀	42,0±5,2	47,4±10,6	44,2±10,5
АСТ, Ед/л	♂	34,2±6	53,0±8,6	41,7±6,4
	♀	47,8±10,3	46,9±8,2	35,6±4,4
Холестерин, ммоль/л	♂	2,4±0,2	2,0±0,2	2,2±0,2
	♀	2,7±0,1	2,8±0,1	2,3±0,2
Креатинин, мкмоль/л	♂	107,0±2,5	105,2±4,9	97,5±7,2
	♀	76,6±5,0	76,1±6,4	82,5±3,5
Глюкоза, ммоль/л	♂	4,3±0,3	3,6±0,3	4,1±0,3
	♀	4,3±0,3	4,4±0,2	5,0±0,2
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	♂	598,8±56,1 ^А	1070,9±145,1	796,0±85 ^А
	♀	664,8±78,2 ^А	972,6±147,1	619,1±50,9 ^А
Общий белок, г/л	♂	81,3±2,4	79,1±2,5	81,8±2,4
	♀	84,2±1,6	75,4±10,9	76,7±3,4
Триглицериды, ммоль/л	♂	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1
	♀	0,6±0,1	0,5±0,1	0,7±0,1
Мочевина, ммоль/л	♂	6,5±0,6	5,3±0,4	6,2±0,5
	♀	7,1±0,4	6,8±0,4	5,0±0,5 ^{А, Б}
Общий билирубин, мкмоль/л	♂	0,8±0,1	1,2±0,3	0,9±0,1
	♀	2,3±0,6	2,2±0,4	1,8±0,1
Калий, ммоль/л	♂	5,2±0,1	5,0±0,1	4,8±0,1
	♀	4,8±0,1	4,9±0,1	5,4±0,1 ^{А, Б}
Натрий, ммоль/л	♂	135,2±12,6	144,8±3,3	179,2±2,4 ^{А, Б2}
	♀	162,4±8,3	164,0±10,1	132,6±7,3 ^{А, Б}

А – наличие статистической значимости с точкой 2 часа, при $p < 0,05$;

Б – наличие статистической значимости с точкой фон, при этом: отсутствие цифры – $p < 0,05$; «2» – $p < 0,01$.

На 7 минуте после введения пропофола наблюдается статистически, но не клинически значимое увеличение уровня глюкозы.

Пропофол вызвал статистически значимое снижение артериального давления. Систолическое АД у самцов было снижено почти на 18%, тогда как у самок – на 12%. Диастолическое АД – на 23% у самцов и на 31% у самок. Среднее АД у самцов – на 21%, у самок – на 14%. В литературных данных нет сведений о влиянии пропофола на АД *Macaca fascicularis*. Однако имеются данные, что пропофол дозозависимо снижал артериальное давление у кроликов. В работе Xu H. et al. (2000) на кроликах было установлено, что гипотензия, вызванная пропофолом, вероятно обусловлена угнетением симпатической нервной системы [8]. На основании метаанализа Sneyd J.R. et al. (2022), проведенного на людях (n=939), было установлено, что гипотония встречается в 36% процедур с использованием пропофола на протяжении до 10 минут. Более длительные периоды седации пропофолом и более высокие дозы пропофола были связаны с более продолжительной и выраженной гипотонией [9].

Пропофол не оказал влияния на ЧСС как у самцов, так и у самок, однако имеются сведения, что у людей наблюдается значительное увеличение частоты сердечных сокращений при повышении концентрации пропофола. Вероятно, это связано со снижением парасимпатической кардиоингибиции [10]. Также не наблюдалось отличий между самцами и самками макак по показателям электрокардиограммы, что делает его хорошим препаратом выбора [11,12].

Немаловажным фактором контроля влияния препаратов – кандидатов в лекарственные средства является общий анализ крови. Данные о влиянии пропофола на гематологические показатели крови *Macaca fascicularis* представлены в табл. 2.

Как мы видим из табл. 2, на второй час после введения пропофола у самцов и самок яванских макак уровень лимфоцитов статистически значимо уменьшался, однако на точке 24 часа он возвращался к первоначальным значениям. Pirttikangas С.О. и др. (1993) в исследовании на 12 тяжелобольных пациентах и 12 здоровых добровольцах наблюдали похожие изменения [13].

Влияние пропофола на биохимический анализ крови представлен в табл. 3.

Как мы видим из табл. 3, пропофол через 2 часа после введения статистически значимо увеличивает уровень лактатдегидрогеназы у самцов (на 78%) и самок (на 46%), однако на точке 24 часа он возвращается к первоначальным значениям. Похожая картина описана в работе Sall J.W. и др. (2012), которые установили, что высвобождение лактатдегидрогеназы, опосредованное пропофолом, не подавляется блокированием рецептора гамма-аминомасляной кислоты типа А или притоком внеклеточного кальция, что может приводить к повышению активности фермента [14].

Через 24 часа после введения пропофола наблюдается статистически значимое снижение уровня мочевины на 29% и увеличение уровня калия на 12%, что согласуется с данными литературы [15,16].

У самцов уровень натрия статистически значимо увеличивался через 24 часа по сравнению с фоновыми значениями и точкой 2 часа, тогда как у самок отмечалось снижение данного показателя почти на 30%, вероятно, данные эффекты не связаны с действием пропофола.

Нами не установлено влияния пропофола на гемостаз, данные отражены в табл. 4.

В ряде доклинических исследований требуется изучение тестируемых объектов на нефротоксичность, в таких случаях в протокол исследования включается анализ мочи. Данные о влиянии

Таблица 4

ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА НА ГЕМОСТАЗ

Показатель	Пол	Фон	2 ч.	24 ч
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек.	♂	23,1±0,6	22,2±0,6	21,7±0,3
	♀	21,2±0,2	20,8±0,3	22,3±0,6
Протромбиновое время, сек.	♂	10,5±0,2	10,9±0,2	9,9±0,21
	♀	12,0±0,49	12,3±0,3	11,7±1,5

Таблица 5

ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА НА АНАЛИЗ МОЧИ

Показатель	Пол	Фон	24–35 час
рН мочи, ммоль/л	♂	8,0±0,13	8,4±0,2
	♀	8,2±0,2	8,3±0,2
Плотность мочи, г/л	♂	1,041±0,003	1,057±0,003 ^{A2}
	♀	1,058±0,003	1,061±0,004

A – наличие статистической значимости с точкой 2 часа, при этом: отсутствие цифры – $p < 0,05$; «2» – $p < 0,01$

пропофола на рН и плотность мочи представлены в табл. 5.

Как мы видим из табл. 5, плотность мочи у самцов статистически значимо повысилась. Сопоставляя данный факт с клиническим наблюдением, можем сделать выводы, что это вызвано уменьшением потребления воды во время анестезии и объяснять увеличение уровня натрия в крови. Интересно отметить, что как у человека, так и у некоторых яванских макак, моча приобретала легкий зеленоватый оттенок [17]. Параметр «цвет мочи» не входил в критерии анализа мочи, статистической оценке не подвергался.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования мы можем заключить, что пропофол в дозе 4 мг/кг с повторным введением через 4 минуты может быть применен для наркотизации *Macaca fascicularis*. Препарат обеспечивает стабильную анестезию для коротких, безболезненных процедур. Пропофол не оказывает влияния на температуру тела, частоту дыхательных движений, частоту сердечных сокращений, сатурацию, систему гемостаза, количество эритроцитов, не приводит к статистически значимым различиям в электрокардиографии между самцами и самками, практически не изменяет биохимический профиль крови, за исключением отдельных ферментов.

Установлено значимое влияние пропофола на сердечно-сосудистую систему, выражающееся в снижении артериального давления на 31% от итоговых значений. Было отмечено обратимое снижение уровня лимфоцитов на 31% и увеличение уровня гранулоцитов до 60% через 2 часа после введения, а также увеличение уровня

лактатдегидрогеназы у самцов на 78% и у самок на 46% через 2 часа после введения.

Полученные данные могут быть применены в области экспериментальной фармакологии и токсикологии, связанной с использованием яванских макак, и помогут дифференцировать изменения, вызванные препаратом – кандидатом в лекарственные средства, от влияния анестезии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Орлов С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю. А, Колесник Ю.А., Панченко А.В. Низшие обезьяны как модельный объект изучения метаболического синдрома // Бюллетень сибирской медицины. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 151–161.
2. Bazin J.E., Constantin J.M., Gindre G. Anesthésie des animaux de laboratoires, réflexion de son influence sur l'interprétation des résultats // Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. – Elsevier Masson. – 2004. – 23(8). – P. 811–818.
3. Cassidy L., Treue S., Gail A., Pfeifferle D. Choice-based severity scale (CSS): assessing the relative severity of procedures from a laboratory animal's perspective // PeerJ. – 2024. – 12: e17300.
4. Zhu X.N., Li J., Qiu G.L., Wang L., Lu C., Guo Y.G. et al. Propofol exerts anti-anhedonia effects via inhibiting the dopamine transporter // Neuron. 2023. – 111(10) – P. 1626–1636.
5. Piette T., Lacaux C., Scheltienne M., Sterpenich V., Isnardon M., Moulin V. et al. Light propofol anaesthesia for non-invasive auditory EEG recording in unrestrained non-human primates // bioRxiv – 2025. – 644890.
6. D'Arceuil H.E., Duggan M., He J., Pryor J., de Crespigny A. Middle cerebral artery occlusion in *Macaca fascicularis*: acute and chronic stroke evolution // Journal of medical primatology – 2006. – 35(2) – P. 78–86.
7. Young S.S., Skeans S.M., Lamca J.E., Chapman R.W. Agreement of SpO₂, SaO₂ and ScO₂ in anesthetized cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) // Veterinary anaesthesia and analgesia – 2002. – 29(3) – P. 150–155.
8. Xu H., Aibiki M., Yokono S., Ogli K. Dose-dependent effects of propofol on renal sympathetic nerve activity, blood pressure and heart rate in urethane-anesthetized rabbits // European journal of pharmacology – 2000. – 387(1) – P. 79–85.
9. Sneyd J.R., Absalom A.R., Barends C.R. M., Jones J.B. Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: a retrospective exploratory

- analysis and meta-analysis // *British journal of anaesthesia* – 2022. – 128(4) – P. 610–622.
10. Fabus M.S., Sleight J.W., Warnaby C.E. Effect of Propofol on Heart Rate and Its Coupling to Cortical Slow Waves in Humans // *Anesthesiology* – 2024. – 140(1) – P. 62–72.
 11. Casoria V., Greet V., Auckburally A., Murphy S., Flaherty D. Comparison of the effects of propofol and alfaxalone on the electrocardiogram of dogs, with particular reference to QT interval // *Frontiers in veterinary science* – 2024. – 10: 1330111.
 12. Dennis S.G., Wotton P.R., Boswood A., Flaherty D. Comparison of the effects of thiopentone and propofol on the electrocardiogram of dogs // *The Veterinary record* – 2007. – 160(20) – P. 681–686.
 13. Pirttikangas C.O., Perttilä J., Salo M. Propofol emulsion reduces proliferative responses of lymphocytes from intensive care patients // *Intensive care medicine* – 1993. – 19(5) – P. 299–302.
 14. Sall J.W., Stratmann G., Leong J., Woodward E., Bickler P.E. Propofol at clinically relevant concentrations increases neuronal differentiation but is not toxic to hippocampal neural precursor cells in vitro // *Anesthesiology* – 2012. – 117(5) – P. 1080–1090.
 15. Dinis-Oliveira R.J. Metabolic Profiles of Propofol and Fospropofol: Clinical and Forensic Interpretative Aspects // *BioMed research international* – 2018. – 6852857.
 16. Kim T.K., Lim Y.J., Ju J.W., Kim J.W., Park H.P. The effects of propofol and thiopental continuous infusion on serum potassium disturbances in neurosurgical patients // *Journal of Korean Neurosurgical Society* – 2015. – 57(3) – P. 197–203.
 17. Lasica A., Cortesi C., Milani G.P., Bianchetti M.G., Schera F.M., Camozzi P. et. al. Propofol-Associated Urine Discoloration: Systematic Literature Review // *Pharmacology* – 2023. – 108(5) – P. 415–422.

THE INFLUENCE OF PROPOFOL ON THE PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF MACACA FASCICULARIS

V.S. Sokolova, M.N. Makarova, T.G. Barmina, D.Yu. Akimov

Introduction. This article discusses the significance of anesthesia in non-human primates (*Macaca fascicularis*) and its potential impact on research outcomes in pathological physiology. It emphasizes the use of propofol as an ultra-short-acting anesthetic that can be employed for the immobilization of primates during the monitoring of physiological parameters. There is a lack of data regarding the effects of propofol on various physiological parameters such as body temperature, respiratory rate, glucose levels, blood pressure, and other indicators, creating gaps in existing anesthesia protocols for Javan macaques. The aim of the study was to investigate the effects of propofol on the primary physiological functions of the cardiovascular and respiratory systems in Javan macaques.

Methods. The study involved clinically healthy 8 males and 8 females of Javan macaques (*Macaca fascicularis*) aged between 3 and 7 years. Anesthesia was administered using two consecutive intravenous doses of propofol at 4 mg/kg, followed by the assessment of reflexes and physiological parameters (body temperature, saturation, blood pressure, respiratory rate, and glucose levels) before and after anesthesia. Additionally, urine and blood analyses were conducted before anesthesia, 2 hours after anesthesia, and 24 hours after anesthesia.

Results. The results of the study indicated that propofol does not affect body temperature, respiratory rate, heart rate, saturation, hemostatic system, or red blood cell count, nor does it cause statistically significant differences in electrocardiography or substantially alter the biochemical profile of blood, except for certain enzymes. However, it resulted in a significant decrease in blood pressure by 31%. A reversible decrease in lymphocyte levels by 31% and an increase in granulocytes by up to 60% were observed 2 hours after administration, while lactate dehydrogenase levels increased by 78% in males and 46% in females.

Conclusions. The obtained data may be applied in the fields of experimental pharmacology and pathological physiology related to the use of Javan macaques and will help differentiate drug-induced changes from the effects of anesthesia.

Keywords: Javan macaques; *Macaca fascicularis*; anesthesia; propofol

УДК 535.243; 547.7

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.45.98.003>

СИНТЕЗ И АНАЛИЗ НОВОГО ДИГИДРОКСИФЕНИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО О-БЕНЗОИЛАМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩЕГО ВЫРАЖЕННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

И.П. Кодони́ди, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск

kodonidiip@mail.ru

А.Ю. Айрапетова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск

asyarpgfa@mail.ru

А.С. Чиряпкин, канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск

alexey.chiriapkin@yandex.ru

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

ligay_59@mail.ru

В.М. Рукови́цина, канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск

rukovitsina.vika@mail.ru

В настоящее время поиск и создание новых высокоэффективных и безопасных активных фармацевтических субстанций с целью получения инновационных жизненно важных лекарственных препаратов является актуальной задачей фармацевтической химии. С этой целью является целесообразным получение производного о-бензоиламинобензойной кислоты с остатком нейромедиатора дофамина. Для разработки лабораторного регламента нами рассмотрен предполагаемый механизм реакции, позволяющий модифицировать условия реакции получения целевого продукта. Синтез 2-бензоиламино-N-[2-(3,4-дигидроксифенил)этил]бензамида осуществлялся взаимодействием 2-фенилбензоксазинона-4 с дофамина гидробромидом в ледяной уксусной кислоте с прибавлением небольшого количества диметилсульфоксида в качестве реагента, увеличивающего нуклеофильность аминной компоненты. Полученное соединение следует рассматривать как ациклический предшественник производного хиназолинона-4. Возможно,

что полученная нециклическая структура, имеющая большую конформационную подвижность, обладает увеличенным сродством к биосубстрату. Соответственно, для контроля селективного прохождения реакции в направлении ациклического производного следует разработать оптимальные условия качественного определения вещества с помощью цветных характерных химических реакций на функциональные группы, что и выполнено в ходе данной научной работы. Исходя из уравнения градуировочного графика, определено количественное содержание соединения спектрофотометрическим методом анализа. Проведена валидационная оценка разработанной методики, которая соответствует требованиям ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик».

Ключевые слова: о-бензоиламинобензойная кислота, 2-фенилбензоксазинон-4, механизм реакции, противовоспалительная активность, качественный анализ, количественный анализ, спектрофотометрия, валидация

В фармацевтической химии существует множество подходов, позволяющих осуществлять поиск новых биологически активных соединений (БАС), однако наиболее перспективным является молекулярное моделирование виртуальных структур с заданными фармакологическими свойствами. Одним из таких подходов является конструирование БАС на основе эндогенных соединений или структур апробированных лекарственных препаратов [1,2]. Основываясь на таком подходе к молекулярному моделированию, предлагается использовать фрагмент нейромедиатора дофамина, связанный с ациклическими предшественниками хиназолинона-4 и амидом N-бензоиламинобензойной кислоты. Эти группы соединений обладают разнообразной биологической активностью в сочетании с низкой токсичностью, поэтому их синтез является весьма перспективным [3–5].

В качестве экономически выгодного и экологически безопасного метода синтеза амидов о-бензоиламинобензойной кислоты является взаимодействие 2-фенилбензоксазинона-4 с дофамином в среде ледяной уксусной кислоты с прибавлением небольшого количества диметилсульфоксида. Использование диметилсульфоксида вполне оправданно, поскольку это вещество применяется в ряде лекарственных средств, что является важным для получения активной фармацевтической субстанции без минимальных остатков токсичных растворителей [6–8]. Зачастую реакция протекает с образованием смеси трудноразделимых амидов и производных 2-фенилхиназолинона-4. Соответственно, для модификации условий реакции, позволяющей проводить синтез более селективно, нами рассмотрен предполагаемый механизм. Первичный фармакологический скрининг показал выраженную противовоспалительную активность, превосходящую классический препарат диклофенак [4]. Это послужило основанием для разработки качественного и количественного определения целевого продукта.

Цель исследования — модифицировать условия синтеза и разработать методику качественного и количественного анализа нового дигидроксифенильного производного о-бензоиламинобензойной кислоты для создания активной фармацевтической субстанции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования выбран 2-бензоиламино-N-[2-(3,4-дигидроксифенил)этил] бензамид (7), полученный путем взаимодействия

2-фенилбензоксазинона-4 с дофамином гидробромидом в среде ледяной уксусной кислоты, используя в качестве катализатора диметилсульфоксид (ДМСО). *Методика:* Смесь 2,23 г (0,01 моль) 2-фенил-3,1-бензоксазинона-4 и 2,34 г (0,01 моль) 2-(3,4-дигидроксифенил) — этиламина гидробромида растворяют при нагревании в 5,0 мл ледяной уксусной кислоты с прибавлением эквимолярного количества ацетата натрия. Затем в реакционную смесь добавляют 0,5 мл ДМСО и кипятят в течение полутора часов. В результате синтеза получается бензоиламино-N-[2-(3,4-дигидроксифенил)этил] бензамид. После смесь выливают в 100 мл диэтилового эфира. При охлаждении раствора выпадает в осадок продукт, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из спирта.

Определение содержания вещества осуществлялось с помощью спектрофотометрии в ультрафиолетовой части спектра. Для этого точная навеска вещества массой 30 мг была отвешена в мерную колбу объемом 100 мл. Затем добавили 40 мл 96% этилового спирта и тщательно перемешивали до полного растворения. После этого объем раствора довели до 100 мл тем же спиртом, получив раствор А. Затем из раствора А отбирали 2 мл и переносили в мерную колбу объемом 50 мл. Этот раствор также довели до метки 96% этиловым спиртом. Полученный раствор подвергался спектральному анализу в диапазоне длин волн от 200 до 400 нм.

Валидация методики проводилась по критериям линейности, прецизионности и правильности. Для формирования градуировочной кривой были приготовлены серии растворов путем последовательного отбора 1, 2, 3, 4, 5 и 6 мл раствора А. Каждая аликвота переносилась в мерную колбу объемом 50 мл, и объем мерной колбы доводился до метки 96% этиловым спиртом. Измерение оптической плотности каждого приготовленного раствора осуществлялось при длине волны 270 нм. Полученные экспериментальные данные были представлены в виде градуировочной кривой с нанесенной линией тренда, ее аналитическим выражением и значением коэффициента корреляции. На основании полученных данных строилась градуировочная кривая, отражающая зависимость оптической плотности вещества 7 от его концентрации. Количественное определение соединения 7 выполнялось с использованием уравнения, полученного для данной градуировочной кривой.

Критерием для оценки достоверности полученных результатов служила открываемость (R), являющаяся наиболее наглядным показателем. В процессе проведения анализа было зафиксиро-

вано 9 значений открываемости. Статистическая обработка полученных данных включала расчет стандартных и относительных стандартных отклонений. Для проведения данного анализа использовались навески растворов, приготовленных на 3 уровнях концентрации: 0,0006% (I), 0,0018% (II) и 0,0030% (III).

Идентификация соединения проводилась с использованием цветных химических реакций (реактив Бушарда, реактив Зонненштейна, раствор железа (III) хлорид, реакция азосочетания), направленных на выявление функциональных групп. Определение органолептических свойств, растворимости и температуры плавления синтезированного соединения выполняли в соответствии с методиками ГФ XV издания.

Процедура идентификации вещества 7 методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) включала следующие этапы. Для приготовления аналитического раствора брали около 0,02 грамма исследуемой субстанции и помещали ее в мерную колбу объемом 10 мл. Затем добавляли 7 мл 96% этилового спирта, добиваясь полного растворения. После это-

го объем раствора доводили до метки с помощью того же спирта и тщательно перемешивали. Для нанесения на хроматографическую пластинку Sorbfil-ПТСХ-А-УФ (ООО «ИМИД», Россия) использовали 200 микрограммов полученного спиртового раствора, нанося его на стартовую линию. После высыхания нанесенного пятна пластинку помещали в хроматографическую камеру, заполненную этиловым спиртом, под углом 80–90 градусов к поверхности подвижной фазы. Когда растворитель проходил расстояние в 10 см до финишной линии, пластинку извлекали. Далее ее высушивали при комнатной температуре до полного исчезновения запаха растворителя, после чего проводили визуализацию в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью модификации условий синтеза целевого продукта предлагается механизм прохождения реакции в среде ледяной уксусной кислоты (**рис. 1**). Выбор ледяной уксусной кис-

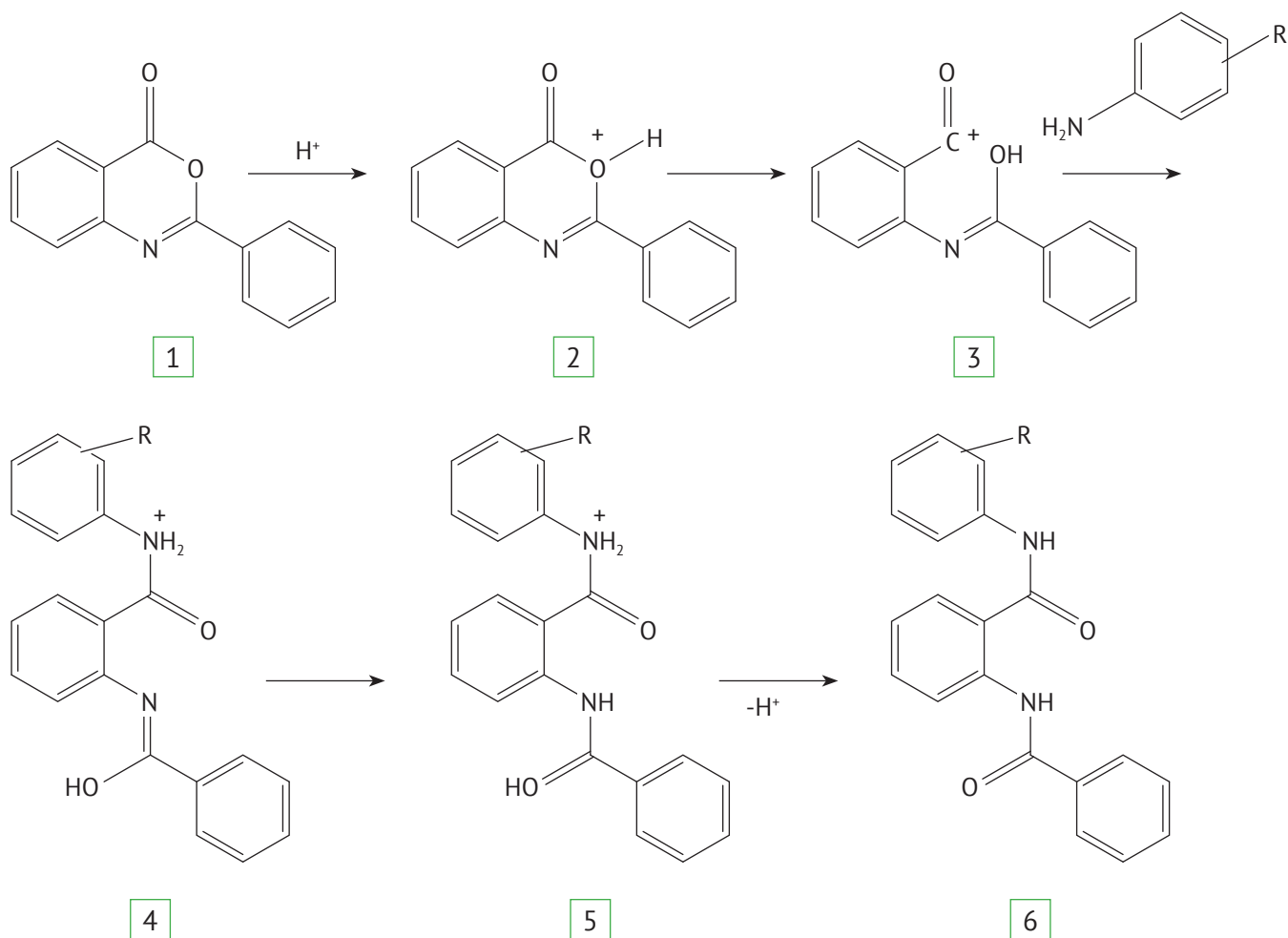


РИС. 1. Механизм образования амидов *o*-бензоиламинобензойной кислоты

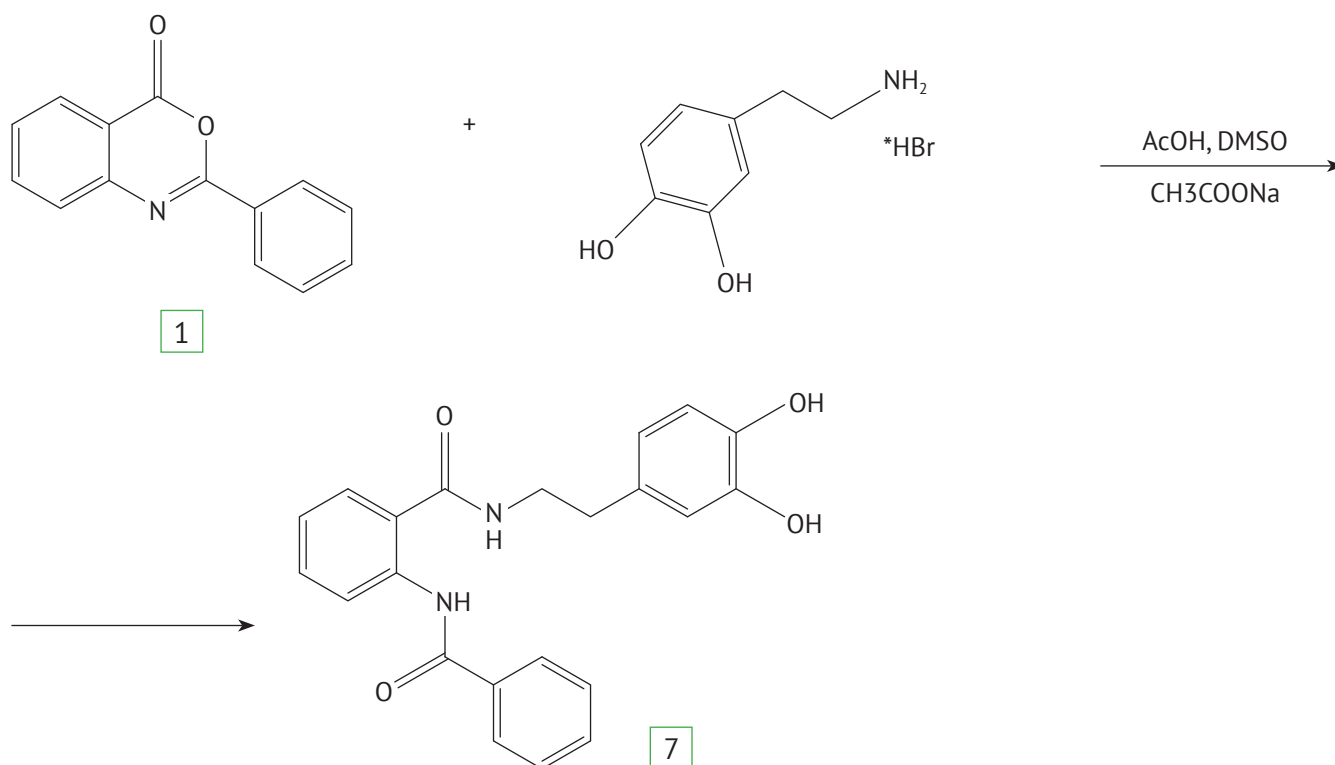


РИС. 2. Схема синтеза 2-бензоиламино-N-[2-(3,4-дигидроксифенил)этил]бензамида

лоты в качестве реакционной среды оправдан тем, что позволяет осуществлять процесс в условиях кислотного катализа. Использование более сильных кислот приводит к протонированию амина и дезактивированию его нуклеофильных свойств. На первой стадии происходит протонирование гетероатома кислорода 2-фенил-3,1-бензоксазинона-4 (1), что далее приводит к раскрытию цикла и образованию карбкатиона (2) (рис. 1). Предполагается, что на следующем этапе образуется ациклический карбкатион (3), который подвергается нуклеофильной атаке ароматическим амином с формированием протонированного неустойчивого аддукта (4), переходящего в более устойчивый амид (5). Завершающим этапом реакции предполагается депротонированная промежуточная структура (5) с образованием целевого продукта (6).

Получение 2-бензоиламино-N-[2-(3,4-дигидроксифенил)этил] бензамида протекает взаимодействием 2-фенил-3,1-бензоксазинона-4 (1) с 2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламина гидробромидом согласно химизму, представленному на рис. 2. В качестве полярного апротонного растворителя использовался диметилсульфоксид, который усиливает нуклеофильные свойства ароматического амина 2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламина гидробромид после его депротонирования и перевода в основание. Реакция протекает с образованием минорного количества циклического производного, что потребовало разработки аналитических методик (качественных и количественных) для мониторинга селективности и определения целевого соединения.

В табл. 1 обобщены данные по органолептическим характеристикам, температуре плавления

Таблица 1

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, РАСТВОРИМОСТЬ И ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕНИЯ

Определяемая характеристика	Результат испытания
Описание	Светло-желтый кристаллический порошок, без запаха
Растворимость	Малорастворим в этаноле, практически нерастворим в воде, эфире, хлороформе
Температура плавления	219–220°C

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ С ПОМОЩЬЮ ЦВЕТНЫХ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Наименование реактива	Реакция Бушарда	Реакция Зонненштейна	Раствор железа (III) хлорида	Реакция азосочетания
Вещество 7	Коричневый осадок	Желтый осадок	Зеленое окрашивание	Красное окрашивание

субстанции 7 и растворимости в различных растворителях.

Результаты идентификации, основанной на применении цветных химических реакций, приведены в **табл. 1**. Экспериментальные данные подтверждают наличие в анализируемой структуре фенольных групп и третичного атома азота (**табл. 2**).

В ходе тонкослойной хроматографии было обнаружено, что после облучения УФ-светом с длиной волны 254 нм на хроматограмме визуализировалось одно пятно темно-фиолетового цвета. Его коэффициент удерживания (R_f) составил $0,85 \pm 0,02$. Параллельно был получен УФ-спектр поглощения спиртового раствора субстанции 7, который характеризовался четырьмя основными пиками в областях 210, 230, 270 и 310 нм, что подтверждается данными, представленными на **рис. 3**.

Следующим шагом стала разработка методики количественного определения вещества с использованием спектрофотометрии. Первостепенной задачей было установление прямо пропорциональной зависимости между оптической плотностью раствора, измеренной при 270 нм, и его концентрацией. Для иллюстрации этой зависимости

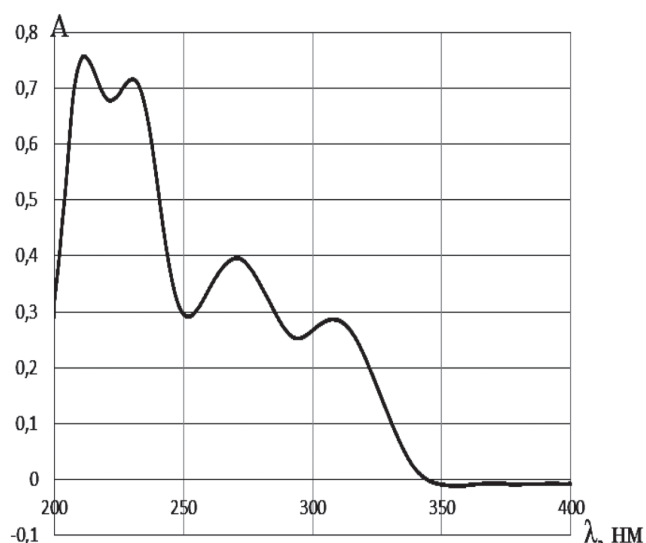


РИС. 3. УФ-спектр поглощения спиртового раствора субстанции 7

на **рис. 4** приведены УФ-спектры растворов, полученные при различных концентрациях.

По полученным данным строили градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации (**рис. 5**). Рассчитанное уравнение представлено в виде: $y = 328,52x - 0,0074$. По полученным данным рассчитывали коэффициент корреляции, который составил $R = \sqrt{0,9997} = 0,998$. Установлено, что методика линейна.

Данные о количественном содержании целевого компонента в субстанции 7, полученные в ходе анализа, отражены в **табл. 3**. Для расчета использовался градуировочный график.

Оценка повторяемости проводилась путем выполнения как минимум девяти определений концентраций, находящихся в пределах рабочего диапазона аналитической методики. Для этого были

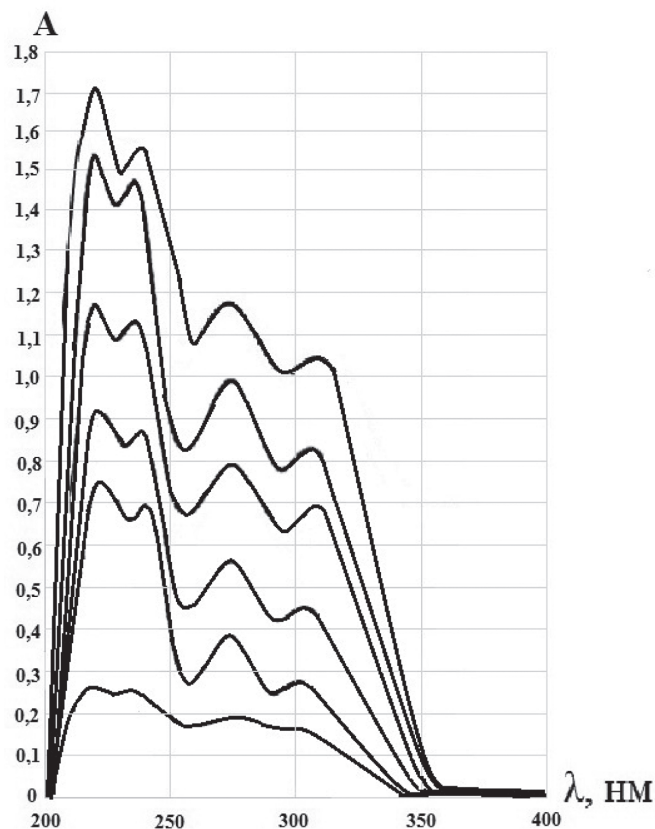


РИС. 4. УФ-спектры поглощения растворов вещества 7 при определении линейности

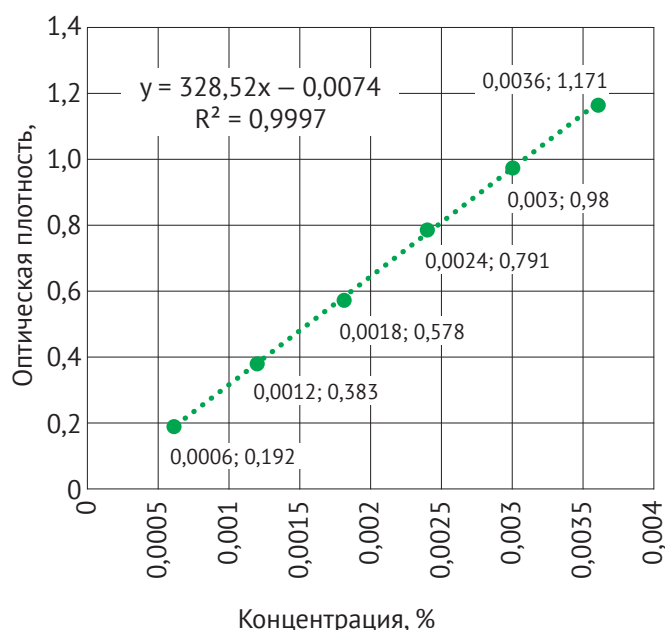


РИС. 5. Градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации

выбраны три концентрации, каждая из которых была измерена в трех повторностях. Результаты определения правильности изложены в **табл. 4**.

По результатам проведенных экспериментов значение открываемости (R) было зафиксировано на уровне 100,3. Этот показатель полностью соответствует установленным требованиям аналитических методик. Для оценки точности методики был рассчитан коэффициент Стьюдента. Его вычисленное значение составило 0,560, что значительно меньше табличного значения $t_{\text{табл}}$, равного 2,36 для 9 опытов. Поскольку вычисленное значение меньше табличного ($t_{\text{выч}} < t_{\text{табл}}$ (P, f)), это указывает на отсутствие систематических ошибок

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕЦИЗИОННОСТИ

№	Оптическая плотность	Содержание, %	Метрологические характеристики при $P = 95\%$
1	0,5054	99,88	$\bar{X} = 99,83$ $SD = 0,392$ $S_{\bar{x}} = 0,160$ $RSD = 0,39\%$ $\Delta\bar{x} = 0,41$ $\varepsilon = \pm 1,09\%$
2	0,4031	99,32	
3	0,4051	99,83	
4	0,4075	100,42	
5	0,4038	99,50	
6	0,4060	100,05	

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРАВИЛЬНОСТИ

C, %	A	X, %	R, %
I уровень			
0,0006%	0,215	93,88	99,05
0,0006%	0,210	91,05	96,93
0,0006%	0,217	95,01	101,15
II уровень			
0,0018%	0,551	94,63	100,75
0,0018%	0,553	95,01	101,15
0,0018%	0,541	92,75	98,74
III уровень			
0,0030%	0,882	94,22	101,31
0,0030%	0,892	95,35	101,51
0,0030%	0,898	96,02	102,23
		Хср. = 99,70	R = 100,30

при определении соединения и подтверждает высокую точность разработанной методики.

ВЫВОДЫ

Осуществлен целенаправленный синтез 2-бензоиламино-N-[2-(3,4-дигидроксифенил)этил]бензамида с модификацией условий проведения реакции согласно предложенному механизму. Проведена идентификация нового синтезированного вещества 2-бензоиламино-N-[2-(3,4-дигидроксифенил)этил]бензамида с помощью качественных реакций и методов ТСХ. На основе градуировочного графика было рассчитано количественное содержание соединения. После проведения валидационной оценки по фармакопейным показателям было установлено, что методика является валидной.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aleo M.D., Shah F., Allen S. et al. Moving beyond binary predictions of human drug-induced liver injury (DILI) toward contrasting relative risk potential // Chem.Res. Toxicol. 2020; 33: 223–238. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00262

2. Deore A.B., Dhumane J.R., Wagh R. et al. The Stages of Drug Discovery and Development Process // *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 2019; 7(6): 62–67. DOI: 10.22270/ajprd.v7i6.616
3. Channer B., Matt S.M., Nickoloff-Bybel E.A. et al. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol. Rev.* 2023; 75(1): 62–158. DOI: 10.1124/pharmrev.122.000618
4. Луговой И.С., Кодониди И.П., Сергеева Е.О. и др. Исследование противовоспалительной активности новых производных 1,3-диазинона-4 и их ациклических предшественников, полученных на основе дофамина // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017; 19(3): 140–143.
5. Melcangi R.C. Commentary: Neuroactive steroids and the dopaminergic system // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2025;176:106298. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2025.106298
6. Кодониди И.П., Золотых Д.С., Смирнова Л.П. и др. Синтез N-замещенных амидов о-бензоиламинобензойной кислоты // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2012, с. 36–38.
7. Кодониди И.П., Оганесян Э.Т., Золотых Д.С. и др. N-производные хиназолинона-4 и их ациклические предшественники: синтез и взаимосвязь структура – психотропная активность // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2012; 4: 27–33.
8. Кодониди И.П., Боровский Б.В., Коваль Н.О. и др. Оптимизированный синтез производного о-бензоиламинобензойной кислоты – 2-бензоиламино-N-[4-(4,6-диметилпиримидин-2-илсульфамойл)фенил]-бензамида, обладающего анксиолитической активностью // *Химико-фармацевтический журнал*. 2021; 55(9): 49–53. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-9-49-53.

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF A NEW DIHYDROXYPHENYL DERIVATIVE OF O-BENZOYL AMINO BENZOIC ACID WITH PRONOUNCED ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

I.P. Kodonidi, A.Yu. Ayrapetova, A.S. Chiryapkin, L.V. Ligai, V.M. Rukovitsyna

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

Currently, the search and creation of new highly effective and safe active pharmaceutical substances in order to obtain innovative vital medicines is an important task of pharmaceutical chemistry. For this purpose, it is advisable to obtain a derivative of o-benzoyl aminobenzoic acid with a residue of the neurotransmitter dopamine. To develop laboratory regulations, we considered the proposed reaction mechanism that allows us to modify the reaction conditions for obtaining the target product. The synthesis of 2-benzoyl amino-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethyl]benzamide was carried out by the interaction of 2-phenylbenzoxazinone-4 with dopamine hydrobromide in glacial acetic acid with the addition of a small amount of dimethyl sulfoxide as a reagent increasing the nucleophilicity of the amine component. The resulting compound should be considered as an acyclic precursor of the quinazolinone-4 derivative. It is possible that the resulting non-cyclic structure, which has a high conformational mobility, has an increased affinity for the biosubstrate. Accordingly, in order to control the selective passage of the reaction in the direction of the acyclic derivative, optimal conditions for the qualitative determination of the substance should be developed using color characteristic chemical reactions to functional groups, which was carried out in the course of this scientific work. Based on the equation of the calibration graph, the quantitative content of the compound was determined by the spectrophotometric analysis method. A validation assessment of the developed methodology has been carried out, which meets the requirements of the general pharmacopoeia article 1.1.0012 "Validation of analytical techniques".

Keywords: o-benzoyl aminobenzoic acid, 2-phenylbenzoxazinone-4, reaction mechanism, anti-inflammatory activity, qualitative analysis, quantitative analysis, spectrophotometry, validation

УДК 615.074; 543.42.062; 543.421/.424
<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.49.97.004>

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В СЫРЬЕ РОДОДЕНДРОНА ЖЕЛТОГО (*RHODODENDRON LUTEUM SWEET.*) И РОДОДЕНДРОНА КАВКАЗСКОГО (*RHODODENDRON CAUCASICUM PALL.*)

А.Н. Тишина, соискатель кафедры фармацевтической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

al.tishisnatishina@yandex.ru

А.Г. Курегян, доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

С.В. Печинский, канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

В связи с тем, что рододендрон желтый и рододендрон кавказский могут являться перспективными сырьевыми источниками флавоноидов, была поставлена цель исследования – разработать унифицированную методику количественного определения суммы флавоноидов в сырье рододендрона желтого и рододендрона кавказского. Объектами исследования являются листья, цветки, плоды и побеги рододендрона желтого и рододендрона кавказского. В результате исследования разработана методика количественного определения флавоноидов в сырье рододендронов. Показано, что для рододендрона желтого источником флавоноидов могут служить листья (около 2%) и плоды (около 1,3%), для рододендрона кавказского – листья (до 4%) и цветки (до 4,5%). Для обоих изучаемых видов побеги признаны неперспективным сырьем (менее 1%). Разработанную методику можно рассматривать как исходную для включения в фармакопейные статьи на изучаемое сырье.

Ключевые слова: *Rhododendron luteum*, *Rhododendron caucasicum*, флавоноиды, спектрофотометрия, количественное содержание

Флавоноиды являются одной из самых обширных групп растительных вторичных метаболитов, обладающих высоким биологическим потенциалом, прежде всего противовоспалительным и антиоксидантным действиями [1–3]. Это непосредственно связано с их биологической функцией, в частности, с обеспечением устойчивости растений к биотическому и абиотическому стрессу [3,4].

В связи с этим изучение каждого конкретного вида растений, как правило, всегда предполагает изучение его флавоноидного состава.

Рододендрон желтый (*Rhododendron luteum Sweet.*) и рододендрон кавказский (*Rhododendron caucasicum Pall.*) являются представителями флоры Российской Федерации [5,6] и культивируются на территории нашей страны в качестве декоративных растений [7–9]. При этом изучение флавоноидного состава позволит рассматривать их и как перспективные источники биологически активных соединений. Вместе с этим фармацевтическое исследование рододендрона желтого и рододендрона кавказского как источников флавоноидов невозможно без оценки уровня накопления этих соединений в сырье, в качестве которого можно рассматривать листья, цветки, плоды и побеги.

Необходимо отметить, что в настоящее время в открытых источниках сведения о методике определения суммы флавоноидов в сырье рододендрона желтого и рододендрона кавказского отсутствуют, а информация по количественному содержанию флавоноидов крайне скудная. Так, согласно литературным данным, суммарное содержание флавоноидов в листьях рододендрона желтого достигает 1,5%, а в цветках – 0,16% [10–12]. В рододендроне кавказском сумма флавоноидов в пересчете на гиперозид, по данным Э.Т. Оганесяна, составляет около 8% [11]. Жаворонковой М.Е. с соавторами установлено, что в цветках рододендрона кавказского содержится до 4% флавоноидов [10].

В связи с тем, что рододендрон желтый и рододендрон кавказский могут являться перспективными сырьевыми источниками флавоноидов [13–16], была поставлена **цель** исследования — разработать унифицированную методику количественного определения суммы флавоноидов в сырье рододендрона желтого и рододендрона кавказского.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись листья, цветки, плоды, побеги рододендрона желтого (*Rhododendron luteum* Sweet.) и рододендрона кавказского (*Rhododendron caucasicum* Pall.). Листья обоих растений заготовлены до начала цветения, цветки — в период цветения, побеги — в фазу созревания плодов, плоды — в период полного созревания в 2022, 2023 и 2024 годах. Сырье высушено воздушно-теневым способом.

Спектры регистрировали на спектрофотометре «УФ-Виз» (№23-1814-01-0041) с интервалом длин волн от 200 до 450 нм в кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм.

Методика количественного определения флавоноидов. Около 5,0 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в термостойкую круглодонную колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл спирта этилового 70%, взвешивают колбу с сырьем и экстрагентом с точностью до $\pm 0,01$ г. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и экстрагируют при нагревании на водяной бане в течение 60 минут. Далее колбу охлаждают до комнатной температуры, содержимое фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл через бумажный фильтр и доводят объем раствора до метки спиртом этиловым 70% (испытываемый раствор А).

1 мл испытываемого раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 2 мл 2% раствора алюминия хлорида в спирте этиловом 96%, 0,05 мл 30% раствора уксусной кислоты, доводят объем раствора в колбе до метки спиртом этиловым 96% (испытываемый раствор Б).

Спустя 40 минут регистрируют оптическую плотность испытываемого раствора Б при длине волн 411 ± 2 нм.

В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 1 мл испытываемого раствора А, 0,05 мл 30% раствора уксусной кислоты, доведенный до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл спиртом этиловым 96%.

Приготовление стандартного образца рутина. Точную навеску стандартного образца (СО) рутина (CAS 153-18-4, ООО «Фитопанацея» или аналогичный) массой 0,025 г помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл спирта этилового 70% при нагревании на водяной бане. После охлаждения до комнатной температуры содержимое колбы доводят спиртом этиловым 70% до метки (раствор А СО рутина).

1,0 мл раствора А СО рутина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл 2% раствора алюминия хлорида в спирте этиловом 96% и 0,05 мл раствора 30% уксусной кислоты, доводят до метки спиртом этиловым 96% и перемешивают (раствор Б СО рутина).

В качестве раствора сравнения для раствора СО рутина используют раствор, содержащий 1 мл раствора А СО рутина, 0,05 мл 30% раствора уксусной кислоты, доведенный до метки спиртом этиловым 96% в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Расчет количественного содержания суммы флавоноидов (%) проводят по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 1 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot a_x \cdot 1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot (100 - w)} = \frac{A_x \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot a_x \cdot (100 - w)},$$

где A_x — оптическая плотность раствора Б испытываемого образца; A_0 — оптическая плотность раствора Б СО рутина; a_x — навеска сырья, г; a_0 — навеска СО рутина, г; P — содержание рутина в СО, 99,9%; w — влажность сырья, %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с отсутствием общей фармакопейной статьи по оценке содержания флавоноидов в лекарственном растительном сырье (ЛРС), которую можно было бы адаптировать к изучаемым нами видам сырья рододендронов, был проведен анализ действующих фармакопейных статей (ФС) на ЛРС, включенных в ГФ РФ [17].

Выявлено, что 18 ФС на ЛРС регламентирует определение содержания суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии по реакции комплексообразования с алюминия хлоридом (**табл. 1**). При этом 13 ФС предписывают проводить определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин, 2 ФС — на лютеолин, по 1 ФС — на лютеолин-7-гликозид, гиперозид

и изосалипурпозид. Ранее нами проведены предварительные исследования по изучению качественного состава флавоноидов рододендрона желтого и рододендрона кавказского и установлено, что во всех видах сырья присутствует рутин [18,19]. В связи с этим мы посчитали допустимым в качестве СО флавоноида, на который будет проводиться пересчет, использовать рутин.

Для выбора оптимальных условий экстракции флавоноидов из сырья рододендронов проведен анализ параметров методик количественного определения суммы флавоноидов в действующих ФС на ЛРС [17]. Установлено, что в 13 из 18 ФС в качестве экстрагента рекомендован спирт этиловый 70%. Соотношение сырья и экстрагента, которое используется для получения испытуемого раствора при суммарном определении флавоноидов в ЛРС, колеблется от 1:20 до 1:105, а время получения экстракта — от 30 до 120 мин. (табл. 1). Нами экспериментально установлено, что оптимальное соотношение для получения экстрактов из сырья рододендронов составляет 1:20, экстрагентом является спирт этиловый 70%, а время экстракции составляет 60 мин. [18,19], поэтому эти параметры были выбраны нами как исходные для разработки методики.

На процесс образования комплекса флавоноидов с раствором алюминия хлорида оказывают влияние соотношение испытуемого раствора и раствора алюминия хлорида, его концентрация; концентрация и объем уксусной кислоты; время экспозиции раствора, необходимое для стабилизации положения максимума поглощения комплекса. Из 18 ФС в 11 ФС рекомендуется использовать 1 мл испытуемого раствора, объем, равный 2,0 мл, — в 4 ФС, в 3 ФС встречаются объемы 3 и 5 мл (табл. 1). В матрицу дальнейшего эксперимента нами были внесены три варианта объема испытуемого раствора — 1 мл, 2 мл и 3 мл (табл. 2). Параметром, влияющим на интенсивность оптической плотности и положение максимума поглощения комплекса рутина с алюминия хлоридом, является концентрация последнего. Анализ ФС показал, что для получения комплекса алюминия хлорида с флавоноидами используются его 1%, 2%, 3%, 5% и 10% растворы. В подавляющем числе методик — в 13 ФС — используется 2% раствор алюминия хлорида. Что касается объема раствора алюминия хлорида, то в 5 ФС рекомендуется использовать 1 мл раствора алюминия хлорида, а в 6 ФС — 2 мл. Причем в 12 ФС эти объемы связаны с концентрацией алюминия хлорида 2% (табл. 1), поэтому в матрицу эксперимента включили 2%

раствор алюминия хлорида и его объемы — 1 мл и 2 мл (табл. 2).

Другим варьируемым параметром в методиках действующих ФС является концентрация и объем уксусной кислоты, которая необходима для образования комплекса флавоноида и алюминия хлорида. В 11 ФС ее концентрация составляет 30%, а объем колеблется от 0,05 мл до 0,1 мл. Эти параметры были взяты как исходные для экспериментального определения оптимальных условий разрабатываемой методики (табл. 2).

Важным фактором, влияющим на положение максимума, является время экспозиции раствора перед регистрацией спектра или измерением оптической плотности в максимуме поглощения. В анализируемых ФС это время составляет 30 мин. (10 ФС) и 40 мин. (8 ФС). В связи с этим в эксперименте планировалось измерять оптические плотности и регистрировать максимумы поглощения через 25, 30, 40, 45 мин. экспозиции, охватывая временной интервал согласно действующим ФС (табл. 2).

Следует отметить, что в проанализированных ФС интервал положений максимумов светопоглощения комплекса флавоноидов с алюминия хлоридом составляет от 398 нм до 415 нм (табл. 1). Этот параметр методики предполагалось установить экспериментально, параллельно с определением оптимального времени экспозиции комплекса.

В качестве модельного объекта для разработки методики количественного определения флавоноидов были выбраны листья рододендрона желтого. Учитывая результаты проведенного теоретического анализа действующих ФС, была составлена матрица для экспериментального скрининга параметров методики количественного определения флавоноидов и проведены испытания в условиях, представленных в табл. 2.

Результаты скринингового анализа показали, что положение максимума поглощения в условиях опытов № 1–8 находилось при 411 ± 2 нм, в испытаниях № 9–12 положение максимума было нестабильным (табл. 2).

Оптическая плотность в опытах № 1–4 имела приемлемое значение и находилась в интервале от 0,737 до 0,761, при этом наблюдалось подчинение основному закону светопоглощения, а максимальное содержание флавоноидов было определено при использовании 2 мл 2% раствора алюминия хлорида и 0,05 мл 30% раствора уксусной кислоты (опыт № 1). Оптическая плотность в опытах № 5–8 превысила 1,0, в опытах № 9–12

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ФАРМАКОПЕЙНЫХ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ
В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ ПО РЕАКЦИИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ С АЛЮМИНИЯ ХЛОРИДОМ [17]

№	ЛРС, номер ФС	СО флавоноида	Навеска сырья, г	Концентрация спирта этилового, объем	Время экстракции, мин.	Объем испытываемого раствора, мл	Концентрация алюминия хлорида, %	Объем раствора алюминия хлорида, мл	Концентрация и объем уксусной кислоты	Время экспозиции, мин.	Максимум поглощения, нм
1	ФС.2.5.0005.15 Березы листья	гиперозид	1,0	50%, 100 мл	120	1,0	2	1,0	30%, 0,05 мл	30	410
2	ФС.2.5.0006.15 Березы почки	лютеолин	1,0	70%, 40 мл	60	1,0	2	1,0	30%, 0,05 мл	30	400
3	ФС.2.5.0007 Бессмертника песчаного цветки	изосали- пурпозид	1,0	70%, 50 мл	60	1,0	2	2,0	30%, 0,05 мл	30	418
4	ФС.2.5.0008.15 Бузины черной цветки	рутин	1,0	70%, 105 мл	60	5,0	10	1,5	30%, 0,5 мл	30	408
5	ФС.2.5.0010.15 Гинкго двулопастного листья	рутин	1,0	70%, 30 мл	60	1,0	2	2,0	30%, 0,05 мл	40	406
6	ФС.2.5.0067.18 Горца перечного трава	рутин	1,0	90%, 90 мл	90	2,0	1	1,0	30%, 0,5 мл	30	408
7	ФС.2.5.0068.18 Горца почечуйного трава	рутин	1,0	70%, 50 мл	60	1,0	2	1,0	30%, 0,5 мл	40	408
8	ФС.2.5.0012 Душицы обыкновенной трава	лютеолин	0,8	60%, 50 мл	90	1,0	2	3,0	99%, 0,1 мл	40	400
9	ФС.2.5.0015.15 Зверобоя трава	рутин	1,0	50%, 90 мл	90	1,0	2	2,0	—	40	415

№	ЛРС, номер ФС	СО флавоноида	Навеска сырья, г	Концентрация спирта этилового, объем	Время экстракции, мин.	Объем испытываемого раствора, мл	Концентрация алюминия хлорида, %	Объем раствора алюминия хлорида, мл	Концентрация и объем уксусной кислоты	Время экспозиции, мин.	Максимум поглощения, нм
10	ФС.2.5.0016.15 Земляники лесной листья	рутин	1,0	70%, 100 мл	90	2,0	5	5,0	3%, 1 мл	30	410
11	ФС.2.5.0030.15 Календулы лекарственной цветки	рутин	1,0	70%, 50 мл	120	1,0	2	5,0	99%, 0,1 мл	40	408
12	ФС.2.5.0090.18 Пастушьей сумки обыкновенной трава	рутин	0,5	70%, 50 мл	45	1,0	2	1,0	–	40	405
13	ФС.2.5.0033.15 Полыни горькой трава	рутин	1,0	70%, 60 мл	30	5,0	2	4,0	30%, 0,05 мл	30	410
14	ФС.2.5.0037.15 Ромашки аптечной цветки	рутин	1,0	70%, 100 мл	45	3,0	5	5,0	30%, 0,1 мл	30	415
15	ФС.2.5.0097.18 Тимьяна обыкновенного трава	лютеолин- 7-гликозид	1,0	70%, 30 мл	60	2,0	2	2,0	30%, 0,05 мл	30	398
16	ФС.2.5.0044.15 Фиалки трава	рутин	1,0	70%, 100 мл	45	2,0	5	5	3%, 1 мл	30	410
17	ФС.2.5.0046.15 Хмеля обыкновенного соплодия	рутин	1,0	70%, 25 мл	30	1,0	2	2,0	98%, 0,1 мл	40	410
18	ФС.2.5.0054.15 Эрвы шерстистой трава	рутин	1,0	96%, 50 мл	120	1,0	2	2	30%, 0,1 мл	40	410

Таблица 2

**УСЛОВИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГОВОГО АНАЛИЗА МЕТОДИКИ
КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ПО РЕАКЦИИ
КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ С РАСТВОРОМ АЛЮМИНИЯ ХЛОРИДА***

№ опыта	Объем испытуемого раствора Б/В, взятый на анализ, мл			Объем 2% раствора алюминия хлорида, мл		Объем 30% раствора уксусной кислоты, мл		Время экспозиции комплекса, мин., положение максимума, нм				Оптическая плотность
	1	2	3	1	2	0,05	0,1	25	30	40	45	
1	+				+	+		409	410	411	411	0,761
2	+			+		+		408	410	411	411	0,748
3	+				+		+	409	411	411	412	0,737
4	+			+			+	409	410	411	411	0,744
5		+			+	+		410	411	412	412	оптическая плотность превышала 1,0, методика не линейна
6		+		+		+		411	411	412	413	
7		+			+		+	411	412	413	413	
8		+		+			+	410	411	411	412	
9			+		+	+		положение максимума было нестабильным				оптическая плотность нестабильна и превышала 1,5, методика не линейна
10			+	+		+						
11			+		+		+					
12			+	+			+					

* В эксперименте использовали растворы сравнения с соответствующими количествами испытуемого раствора и уксусной кислоты без добавления раствора алюминия хлорида

оптическая плотность превышала 1,5. В условиях опытов № 5–12 отсутствовало подчинение закону Бугера – Ламберта – Бера, т. е. методики были не линейны. Для получения удовлетворительного профиля спектра поглощения в условиях опытов № 5–12 испытуемый раствор Б разбавляли в 2 (испытания № 5–8) и 2,5 раза (испытания № 9–12), получая испытуемый раствор В, который далее использовали для получения комплекса с алюминия хлоридом.

Для образцов 1–8 максимальное количественное содержание флавоноидов фиксировалось при добавлении 0,05 мл 30% раствора уксусной кислоты и 2 мл 2% раствора алюминия хлорида. Добавление 0,05 мл кислоты и 1 мл алюминия хлорида приводило к незначительному снижению количественного содержания, вероятно, 1 мл раствора алюминия хлорида недостаточно для образования устойчивого комплекса. Добавление 0,1 мл 30% уксусной кислоты

приводило к снижению количественного содержания, по-видимому, создавалась более кислая среда, разрушающая комплекс алюминия хлорида и рутина (табл. 2).

Таким образом, в условия методики были включены следующие постоянные параметры: 2 мл 2% раствора алюминия хлорида, 0,05 мл 30% раствора уксусной кислоты и положение максимума поглощения 411 ± 2 нм. Чтобы установить, какую навеску испытуемого раствора следует использовать для получения комплекса с раствором алюминия хлорида, провели определение содержания флавоноидов в условиях испытания опытов № 1, 5, 9 на трех сериях сырья в шести повторностях (табл. 3).

В условиях опыта № 1 было определено максимальное содержание флавоноидов – около 2% с относительной погрешностью определения, не превышающей 1,5%. Эксперимент для условий опыта № 5 показал содержание суммы

Таблица 3

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ
В УСЛОВИЯХ ИСПЫТАНИЯ ОПЫТОВ № 1, 5, 9**

Количественное содержание флавоноидов, %						
№	Образец № 1	Метрологические характеристики	Образец № 5	Метрологические характеристики	Образец № 9	Метрологические характеристики
Серия 2022 года (влажность – 9,76%)						
1	1,990	\bar{X} = 2,01 SD = 0,0191 RSD = 0,99%	1,948	\bar{X} = 1,91 SD = 0,0282 RSD =1,55%	1,697	\bar{X} = 1,57 SD = 0,0753 RSD = 5,06%
2	1,995		1,920		1,539	
3	1,998		1,878		1,611	
4	2,022		1,901		1,532	
5	2,027		1,881		1,512	
6	2,035		1,932		1,500	
Серия 2023 года (влажность – 9,78%)						
1	2,055	\bar{X} = 2,02 SD = 0,0282 RSD = 1,46%	1,948	\bar{X} = 1,89 SD =0,0406 RSD = 2,25%	1,597	\bar{X} = 1,47 SD = 0,07 511 RSD = 5,38%
2	2,051		1,922		1,439	
3	2,040		1,875		1,511	
4	1,998		1,904		1,432	
5	1,997		1,879		1,412	
6	1,999		1,832		1,401	
Серия 2024 года (влажность – 9,82%)						
1	2,052	\bar{X} = 2,03 SD = 0,0205 RSD =1,06%	1,927	\bar{X} = 1,90 SD = 0,0367 RSD =2,03%	1,573	\bar{X} = 1,59 SD = 0,1031 RSD = 6,49%
2	2,056		1,911		1, 587	
3	2,048		1,895		1,425	
4	2,021		1,901		1,613	
5	2,013		1,931		1,732	
6	2,012		1,830		1,602	

флавоноидов на уровне 1,9%, с погрешностью определения, не превышающей 2,2%. Однако для условий опыта № 5 требовалось дополнительное разведение испытуемого раствора, при этом относительное стандартное отклонение не превысило 2,5%. Использование объема экстракта 3 мл (условия опыта № 9), взятого на анализ, приводило к заниженному содержанию флавоноидов по сравнению с навесками в 1 или 2 мл. Возможно, это связано с тем, что 1–2 мл раствора алюминия хлорида недостаточно для образования стабильного комплекса при таком объеме экстракта. Для условий опыта № 9 также требовалось

дополнительное разведение испытуемого раствора. Кроме того, статистическая обработка результатов в условиях опыта № 9 показала низкую воспроизводимость методики, т. к. погрешность определения превышала 5%.

Учитывая результаты проведенного эксперимента и его статистическую обработку, были выбраны следующие параметры методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин: навеска сырья – 5,0, экстрагент – 100 мл спирта этилового 70%, время экстракции – 60 мин., объем испытуемого раствора А – 1 мл, объем 2% раствора алюминия

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ
В СЫРЬЕ РОДОДЕНДРОНА ЖЕЛТОГО И РОДОДЕНДРОНА КАВКАЗСКОГО**

№	Содержание флавоноидов, %	Метрологические характеристики	Содержание флавоноидов, %	Метрологические характеристики
1	2	3	4	5
Рододендрон желтый				
	листья (влажность – 9,76%)		цветки (влажность – 3,91%)	
1	1,990	\bar{X} = 2,01 SD = 0,019 073 RSD = 0,99%	0,364	\bar{X} = 0,363 SD = 0,003 615 RSD = 1,04%
2	1,995		0,362	
3	1,998		0,361	
4	2,022		0,365	
5	2,027		0,360	
6	2,035		0,370	
	плоды (влажность – 16,40%)		побеги (влажность – 14,55%)	
1	1,291	\bar{X} = 1,29 SD = 0,013 253 RSD = 1,08%	0,230	\bar{X} = 0,23 SD = 0,003 724 RSD = 1,69%
2	1,294		0,231	
3	1,275		0,238	
4	1,297		0,234	
5	1,312		0,229	
6	1,279		0,228	
Рододендрон кавказский				
	листья (влажность – 10,48%)		цветки (влажность – 4,87%)	
1	4,382	\bar{x} = 4,35 SD = 0,04 159 RSD = 1,00%	4,662	\bar{x} = 4,68 SD = 0,0417 RSD = 0,93%
2	4,386		4,699	
3	4,372		4,636	
4	4,378		4,689	
5	4,311		4,629	
6	4,229		4,739	
	плоды (влажность – 13,90%)		побеги (влажность – 13,20%)	
1	1,273	\bar{X} = 1,28 SD = 0,0132 RSD = 1,09%	0,918	\bar{X} = 0,92% SD = 0,00 925 RSD = 1,06%
2	1,279		0,907	
3	1,289		0,911	
4	1,269		0,906	
5	1,295		0,923	
6	1,259		0,929	

хлорида – 2 мл, объем 30% уксусной кислоты – 0,05 мл, время экспозиции раствора – 40 мин., максимум поглощения – 411±2 нм.

Далее по разработанной методике было проведено количественное определение суммы флавоноидов в 4 видах сырья рододендрона желтого и рододендрона кавказского (табл. 4).

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в сырье рододендрона желтого и рододендрона кавказского.

2. Показано, что для рододендрона желтого источником флавоноидов могут служить листья (около 2%) и плоды (около 1,3%), для рододендрона кавказского – листья (до 4%) и цветки (до 4,5%).

3. Для обоих изучаемых видов побеги признали неперспективным сырьем (менее 1%).

4. Разработанную методику можно рассматривать как исходную для включения в фармакопейные статьи на изучаемое сырье.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Alizadeh S.R. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review / S.R. Alizadeh, M.A. Ebrahimzadeh // *European journal of medicinal chemistry*. – 2022. – Vol. 229. – P. 114068. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.114068.
2. Juca M.M. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. *Natural product research* / M.M. Juca, F.M. S. CysneFilho, J. C. de Almeida et al. // *Natural product research*. – 2020. – Vol. 34. – №5. – P. 692–705. DOI: 10.1080/14786419.2018.1493588.
3. Chen S. A review of classification, biosynthesis, biological activities and potential applications of flavonoids / S. Chen, X. Wang, Y. Cheng et al. // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – №13. – P. 4982–5009. DOI: 10.3390/molecules28134982.
4. Singh P. The role of quercetin in plants / P. Singh, Y. Arif, A. Bajguz, S. Hayat // *Plant Physiology and Biochemistry*. – 2021. – Vol. 166. – P. 10–19. DOI: 10.1016/j.plaphy.2021.05.023.
5. Буданцев А.Л. Растительные ресурсы России: дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Семейства Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae. 2009. – СПб., Т. 2. – 513 с.
6. Ладыженская О.В. Влияние различных препаратов на всхожесть семян рододендрона кавказского (*Rhododendron caucasicum* Pall.) и рододендрона желтого (*Rhododendron luteum* Sweet.) / О.В. Ладыженская, В.А. Крючкова, В.Г. Донских // *АгроЭкоИнфо*. – 2022. – №3. – С. 51–59.
7. Михович Ж.Э. Оценка регенерационной способности *Rhododendron luteum* Sweet. в культуре *in vitro* / Ж.Э. Михович, О.В. Скроцкая, А.Н. Смирнова // *Самарский научный вестник*. – 2024. – Т. 13. – №2. – С. 60–66.
8. Батчаева А.А. Первичные результаты интродукции рододендрона кавказского в климатических условиях Северного Кавказа / А.А. Батчаева, С.Г. Яковлева // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции* / Сборник научных трудов. – 2023. Т. 78. – С. 278–280.
9. Ажам Б. История представителей рода *Rhododendron* L. и перспективы их использования / Б. Ажам // *АгроЭкоИнфо*. – 2024. – №4. – С. 64–74.
10. Жаворонкова М.Е. Сравнительное фармакогностическое изучение европейских и азиатских видов рода *Rhododendron* L. флоры России / Дисс.... канд. фарм. наук – Пермская государственная фармацевтическая академия. – Пермь, 2012.
11. Оганесян Э.Т. О количественном содержании флавоноидов некоторых видов рода Рододендрон / Э.Т. Оганесян // *Вопросы курортологии*. – 1967. – С. 340.
12. Оганесян Э.Т. Исследование тритерпеноидов и флавоноидов *Rhododendron caucasicum* Pull. / Э.Т. Оганесян // *Растительные ресурсы*. – 1968. – Т. 4. – №2. – С. 240–243.
13. Yeşil T. Major components of *Rhododendron luteum* leaves / T. Yeşil, Y. Akgül // *Natural Product Research*. – 2023 – Vol. 37. – №15. – P. 2608–2612. DOI: 10.1080/14786419.2022.2055015.
14. Lyko L. LC-ESI-MS/MS characterization of concentrated polyphenolic fractions from *Rhododendron luteum* and their anti-inflammatory and antioxidant activities / L. Lyko, M. Olech, R. Nowak // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – №3. – P. 827–843. DOI: 10.3390/molecules27030827.
15. Gvachliania V. On the issue of industrial use of *Rhododendron caucasicum* Pall. and *Rhododendron pontificum* L. / V. Gvachliania // *Annals of agrarian science*. – 2021. – Vol. 19. – P. 63–67.
16. Гагиева Л.Ч. Перспективы использования рододендрона в качестве лекарственного растительного сырья / Л.Ч. Гагиева, В.Б. Цугкиева,

- С.А. Гревцова и др. // Известия Горского государственного аграрного университета. – 2024. – Т. 61. – №2. – С. 109–114.
17. Государственная фармакопея Российской Федерации. <https://pharmascopeia.regmed.ru/pharmascopeia/> (дата обращения: 25.08.2025).
18. Тишина А.Н. Плоды рододендрона кавказского: определение диагностических признаков и состава полифенольных соединений / А.Н. Тишина, А.Г. Курегян, М.П. Глушко, С.В. Печинский, И.А. Антонян // Журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2024. – №8. С. 73–78.
19. Тишина А.Н. Изучение химического состава листьев и цветков рододендрона желтого (*Rhododendron luteum* Sweet.) и рододендрона кавказского (*Rhododendron caucasicum* Pall.) / А.Н. Тишина // Достижения и перспективы создания новых лекарственных средств растительного происхождения: сб. матер. межд. научно-практ. конференции. – Москва, 2024. – С. 186–190.

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE AMOUNT OF FLAVONOIDS IN THE RAW MATERIALS OF YELLOW RHODODENDRON (*RHODODENDRON LUTEUM* SWEET.) AND CAUCASIAN RHODODENDRON (*RHODODENDRON CAUCASICUM* PALL.)

A.N. Tishina, A.G. Kuregyan, S.V. Pechinsky

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education VolgGMU of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia

Given that yellow rhododendron and Caucasian rhododendron may be promising sources of flavonoids. The aim of this study was to develop a standardized method for the quantitative determination of flavonoid levels in yellow rhododendron and Caucasian rhododendron raw materials. The objects of the study were the leaves, flowers, fruits, and shoots of yellow rhododendron and Caucasian rhododendron. As a result of the study, a method for the quantitative determination of flavonoids in rhododendron raw materials was developed. It was shown that for yellow rhododendron, the source of flavonoids can be leaves (approximately 2%) and fruits (approximately 1.3%), while for Caucasian rhododendron, the source is leaves (up to 4%) and flowers (up to 4.5%). For both studied species, shoots are recognized as unpromising raw materials (less than 1%). The developed method can be considered as a starting point for inclusion in pharmacopoeial monographs for the studied raw materials.

Keywords: *Rhododendron luteum*, *Rhododendron caucasicum*, flavonoids, spectrophotometry, quantitative content

УДК 615.4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.15.84.005>

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕКТОРЫ РАЗРАБОТКИ СУППОЗИТОРИЕВ НА ОСНОВЕ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

А.Е. Позднякова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

Techno.nastya2015@yandex.ru

Д.И. Поздняков, канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

Techno.nastya2015@yandex.ru

Функциональная диспепсия – распространенное состояние, встречающееся в клинической практике. Существующие методы лечения не демонстрируют достаточной эффективности и не способствуют улучшению качества жизни пациентов. В работе акцент сделан на прокинетику тримебутина малеата. Целью данной работы стало создание технологической схемы для лекарственной формы с тримебутином малеатом и оценка его фармакологического действия. Для предложенного состава разработана технологическая схема производства. Исследования показали, что суппозитории тримебутина малеата, созданные в эквивалентной дозировке к пероральной форме, обладают более выраженным противовоспалительным действием. Также было отмечено, что ректальное введение тримебутина малеата в виде суппозиториев способствует более эффективному восстановлению моторики желудочно-кишечного тракта по сравнению с приемом таблеток.

Ключевые слова: тримебутина малеат, суппозитории ректальные, синдром раздраженного кишечника

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функциональная диспепсия представляет собой распространенное состояние в клинической практике. Это расстройство связано со множеством патофизиологических механизмов и проявляется разными симптомами – от нарушений перистальтики и вздутий до сильных болевых ощущений. Нередко этому расстройству

сопутствуют другие заболевания желудочно-кишечного тракта. Современные фармакологические средства для лечения функциональных нарушений кишечника имеют довольно ограниченный спектр. В основном применяются прокинетики, нейромодуляторы, антагонисты дофаминовых рецепторов второго типа и агонисты серотониновых рецепторов четвертого типа. Однако прием некоторых прокинетиков (домперидон, мосаприд) связан с развитием нежелательных побочных явлений, влияющих на кишечную функцию. Нефармакологические методы включают физиотерапевтические и психотерапевтические процедуры. К сожалению, существующие терапевтические подходы не обеспечивают достаточной эффективности и не улучшают качество жизни пациентов.

Особый интерес представляет прокинетик тримебутина малеат, который обладает антимускариновым действием и является агонистом опиоидных рецепторов μ , κ и δ , что делает его подходящим для лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В литературных данных отмечено, что тримебутин снижает аномальную активность кишечника. Jannis Kountouras и его коллеги подчеркивают, что тримебутина малеат может иметь противомикробные свойства по отношению к бактериям желудочно-кишечного тракта, которые вызывают функциональные расстройства после инфекций [1]. Исследование и разработка новых лекарственных форм с тримебутином представляют собой многообещающее направление. В настоящее время на фармацевтическом рынке отсутствуют суппозитории, содержащие эту активную фармацевтическую субстанцию. Суппозитории обладают явными преимуществами:

они дозированы, оказывают как местное, так и системное действие, позволяют избежать воздействия пищеварительных ферментов, а также удобны для использования в гериатрии и педиатрии. Преимущества стали основанием для создания суппозитория с тримебутина малеатом для лечения синдрома раздраженного кишечника.

Целью настоящей работы были разработка технологической схемы лекарственной формы с тримебутина малеатом и оценка фармакологического эффекта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения модельных образцов суппозитория использовались: тримебутина малеат (ФС.2.1.0494, «Алиум», Россия); вспомогательные вещества — полиэтиленоксид (ПЭО) 6000, ПЭО 4000, ПЭО 1500, ПЭО 400 (ТУ 20.16.40-008-71150986-2019), метилпарбен (Китай); лабораторная посуда, весы аналитические и плита электрическая для плавления основ.

Фармакологические исследования выполняли на 24 половозрелых крысах-самцах Wistar массой тела 200–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия). Во время эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала Волгоградского государственного медицинского университета в полипропиленовых клетках по 6 особей в каждой. Концепция работы соответствовала положениям Директивы ЕС 2010/63 и принципам ARRIVE 2.0 [2]. Синдром раздраженного кишечника (СРК) воспроизводили у животных путем ректального введения 4% раствора уксусной кислоты в сочетании с хроническим стрессом: 2-минутная иммобилизация, наклон клетки, питьевая депривация на 60 минут, кратковременное воздействие шума 100 Дб, кратковременное воздействие мигающего света, кратковременный зажим хвоста, кратковременное воздействие сильного света 6000 lm. Процедуру стрессирования повторяли дважды в сутки (утром/вечером) на протяжении 14 дней, при этом тип психологического стрессора чередовался, один и тот же стрессор использовался повторно через 7 дней [3].

В ходе исследования были сформированы 4 группы животных по 6 особей в каждой. Экспериментальные группы: ПК — положительный контроль (группа животных без модели патологии); НК — негативный контроль (группа животных

с СРК, но не получавшая лечения); ТТ — группа животных с СРК, получавшая лечение тримебутина малеатом в таблетированной форме («Тримедат», АО «Валента Фарм», Россия); ТС — группа животных с СРК, получавшая лечение тримебутина малеатом в виде суппозитория [4]. Тримебутина малеат в таблетированной форме вводили в дозе 62,5 мг/кг (рассчитана на основе коэффициента межвидового пересчета доз и рекомендуемой суточной дозы тримебутина для человека — 600 мг) перорально через атравматичный зонд. Тримебутина малеат в виде суппозитория вводили ректально в эквивалентной дозе, для чего была изготовлена лекарственная конусовидная форма длиной 10 мм и диаметром 3 мм у основания. Расчет доз выполнен с учетом рекомендаций FDA [5].

Введение осуществляли на протяжении 14 дней, после чего у животных производили оценку изменения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и забор биоматериала для оценки изменения уровня молочной кислоты и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α). Изменение моторики ЖКТ определяли после перорального введения 5% раствора невсасывающегося красителя — синий Эванса (Sigma-Aldrich, Германия) в гуаровой камеди. При этом регистрировали время появления фекалий, окрашенных в синий цвет (мин.) [6]. Концентрацию молочной кислоты в сыворотке крови оценивали с использованием стандартного набора реактивов «Ольвекс» (Россия) и системы автоматического биохимического анализатора Mindray BS-380 (КНР). Концентрацию цитокинов определяли методом ИФА. В исследования использовали наборы реактивов, производства компании Cloud clone (Хьюстон, США). Ход анализа соответствовал инструкции производителя, прилагаемой к каждому набору. Считывание результатов осуществляли с применением полуавтоматического планшетного ИФА-ридера F50 (Tecan, Австрия). Обработку входящего сигнала производили в системе Magellan 50.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса StatPlus 7.0 (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Полученные данные были проверены на нормальность распределения согласно критерию Шапиро — Уилка. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы ANOVA с посттестом Ньюмена — Кейлса и непараметрические методы статического анализа — тест Крускалла — Уоллиса. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

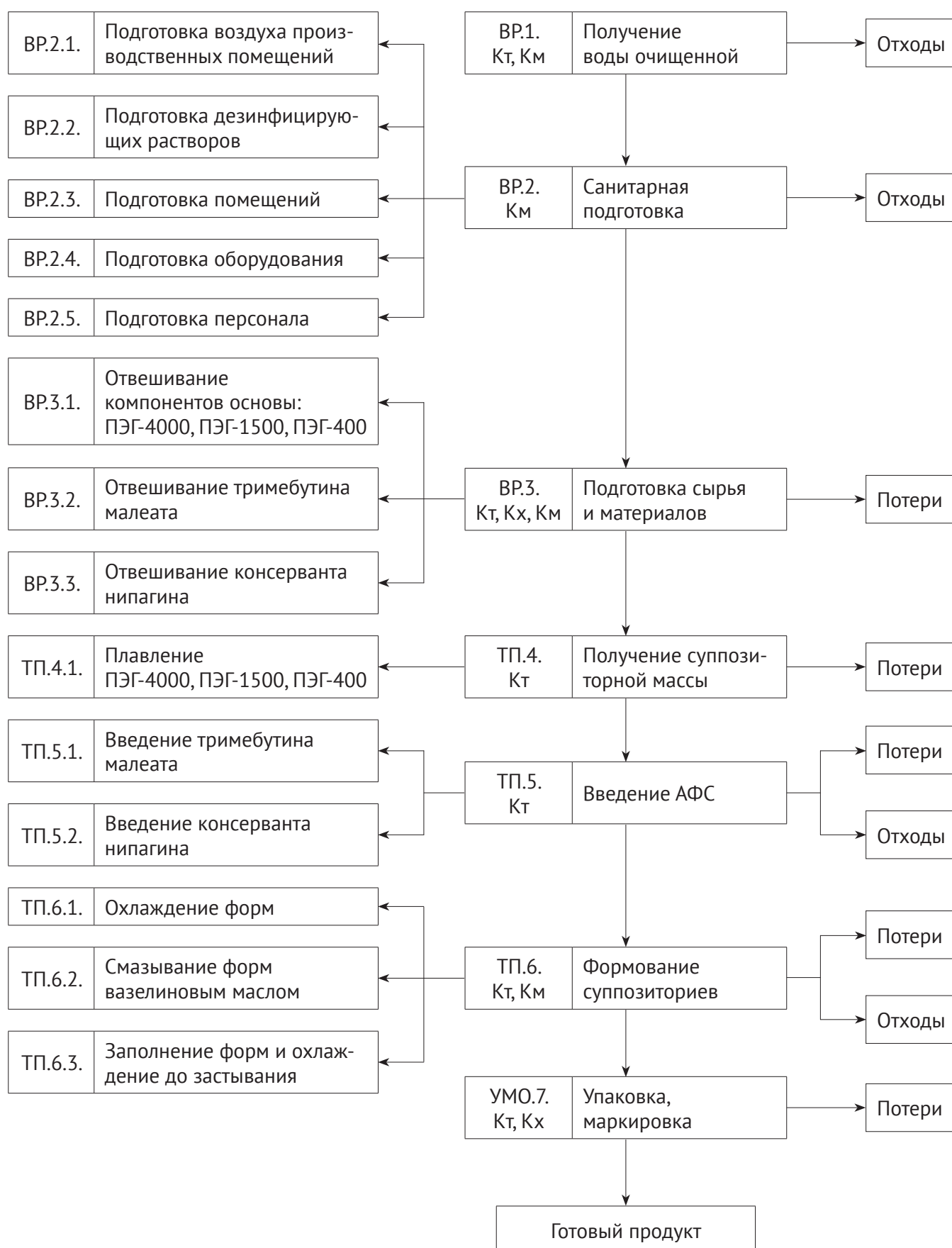


РИС. 1. Технологическая схема получения суппозитория ректального: (BP – вспомогательные работы; АФС – активная фармацевтическая субстанция; ТП – технологический процесс; УМО – упаковка, маркировка, отгрузка; Кх – контроль химический; Кт – контроль технологический)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами был обоснован и разработан состав суппозитория [7]:

- тримебутина малеат – 0,100;
- метилпарабен (нипагин) – 0,006;
- основа суппозиторная из смеси полиэтиленоксидов (ПЭГ) разной степени полимеризации (4000, 1500 и 400) в соотношении 2:7:1 – 2,850 г.

Для разработанного состава предлагается следующая технологическая схема производства (рис. 1).

Разработка оптимальной технологической схемы в соответствии с ОСТ 64-02-003-2002 включает три этапа вспомогательных работ: подготовка производства, получение очищенной воды и непосредственная подготовка фармацевтических субстанций и упаковочного материала. Также в процесс входят технологические операции по изготовлению, упаковке и маркировке готовой продукции.

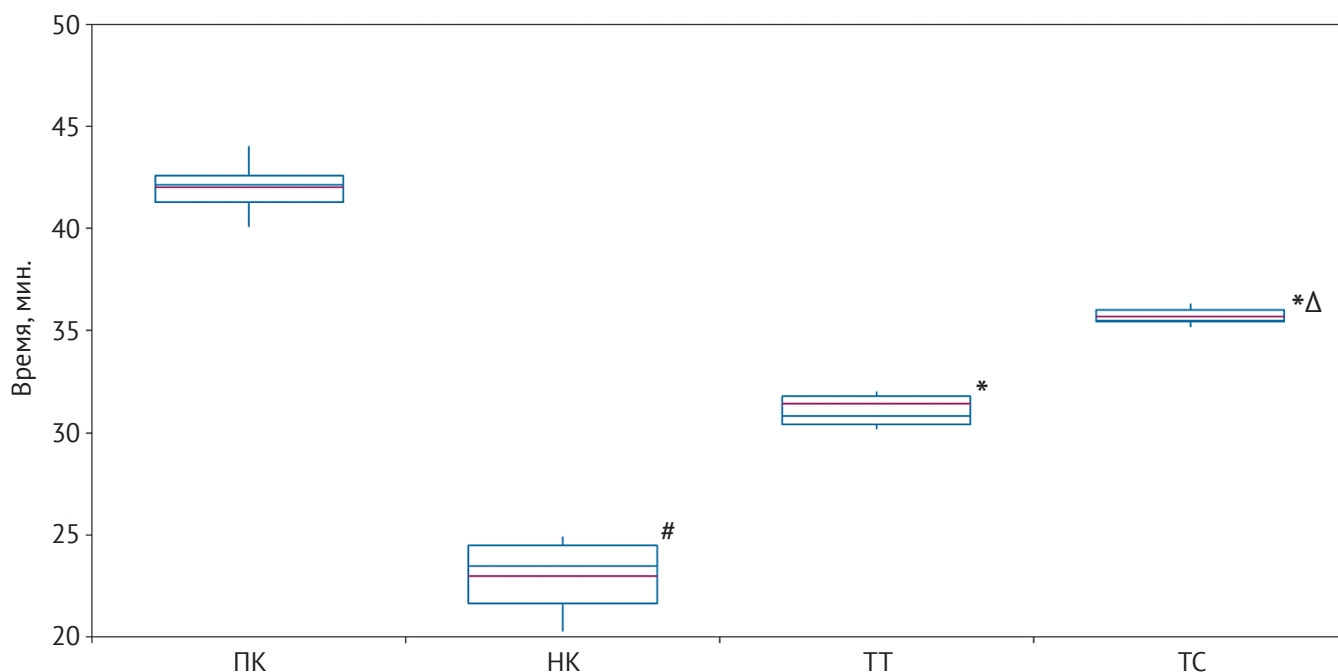
Полученные согласно данной технологической схеме суппозитории были белого цвета, без запаха, без включений, торпедообразной формы, массой $2,860 \pm 0,143$ г.

Фармакологические исследования показали следующие результаты. Анализируя изменение

моторики ЖКТ (рис. 2), установили, что у НК группы крыс наблюдалось снижение времени эвакуации окрашенных каловых масс на 45,3% ($p < 0,05$) в сравнении с показателем ПК группы животных, что, в свою очередь, свидетельствует о повышении моторики ЖКТ. На фоне применения тримебутина малеата в форме суппозитория и таблеток время эвакуации увеличилось по отношению к НК группе животных на 55,1% ($p < 0,05$) и 36,6% ($p < 0,05$) соответственно. При этом у крыс, получавших тримебутина малеат ректально, время опорожнения ЖКТ было выше, чем у животных, которым вводили тримебутина малеат перорально, на 13,6% ($p < 0,05$).

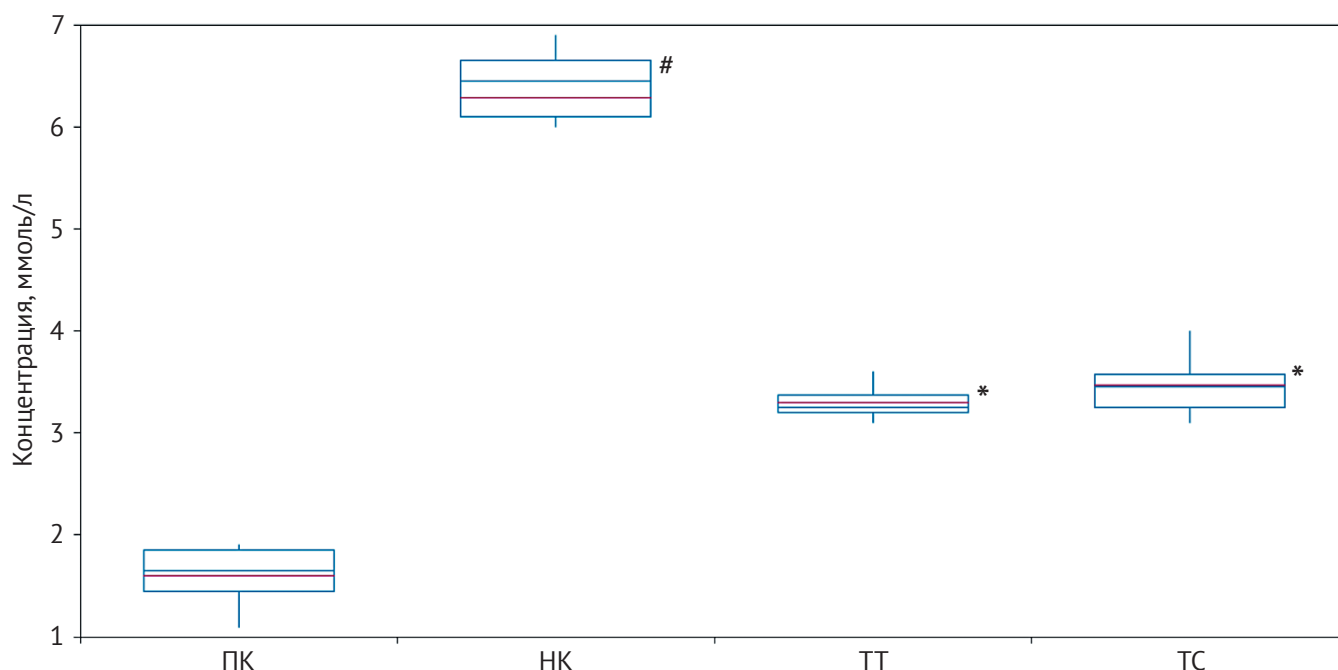
Оценивая уровень молочной кислоты (рис. 3) в сыворотке крови у крыс, было продемонстрировано, что у НК группы данный показатель был выше аналогичного у ПК группы в 3,9 раза ($p < 0,05$), тогда как применение таблеток и суппозитория тримебутина малеата способствовало уменьшению (относительно НК группы) концентрации лактата в сыворотке крови на 47,5% ($p < 0,05$) и 44,8% ($p < 0,05$) соответственно.

Аналогично изменялось содержание ИЛ-1 (табл. 1) в сыворотке крови у крыс с СРК. У НК группы крыс данный показатель был выше, чем у ПК группы животных, в 4,2 раза ($p < 0,05$), а при



Примечание: на box plot синяя линия – среднее значение; на box plot красная линия – медианное значение; # – достоверно относительно ПК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно группы животных, получавших таблетки тримебутина малеата (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

РИС. 2. Влияние анализируемых лекарственных форм тримебутина малеата на изменение моторики ЖКТ у крыс с СРК



Примечание: условные обозначения аналогичны рис. 2.

РИС. 3. Влияние анализируемых лекарственных форм тримебутина малеата на изменение концентрации молочной кислоты в сыворотке крови у крыс с СРК

применении тримебутина малеата таблеток и суппозиториях уменьшился на 36,2% ($p < 0,05$) и 37,9% ($p < 0,05$) соответственно.

Концентрация ИЛ-6 (табл. 1) у НК группы крыс превосходила аналогичные показатели ПК группы в 4,9 раза ($p < 0,05$). На фоне введения тримебутина малеата таблеток и суппозиториях отмечено снижение содержания ИЛ-6 в сыворотке крови животных на 38,2% ($p < 0,05$) и 49,8% ($p < 0,05$) соответственно. Стоит отметить, что концентрация ИЛ-6 у крыс, получавших таблетки тримебутина малеата, была на 18,7% ($p < 0,05$) выше таковой у живот-

ных, которым вводили суппозитории тримебутина малеата. Содержание ФНО- α (табл. 1) у НК группы было выше такового у ПК группы в 5,3 раза ($p < 0,05$). В то же время при применении тримебутина малеата таблеток и суппозиториях содержание определяемого цитокина в сыворотке крови снизилось в сравнении с НК группой на 36,7% ($p < 0,05$) и 53,3% ($p < 0,05$) соответственно. При этом на фоне введения суппозиториях тримебутина малеата содержание ФНО- α уменьшилось на 27,2% ($p < 0,05$) относительно показателей, полученных в случае применения таблеток тримебутина малеата.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА НА ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У КРЫС С СРК

Группа	ИЛ-1, нг/мл	ИЛ-6, нг/мл	ФНО- α , нг/мл
ЛО	1,3 \pm 0,2	1,4 \pm 0,2	2,1 \pm 0,2
НК	5,3 \pm 0,2 [#]	6,9 \pm 0,6 [#]	11,3 \pm 0,5 [#]
ТС	3,3 \pm 0,2 [*]	3,4 \pm 0,2 ^{*Δ}	6,7 \pm 0,4 ^{*Δ}
ТТ	3,4 \pm 0,3 [*]	4,2 \pm 0,3 [*]	7,1 \pm 0,7 [*]

[#] Достоверно относительно ПК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

^{*} Достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

^{Δ} Достоверно относительно группы животных, получавших таблетки тримебутина малеата (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Предложена технологическая схема производства суппозиториев, имеющая классический вид для данной лекарственной формы. Проведены экспериментальные исследования по установлению фармакологического эффекта. Установлено, что разработанные суппозитории тримебутина малеата в эквивалентной дозе пероральной лекарственной форме обладают более выраженным противовоспалительным эффектом. Также отмечено, что ректальное введение тримебутина малеата в форме анализируемых суппозиториев способствует восстановлению моторики ЖКТ в большей степени, чем его пероральное введение в виде таблеток. Таким образом, по совокупности полученных данных можно предположить, что разработанные суппозитории тримебутина малеата в условиях экспериментального СРК превосходят по эффективности применения таблетированную лекарственную форму тримебутина малеата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kountouras J., Gavalas E. et al. *Trimebutine Maleate Monotherapy for Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Prospective Trial* // *Medicina (Kaunas)*. – 2020. – №56(7). – P. 339. DOI: 10.3390/medicina56070339.
2. Percie N. du Sert, Hurst V. et al. *The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research* // *PLoS Biol.* – 2020. – T. 18, №7.
3. Wang L., Lei J. et al. *Therapeutic effects of paeoniflorin on irritable bowel syndrome in rats* // *J.Vet. Sci.* – 2023. – №24(3). – P. 23.
4. Arifin W.N., Zahiruddin W.M. *Sample Size Calculation in Animal Studies Using Resource Equation Approach*. Malays // *J.Med. Sci.* – 2017. – №24(5). – P. 101–105.
5. *Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*, 2005.
6. Castro M., Ramón Giménez M. et al. *Spasmodic effect of Jasonia glutinosa on rodent intestine* // *Rev.Esp. Enferm. Dig.* – 2016. – №108(12). – P. 785–789.
7. Позднякова А.Е. Исследования по разработке состава суппозиториев для лечения синдрома раздраженного кишечника // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2024. – Т. 23, №S6. – С. 128.

TECHNOLOGICAL VECTORS OF THE DEVELOPMENT OF SUPPOSITORIES BASED ON TRIMEBUTINE MALEATE AND THEIR PHARMACOLOGICAL EFFECT

A.E. Pozdnyakova, D.I. Pozdnyakov

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, Pyatigorsk, Russia

Functional dyspepsia is a common condition found in clinical practice. Existing treatment methods do not demonstrate sufficient effectiveness and do not contribute to improving the quality of life of patients. The work focuses on the prokinetics of trimebutine maleate. The purpose of this work was to create a technological scheme for a dosage form with trimebutine maleate and to evaluate its pharmacological action. A production flow chart has been developed for the proposed composition. Studies have shown that trimebutine maleate suppositories, created in an equivalent dosage to the oral form, have a more pronounced anti-inflammatory effect. It was also noted that rectal administration of trimebutine maleate in the form of suppositories contributes to a more effective restoration of gastrointestinal motility compared with taking tablets.

Keywords: trimebutine maleate, rectal suppositories, irritable bowel syndrome

УДК 615.074: 615.011: 615.453.6

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.94.42.006>

ПРЕФОРМУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛАБОРАТОРНЫЙ ЭТАП РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ СУБСТАНЦИЮ АВАТРОМБОПАГ

А.И. Кузнецова, научный сотрудник лаборатории фармацевтической разработки АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область

kuznetsova.ai@doclinika.ru

М.В. Карлина, канд. биол. наук, руководитель отдела технологии, кинетики и анализа лекарственных средств АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область

karlina.mv@doclinika.ru

В.М. Косман, канд. фарм. наук, руководитель химико-аналитической лаборатории АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область

kosman.vm@doclinika.ru

В.Ю. Балабаньян, доктор фарм. наук, доцент, генеральный директор ООО «Гелеспон», г. Москва

bal.pharm@mail.ru

М.Ф. Фазылов, директор по развитию ООО «Гелеспон», г. Москва

maratfazylov@gmail.com

М.Н. Макарова, доктор мед. наук, директор АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область

makarova.mn@doclinika.ru

В.Г. Макаров, доктор мед. наук, научный руководитель АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область

makarov.vg@doclinika.ru

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП, первичная иммунная тромбоцитопения) – прогрессирующее орфанное заболевание, приводящее к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. Аватромбопаг – пероральный низкомолекулярный агонист рецепторов тромбопоэтина системного действия, используемый в терапии ИТП, а также тяжелой формы тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени, которым планируется проведение инвазивных процедур. Целью работы являлось проведение преформуляционных исследований на лабораторном этапе фармацевтической разработки препарата аватромбопаг для перорального применения, выбор предварительного состава и апробация возможности применения технологии прямого прессования. Для субстанции проведены преформуляционные исследования, изучены биофармацевтические свойства, апробирована возможность получения таблеток методом прямого прессования. Установлены неудовлетворительные технологические свойства субстанции, ее низкая биофармацевтическая растворимость; определен класс по биофармацевтической

классификационной системе (класс IV), показано, что аватромбопаг склонен к разложению в условиях повышенной влажности воздуха. Показана совместимость со вспомогательными веществами, обоснован состав и выбрана технология получения таблеток методом прямого прессования. Преформуляционные исследования и лабораторный этап фармацевтической разработки препарата с МНН аватромбопаг позволили предложить предварительный состав таблеток для получения их методом прямого прессования, что составляет основу для дальнейшего переноса технологии на производственную площадку.

Ключевые слова: аватромбопаг, фармацевтическая разработка, активная фармацевтическая субстанция, преформуляционные исследования, таблетки, технология

Аватромбопаг – пероральный низкомолекулярный агонист рецепторов тромбопоэтина (ТПЭ) системного действия, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга, что приводит к повышению продукции тромбоци-

тов. Он предназначен для терапии взрослых пациентов с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП, первичной иммунной тромбоцитопенией) с резистентностью к другим видам лечения. Препарат также показан для терапии тяжелой формы тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени, которым планируется проведение инвазивных процедур [1–3].

ИТП включена в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности [4,5]. Распространенность ИТП в мире колеблется от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения и не имеет географических особенностей; в отдельных регионах России составляет от 1,4 до 4,2 на 100 тысяч взрослого населения в год [6–9]. Хроническая ИТП — наиболее частая форма заболевания, требующая внимания и своевременного назначения лечения.

В настоящее время (с 2022 г.) в Российской Федерации зарегистрирован только один препарат аватромбопаг (Доптелет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, Swedish Orphan Biovitrum AB, Швеция). Принимая во внимание необходимость снижения зависимости от зарубежных поставок лекарств, актуальной задачей является разработка отечественного аналога данного препарата. В РФ запатентован способ получения активной фармацевтической субстанции (АФС) аватромбопаг (патент RU2709496C1), что являлось предпосылкой для фармацевтической разработки на ее основе лекарственного препарата аватромбопаг для перорального применения.

Цель данной работы — проведение преформуляционных исследований на лабораторном этапе фармацевтической разработки препарата аватромбопаг для перорального применения на основе АФС отечественного производства, выбор предварительного состава и апробация возможности применения технологии прямого прессования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила субстанция аватромбопаг (аватромбопага малеат, *avatrombopag maleate*, 4-пиперидинкарбоксилатная кислота, 1-(3-хлор-5-(((4-(4-хлор-2-тиенил)-5-(4-циклогексил-1-пиперазинил)-2-тиазолил)амино)карбонил)-2-пиридинил)-(2Z)-2-бутендиол (1:1), CAS №677007-74-8 (**рис. 1**, ООО «Гелеспон», Россия), синтезированная по оригинальной технологии (патент RU2709496C1) [10–11].

Изучение основных технологических свойств субстанции аватромбопаг включало в себя оценку размера и формы частиц субстанции (микроскоп Axio Scope A1, Carl Zeiss, Германия), определение угла естественного откоса и насыпной плотности (ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков», ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения», ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» с расчетом индекса Хауснера (H) и индекса Карра (J), определение прессуемости субстанции с получением модельных таблеток массой 0,2 г и диаметром 8 мм при давлении прессования 10–50 кгс/см² с помощью ручного гидравлического пресса (ПГПр, Россия).

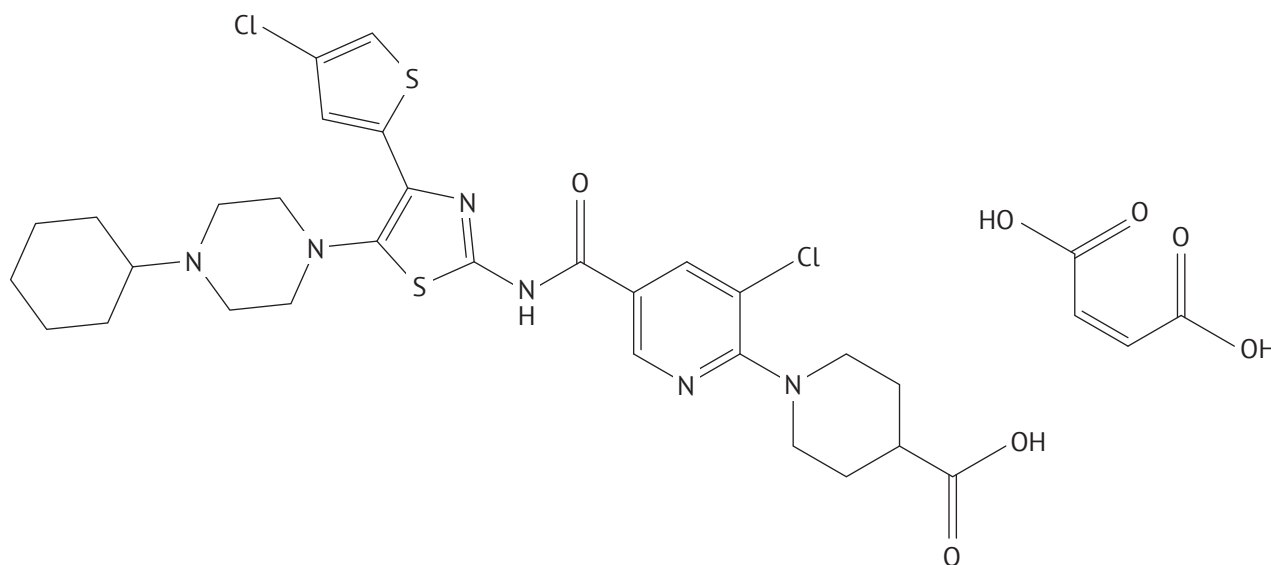


РИС. 1. Структурная формула аватромбопага малеата ($C_{33}H_{38}Cl_2N_6O_7S_2$, м.м. 765,73)

Изучение растворимости в различных растворителях проводили в соответствии с ГФ XIV, т. I, ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость» (при комнатной температуре и при нагревании на водяной бане до 30°C), *проницаемости АФС через монослой Сасо-2 клеток* субстанции аватромбопаг проводили аналогично [12], *определение биофармацевтической растворимости* — согласно общепринятым рекомендациям [13] в четырех средах — вода дистиллированная; 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, рН 1,2; фосфатный буферный раствор, рН 6,8; ацетатный буферный раствор с рН 4,5, в трехкратной повторности.

Количественное определение аватромбопага в пробах проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) детектированием на хроматографе высокого давления фирмы Shimadzu (Япония) с диодно-матричным детектором и колонкой Luna C18 (2) 4,6×150 мм (размер частиц сорбента 5 мкм) и предколонкой (3 мм), заполненной тем же сорбентом (Phenomenex, США) в изократическом режиме элюирования смесью раствора, содержащего 0,03% раствор трифторуксусной кислоты и ацетонитрил в соотношении 55:45, скорость подачи элюента 1 мл/мин., дозируемый объем проб 20 мкл, длина волны детектирования 330 нм. Регистрация и обработка хроматограмм выполнена с помощью программного обеспечения LabSolutions LCSolution Version 1.25 (Shimadzu, Япония).

Изучение стабильности субстанции аватромбопаг в условиях стресс-тестов было выполнено в соответствии с регуляторными документами [14–16] и включало стрессовые испытания — окислительный тест (свободнорадикальное окисление кислородом воздуха при 40°C в течение 2 недель), оценку гигроскопичности (в условиях повышенной (75–100%) и пониженной влажности (ниже 25%) при 25±2°C в течение 3 недель) и свето (фото) стабильности (общая световая экспозиция 1,2 млн лк·ч и энергетическая экспозиция в ближней ультрафиолетовой области не менее 200 Вт·ч/м² 25±2°C), процедура подробно описана нами ранее [12].

Производили оценку совместимости субстанции аватромбопаг со следующими вспомогательными веществами: микрокристаллическая целлюлоза (Comprecel, тип M102D+, Mintai Chemical Co LTD, Тайвань), лактоза (Tablettose 100, Meggle, Германия), натрия крахмала гликолят (Primojel, DFE pharma, Германия), кроскармеллоза натрия (Crest Cellulose, Индия), кросповидон (коллидон

CL, BASF, Германия), стеарат магния (NutriMag ST-v, Galmags, Германия), кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200 pharma, Evonik, Германия), повидон (Kollidon 25, BASF, Германия), покрытие Opadry II (Colorcon). Готовили смеси АФС с каждым вспомогательным веществом в соотношении 1:1 и анализировали после двух недель хранения при температуре 60±2°C по параметрам: внешний вид и количественное содержание действующего вещества методом ВЭЖХ-УФ (аналогично [12]).

Определение предварительного состава и апробация технологии прямого прессования

Для выбора оптимального состава, подходящего для получения ядра таблетки методом прямого прессования, были изготовлены пробные (модельные) составы, для которых проводили оценку основных технологических свойств (угол естественного откоса, насыпная плотность, прессуемость). Для оценки прессуемости таблетмасс получали модельные таблетки массой 0,2 г и диаметром 8 мм при давлении прессования 10–50 кгс/см² с помощью ручного гидравлического пресса (ПГПр, Россия), которые оценивали по внешнему виду и распадемости (ОФС.1.4.2.0013 «Распадаемость твердых лекарственных форм»).

Статистическая обработка результатов включала расчет средних арифметических значений и соответствующих им стандартных отклонений (SD) и была выполнена с помощью лицензированного программного обеспечения (Prism 9, GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка воспроизведенного препарата подобна уравнению со множеством неизвестных: технологические свойства активной фармацевтической субстанции (АФС) могут различаться в зависимости от производителя и технологий очистки, количественный состав и технология получения оригинального препарата могут быть неизвестны, если на момент работ он находится под действием патентной защиты [17].

Учитывая потенциальные отличия АФС аватромбопаг отечественного производства и АФС препарата-прототипа, а также невозможность сопоставления их свойств и отсутствие достаточной информации о составе и технологии препарата Доптелет® на момент старта исследований (2018–2019 гг.), данная работа была направлена на проведение преформуляционных исследований

и включала определение свойств АФС (технологические, биофармацевтические, оценка в стрессовых испытаниях), оценку ее совместимости с потенциальными вспомогательными веществами и апробацию возможности получения таблеток методом прямого прессования.

Изучение основных технологических свойств субстанции аватромбопаг

Прямое прессование имеет ряд преимуществ: экономичность, сокращение времени технологического процесса, возможность уменьшения количества используемых вспомогательных веществ и оборудования, в связи с чем является наиболее востребованным в современном фармацевтическом производстве. Таблеточные массы для прямого прессования должны иметь хорошую сыпучесть, высокую прессуемость, оптимальное значение объемной плотности (не менее 0,4–0,5 г/мл), невысокий угол естественного откоса (менее 40°) [18]. На эти параметры прямое влияние оказывает форма и размер частиц АФС. Кроме того, размер частиц оказывает значимое влияние на биологическую доступность действующего вещества, в случае если лимитирующим фактором является растворение.

В связи с вышесказанным первым этапом работы стало изучение основных технологических характеристик АФС аватромбопаг российского производства.

Субстанция аватромбопаг представляет собой кристаллический порошок серого цвета, без запаха. Частицы субстанции мелкие, анизодиаметрические, форма частиц объемно-пластинчатая, размеры частиц варьируют в широком диапазоне — от 0,5 до 20 мкм, основная масса частиц субстанции имеет размер от 1 до 10 мкм, что обуславливает значительную поверхность соприкосновения частиц между собой и приводит к снижению сыпучести. Объемные пластины могут быть использованы в прямом прессовании после улучшения их текучих свойств и прессуемости [18].

Угол естественного откоса субстанции составил 50°, индекс Хауснера (Н) — 1,46 (т. е. лежит в интервале от 1,46 до 1,59), индекс Карра (J) — 32,00 (т. е. лежит в интервале от 32 до 37), что позволяет отнести субстанцию к плохосыпучим материалам [19]. Прессуемость субстанции неудовлетворительная, таблетка после снятия давления разрушается, кроме того, прилипает к матрице и пуансону таблетпресса, плохо выталкивается даже при небольшом давлении прессования

10 кгс/см². Поэтому для получения таблеток на основе изучаемой субстанции методом прямого прессования с учетом небольшой дозировки действующего вещества (20 мг) в состав таблетмассы требуется введение наполнителей, глидантов и лубрикантов.

Изучение растворимости и проницаемости

На момент начала выполнения исследований в доступной научной литературе не было информации о том, к какому классу Биофармацевтической классификационной системы (БКС) относится аватромбопаг малеат, что важно для обоснования выбора состава и технологии получения лекарственных препаратов [20]. Поэтому для исследуемой субстанции были изучены ее растворимость, биофармацевтическая растворимость и проницаемость.

Установлено, что изучаемая субстанция аватромбопаг практически нерастворима в таких растворителях, как вода, этанол, метанол, гексан, очень малорастворима в хлороформе, при нагревании до 30°C малорастворима в метаноле, этаноле и хлороформе (ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость», ГФ XIV). Согласно литературным данным, субстанция аватромбопаг практически нерастворима в водных растворах при pH от 1 до 11 и растворима в ДМСО [21,22].

Субстанция аватромбопаг обладает низкой биофармацевтической растворимостью, т. е. для всех исследованных сред (вода очищенная, 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, буферные растворы с pH 4,5, 6,8) величина q , определяемая как отношение дозы к растворимости, составила более 250 мл.

Эксперименты по оценке проницаемости субстанции аватромбопаг через монослой клеток линии Caco-2, моделирующий эпителий стенки тонкого кишечника [23], проводили в диапазоне концентраций аватромбопага 20–400 мкг/мл. Поскольку ни в одной из проб, отобранных в процессе инкубации, аватромбопаг не был обнаружен (аналитическая область методики составляла 0,2–96 мкг/мл), не удалось рассчитать коэффициенты проницаемости для этого вещества.

Учитывая данные о низкой растворимости, низкой биофармацевтической растворимости и невозможность определить проницаемость через монослой клеток линии Caco-2, субстанцию аватромбопаг можно отнести к IV классу субстанций (низкая растворимость, низкая проницаемость) по БКС. Для таких субстанций лимитирующим фактором при разработке пероральных

ЛП является растворимость, что обуславливает необходимость введения в состав пероральных лекарственных форм разрыхлителей и солюбилизаторов для обеспечения биодоступности, а также делает невозможным использование процедуры биоэвивера для замены исследования биоэквивалентности. Подбор среды высвобождения для теста «Растворение» для таких объектов является самостоятельной, достаточно трудоемкой задачей, поэтому на данном этапе разработки ее не рассматривали.

Изучение стабильности субстанции аватромбопаг в условиях стресс-тестов

Стрессовые испытания АФС необходимы для определения ее стабильности под воздействием различных факторов (температура, влажность, свет, окислители, гидролиз) и дают информацию о потенциальных продуктах разложения, выборе

материала первичной упаковки и условий хранения препарата [24]. При разработке таблеток в первую очередь необходимо изучить влияние на субстанцию следующих факторов: свет, температура, влажность.

Согласно результатам стрессовых испытаний (табл. 1), субстанция аватромбопаг в условиях эксперимента устойчива к окислению атмосферным кислородом, действию света и пониженной влажности. В условиях повышенной влажности (RH=100%) наблюдали снижение содержания основного вещества.

Полученные данные позволили сделать вывод, что субстанцию аватромбопаг необходимо помещать в герметичную упаковку, предохраняющую от воздействия влаги, при этом нет необходимости защищать АФС от кислорода воздуха и можно использовать субстанцию на свету при проведении экспериментов.

Таблица 1

УСЛОВИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ СТРЕСС-ТЕСТОВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ АВАТРОМБОПАГ

№	Условия	Внешний вид (кристаллический порошок серого цвета, без запаха)	Содержание основного компонента (ВЭЖХ), %
Окислительный тест			
1	Флаконы с инертной средой (N ₂), температура 40±2°C; 2 недели хранения	Без изменений	98,57±4,03
2	Флаконы с кислородом воздуха, температура 40±2°C; 2 недели хранения	Без изменений	100,38±4,81
Гигроскопичность			
3	Пониженная влажность (RH≤25%); температура 25±2°C; 2 недели хранения	Без изменений	105,13±3,50
4	Повышенная влажность (RH=100%); температура 25±2°C; 2 недели хранения	Незначительное слипание частиц порошка	95,33±0,88
Свето (фото) стабильность			
5	Флаконы с инертной средой (N ₂); температура 25±2°C; без источника света; 2 недели хранения	Без изменений	99,21±3,01
6	Флаконы с инертной средой (N ₂); температура 25±2°C; источник света; 1 неделя хранения	Без изменений	100,34±2,13
7	Флаконы с инертной средой (N ₂); температура 25±2°C; источник света; 2 недели хранения	Без изменений	102,72±2,25

Исследования совместимости субстанции аватромбопаг со вспомогательными веществами

Оригинальный препарат Доптелет® представляет собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой «AVA» на одной стороне и «20» на другой стороне. Состав: аватромбопаг малеат 23,6 мг (что эквивалентно 20 мг основания аватромбопага), вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кремния диоксид коллоидный, кросповидон (тип В), магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, оболочка пленочная Опадрай® II 85F42244 желтый (поливиниловый спирт, тальк, макрогол 3350, титана диоксид, краситель железа оксид желтый – Е172). Таким образом, в составе оригинального препарата присутствуют следующие группы ВВ – наполнители (лактоза и МКЦ), дезинтегрант (кросповидон), глйдант (кремния диоксид коллоидный) и лубрикант (стеарат магния). В качестве оболочки используют покрытие на основе поливинилового спирта [21,22,25], обеспечивающее быстрое растворение таблеток. Дополнительно оценили возможность использования в составе таблетки дезинтегрантов – кроскармеллозы натрия и карбоксиметилкрахмала натрия – с разными механизмами дезинтегрирующего действия [26].

Установлено, что исследуемая субстанция аватромбопаг совместима со всеми исследованными вспомогательными веществами, за исключением кроскармеллозы натрия и натрия крахмала гликолята (табл. 2).

Определение предварительного состава и апробация технологии прямого прессования

Для получения ядра таблетки нами был выбран метод прямого прессования. Исходя из дозировки действующего вещества и анализа составов таблеток, содержащих действующие вещества в количестве 20 мг, масса таблетки была выбрана 200 мг, диаметр – 8 мм. Меняя соотношения наполнителей, разрыхлителей, связующих и скользящих веществ, можно оптимизировать технологические свойства таблетмассы.

Для выбора оптимального состава была проведена наработка, анализ технологических свойств и прямое прессование предварительных составов. Составы 1–6 отличались соотношением наполнителей – лактозы и МКЦ (от 1:1 до 2:1) – и количеством разрыхлителя (3 и 5%) и глйданта (1 и 2%). Соотношение компонентов состава 7 было выбрано исходя из предположения, что вспомогательные вещества в составе препарата Doptelet® могут быть указаны от большего к меньшему

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОВМЕСТИМОСТИ СУБСТАНЦИИ АВАТРОМБОПАГ СО ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Вспомогательные вещества в смеси с субстанцией аватромбопаг	Содержание основного компонента (ВЭЖХ), %	Внешний вид
-	101,63±3,80	Кристаллический порошок серого цвета
Лактозы моногидрат	103,68±4,38	Визуально цвет смеси не изменился
Кросповидон (коллидон CL)	100,47±0,70	
Натрия крахмала гликолят	91,86±3,43 ²	
Целлюлоза микрокристаллическая	99,18±0,93	
Повидон (Kollidon 25)	99,58±2,30	
Кроскармеллоза натрия	65,95±3,09 ²	
Кремния диоксид коллоидный безводный	101,75±2,29	
Магния стеарат ¹	97,97±2,10	
Покрытие (Opadry II)	99,21±2,20	

Примечания: 1 – физическую смесь субстанции аватромбопаг с магния стеаратом хранили при температуре 40±2°C; 2 – значения имели статистически значимые различия по сравнению со значениями для субстанции аватромбопаг после хранения ($p>0,05$)

ПРОБНЫЕ СОСТАВЫ ТАБЛЕТМАСС, СОДЕРЖАЩИХ СУБСТАНЦИЮ АВАТРОМБОПАГ, И ИХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

№	Наименование компонента	Содержание, мг						
		Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6	Состав 7
1	Аватромбопаг	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6
2	Лактозы моногидрат	83,7	100,44	111,6	81,2	96,24	106,93	161,4
3	МКЦ	83,7	66,96	55,8	81,2	64,16	53,47	1
4	Кросповидон	6	6	6	10	10	10	6
5	Стеарат магния	2	2	2	2	2	2	2
6	Аэросил	1	1	1	2	4	4	6
Характеристики таблетмассы								
Угол естественного откоса, °		35±2	31±2	30±2	45±2	31±2	35±2	35±2
Индекс Хауснера, Н (коэффициент сыпучести)		1,36±0,01	1,31±0,01	1,25±0,01	1,34±0,01	1,32±0,01	1,29±0,01	1,31±0,01
Индекс Карра, J (коэффициент прессуемости)		26,56±0,21	23,44±0,20	20,31±0,10	25,37±0,15	24,28±0,16	22,86±0,10	23,52±0,14
Оценка сыпучести		Слабая	Удовлетворительная	Приемлемая	Удовлетворительная			

Таблица 4

ХАРАКТЕРИСТИКИ МОДЕЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК

Критерий	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6	Состав 7
Характеристики модельных таблеток, полученных с давлением прессования 10 кгс/см²							
Визуальная характеристика	Прочная, хорошо выталкивается из матрицы	Непрочная, раскалывается при выталкивании из матрицы	Прочная, хорошо выталкивается из матрицы	Прочная, хорошо выталкивается из матрицы, но матовая недопрессованная	Непрочная, хорошо выталкивается из матрицы	Непрочная, раскалывается при выталкивании из матрицы	
Высота, мм	4,70	–	–	4,76	–	–	–
Распадаемость, мин.	0,2±0,1	–	–	0,3±0,1	–	–	–
Характеристики модельных таблеток, полученных с давлением прессования 30 кгс/см²							
Визуальная характеристика	Прочная, с усилием выталкивается из матрицы	Прочная, плохо выталкивается из матрицы	Непрочная, плохо выталкивается из матрицы	Прочная, хорошо выталкивается из матрицы			
Высота, мм	4,17	4,29	4,32	4,28	4,32	4,32	4,26
Распадаемость, мин.	6,5±0,2	1,1±0,1	0,3±0,1	3,3±0,2	0,5±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1
Характеристики модельных таблеток, полученных с давлением прессования 50 кгс/см²							
Визуальная характеристика	Перепрессованная, плохо выталкивается из матрицы	Прочная, плохо выталкивается из матрицы	Прочная, плохо выталкивается из матрицы	Перепрессованная, плохо выталкивается из матрицы	Прочная, плохо выталкивается из матрицы	Перепрессованная, плохо выталкивается из матрицы	
Высота, мм	4,08	4,11	4,15	4,11	4,20	4,24	4,12
Распадаемость, мин.	12,0±0,2	2,7±0,1	0,7±0,1	4,5±0,2	3,0±0,1	0,8±0,1	0,5±0,1

содержанию (лактозы моногидрат, аэросил, кроповидон, стеарат магния, микрокристаллическая целлюлоза) с учетом регламентации Фармакопей количественного содержания стеарата магния (не более 1%). Для полученных составов были определены основные технологические свойства (табл. 3), а также ключевые характеристики полученных на их основе модельных таблеток (табл. 4). На данном этапе в качестве критерия оценки выбрана распадаемость как важный биофармацевтический показатель таблетированных лекарственных форм, связанный с терапевтической эффективностью препаратов.

Таблетмасса с наполнителями МКЦ/лактоза в соотношении 1:1 (состав 1) обладает плохой сыпучестью, таблетки на ее основе прочные, время их распадаемости значительно изменяется при увеличении давления прессования, кроме того, с увеличением давления ухудшается выталкивание из матрицы. Увеличение в составе разрыхлителя с 3 до 5% (состав 4) позволяет сократить время распадаемости таблетки, снижает ее зависимость от давления прессования и позволяет добиться хорошего выталкивания таблетки из матрицы при давлении прессования 30 кгс/см². Изменение соотношения наполнителей в сторону увеличения лактозы (составы 2, 3) способствует улучшению сыпучести и значительно уменьшает время распадаемости модельной таблетки, дополнительное увеличение разрыхлителя с 3 до 5% и глиданта с 1 до 2% (составы 5 и 6) позволяет добиться хорошего выталкивания таблетки из матрицы при давлении прессования 30 кгс/см², практически не влияя на распадаемость таблетки. Таблетмасса состава 7 обладает хорошими технологическими свойствами: удовлетворительной сыпучестью (значения индекса Карра лежат в интервале от 21 до 25, значения индекса Хауснера – в интервале от 1,26 до 1,34); угол естественного откоса составляет 35° [19], а получаемые таблетки удовлетворительны по всем оцениваемым показателям. Время их распадаемости не зависело от давления прессования в диапазоне 30–50 кг/см², что может являться их потенциальным преимуществом по сравнению с составами 5 и 6, поэтому состав таблетмассы № 7 может быть взят за основу для последующего масштабирования.

Учитывая, что по результатам стресс-тестов для разрабатываемого препарата необходима дополнительная защита от влаги, можно рекомендовать покрытие таблеток оболочкой либо использование упаковки, обеспечивающей 100%-ную

защиту от факторов окружающей среды, например, двусторонней блистерной упаковки из алюминиевой фольги. Для разрабатываемого препарата в качестве оболочки можно рекомендовать покрытие на основе поливинилового спирта – Opadry II (Colorcon) для таблеток с немедленным высвобождением. Данное покрытие не требует использования органических растворителей и дополнительного внесения пластификаторов для создания эластичной пленки, к тому же доказана его совместимость с субстанцией действующего вещества.

Таким образом, по результатам лабораторного этапа фармацевтической разработки подобран предварительный состав ядра таблеток, содержащих АФС аватромбопага малеат отечественного производства, и показана возможность применения технологии прямого прессования для их получения.

ВЫВОДЫ

Преформуляционные исследования и лабораторный этап фармацевтической разработки препарата с МНН аватромбопага на основе субстанции отечественного производства позволили предложить предварительный состав таблеток для получения их методом прямого прессования, что может стать основой для дальнейшего масштабирования и переноса технологии на производственную площадку.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (первичной иммунной тромбоцитопенией) и агонисту тромбоцетиновых рецепторов (аватромбопагу) // Онкогематология. 2022; 17(2): 151–3.
2. European Medicines Agency. Doptelet (avatrombopag). Summary of Product Characteristics. [Электронный ресурс] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet> (дата обращения 02.2025).
3. Государственный реестр лекарственных средств. Донтелет [Электронный ресурс] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1a4f5180-8487-474b-a59d-8c4a4850dd30 (дата обращения 02.2025).

4. Постановление правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. №403, г. Москва «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» [Электронный ресурс] <https://base.garant.ru/70168888/> (дата обращения 02.2025).
5. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс] <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy> (дата обращения 02.2025)
6. Feudjo-Tepie M.A., Robinson N.J., Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 6(4): 711–712.
7. Fogarty P.F. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation // *Hematology/oncology clinics of North America*. 2009; 23(6): 1213–1221.
8. Fogarty P.F., Segal J.B. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura // *Current opinion in hematology*. 2007; 14(5): 515–519.
9. Меликян А.Л., Егорова Е.К., Пустовая Е.И., Колошейнова Т.И., Володичева Е.М., Капорская Т.С. и др. Промежуточные результаты эпидемиологического исследования идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых в Российской Федерации. // *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(4): 436–46.
10. Avatrombopag [Электронный ресурс] <https://www.medchemexpress.com/avatrombopag.html> (дата обращения 02.2025).
11. Avatrombopag maleate [Электронный ресурс] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Avatrombopag%20maleate&tab=substance> (дата обращения 02.2025).
12. Карлина М.В., Косман В.М., Кузнецова А.И., Балабаньян В.Ю., Фазылов М.Ф., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Лабораторный этап фармацевтической разработки воспроизведенного лекарственного препарата Роксадустат для перорального применения // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2024; 3(45): 53–70.
13. Шамаль Л.Л., Ярушок Т.А., Шохин И.Е. и др. Изучение равновесной биофармацевтической растворимости субстанций ЛС, применяемых при лечении онкологических заболеваний // *Ремедиум*. – 2014. – №11. – С. 73–76.
14. ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд., М.: МЗ РФ. – 2018. – Т. 1–4. – 7019 с.
15. ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. – М.: МЗ РФ. – 2023 (<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/stabilnost-i-sroki-godnosti-lekarstvennykh-sredstv/>).
16. ГОСТ Р 57129-2016 «Лекарственные средства для медицинского применения (часть 1). Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения».
17. Риск-ориентированный подход к созданию лекарственного препарата / Карлина М.В., Косман В.М., Абрамович Р.А. и др. // *Консультант GLP-Planet 2023*. Мнение фармацевтической отрасли. – Санкт-Петербург: Акционерное общество «Научно-производственное объединение «Дом фармации», 2023: 45–74. DOI: 10.57034/978-5-6048955-2-8-s2.
18. Ешманова С.В. Промышленный контроль формы и размера частиц лекарственных субстанций // *Фармацевтические технологии и упаковка*. <http://www.medbusiness.ru/365.php> (дата обращения 02.2025).
19. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. С.Н. Быковского – М.: Изд-во «Перо», 2015. – 472 с.
20. Демина Н.Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017; (2): 56–60.
21. Doptelet [Электронный ресурс] <https://www.rxlist.com/doptelet-drug.htm#description> (дата обращения 02.2025).
22. Avatrombopag maleate [Электронный ресурс] <https://www.medkoo.com/products/28338> (дата обращения 02.2025).
23. Bohets H., Annaert P., Mannens G. et al. Strategies for absorption screening in drug discovery and development // *Current Topics in Medical Chemistry*. 2001. 1(5): 367–83. DOI: 10.2174/1568026013394886.

24. *Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation, Second Edition* / edited by Steven W. Baertschi, Karen M. Alsante, Robert A. Reed – CRC Press, 2005. – 612 p.
25. Avatrombopag (Monograph) [Электронный ресурс]. <https://www.drugs.com/monograph/avatrombopag.html> (дата обращения 02.2025).
26. Смахова И.Е., Вайнштейн В.А., Ладутько Ю.М., Дружининская О.В., Турецкова Н.Н. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; (4): 62–72.

PREFORMULATION STUDIES AND LABORATORY STAGE OF DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF TABLETS CONTAINING THE SUBSTANCE AVATROMBOPAG

A.I. Kuznetsova¹, M.V. Karlina¹, V.M. Kosman¹, V.Yu. Balabanyan², M.F. Fazylov², M.N. Makarova¹, V.G. Makarov¹

¹ JSC NPO «Dom Pharmatsii», Leningrad Region, Russia

² «Gelespon» LLC, Moscow, Russia

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP, primary immune thrombocytopenia) is a progressive orphan disease resulting in shortened life expectancy or disability. Avatrombopag is an oral low molecular weight, systemic-acting thrombopoietin receptor agonist used in the ITP therapy as well as severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease scheduled for invasive procedures. The aim of the study was preformulation studies at the laboratory stage of pharmaceutical development of avatrombopag for oral use, to select a preliminary formulation and to test the direct pressing technology application. Substance preformulation studies were done, biopharmaceutical properties were studied, and the possibility of obtaining tablets by direct pressing was tested. Unsatisfactory technological properties of the substance, its low biopharmaceutical solubility were established; the class according to biopharmaceutical classification system (class IV) was determined, it was shown that avatrombopag is prone to decomposition in conditions of high air humidity. Compatibility with excipients was demonstrated, the composition was substantiated and the technology of tablet preparation by direct pressing was selected. Preformulation studies and laboratory stage of pharmaceutical development of the drug with INN avatrombopag allowed to propose a preliminary composition of tablets for their production by direct pressing, which is the basis for further transfer of technology to the production site.

Keywords: avatrombopag, pharmaceutical development, active pharmaceutical substance, pre-formulation studies, tablets, technology

УДК 614.27

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.94.84.007>

АНАЛИЗ ФИЗИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

И.А. Занина, канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. управления экономики фармации фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж

irin-zanina@yandex.ru

А.А. Головина, студент фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж

А.Д. Звягинцева, студент фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж

В условиях активной деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации по совершенствованию доступности лекарственной помощи актуальными являются вопросы физической доступности фармацевтической помощи населению на региональном уровне. В ходе настоящего исследования проведен анализ региональных показателей обеспеченности населения фармацевтическими организациями (на примере Воронежской области). Отмечен низкий показатель присутствия на региональном фармацевтическом рынке аптек с правом изготовления лекарственных препаратов. Фармацевтическая помощь сельскому населению в значительной мере оказывается медицинскими организациями и их подразделениями, располагающими только ограниченным лекарственным ассортиментом.

Ключевые слова: фармацевтическая помощь, доступность, регион

Достижение национальных целей устойчивого развития в сфере укрепления здоровья и повышения благополучия людей основывается на принципах социальной справедливости и равенства возможностей, в том числе при оказании фармацевтической помощи, которая должна быть доступна для всех слоев населения независимо от мест их проживания. Законодательно установлено, что реализация населению лекарственных препаратов может осуществляться только аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими

лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями, расположенными в сельских населенных пунктах, в которых отсутствуют аптечные организации [1,2]. Согласно аналитическим данным компании AlphaRM, по состоянию на апрель 2025 года количество объектов фармацевтических организаций в России составило около 122 тыс., из которых 81,7 тыс. относятся к аптечным организациям.

Неравномерное распределение аптек, различия в демографических характеристиках населения, недостаточно развитая транспортная инфраструктура в различных регионах приводят к ограничению физической доступности лекарственных препаратов (далее – ЛП) для некоторой части населения, особенно для граждан, проживающих в труднодоступных и сельских районах [3,4]. Важность вопроса повышения территориальной доступности лекарственного обеспечения граждан подтверждает поддержка правительством Российской Федерации законодательной инициативы об организации передвижных аптек. Весной 2024 года Росздравнадзор запустил эксперимент «Передвижные аптечные пункты» в трех субъектах РФ – в Краснодарском и Красноярском краях, Республике Хакасии. Ожидается, что законопроект по работе передвижных аптек будет рассмотрен Госдумой в ближайшее время [5].

Таким образом, анализ доступности фармацевтической помощи на региональном уровне является важной задачей для достижения целей, направленных на удовлетворение потребительского спроса в ЛП.

Таблица 1

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ
В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Год	Количество субъектов (юридические лица и индивидуальные предприниматели)	Количество объектов
2024	420	1667
2025	494	2581
Прирост, %	18	55

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы качественные и количественные методы исследования — документальный анализ законодательных актов и нормативных правовых документов РФ, регулирующих фармацевтическую деятельность, контент-анализ информационных ресурсов, графический анализ, сравнительный анализ и экономико-математический анализ (метод группировки).

Информационную основу исследования составили аналитические данные Воронежстата, данные территориального органа Росздравнадзора по Воронежской области по состоянию на 01.04.2025.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержательный анализ реестра лицензий, предоставленных субъектам обращения лекарственных средств в Воронежской области, по состоянию на апрель 2024 г. и 2025 г. установил прирост количества субъектов фармацевтического рынка на 18% и объектов (мест осуществления деятельности) — на 55% (табл. 1).

Анализ структуры фармацевтического рынка Воронежской области по организационно-правовым формам установил, что доминирующая часть фармацевтических организаций представлена субъектами частной формы собственности — 53% (рис. 1).

Территориальное распределение фармацевтических организаций в регионе показало, что половина из них (1302) локализована на территории города Воронежа, 29% — в селах, 7% — в поселках,

6% — в городских поселениях. Остальные организации осуществляют деятельность в поселках городского типа, деревнях, хуторах.

В ходе исследования установлено, что в городе Воронеже среди фармацевтических организаций преобладают аптечные пункты — 1011, на втором месте — аптеки готовых лекарственных форм — 250 (рис. 2).

Анализ реестровых записей показал, что в районных территориальных образованиях Воронежской области среди 1279 действующих организаций, осуществляющих фармацевтическую деятельность, доминируют фельдшерско-акушерские пункты (ФАПы) — 583 (рис. 3).

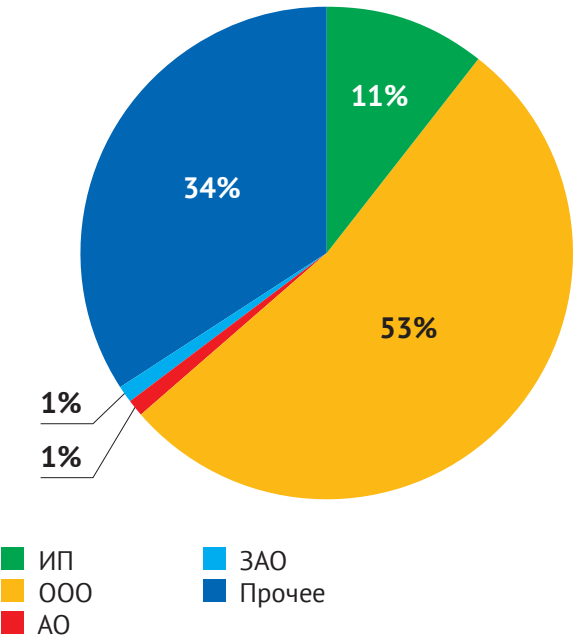


РИС. 1. Распределение фармацевтических организаций в регионе по организационно-правовым формам

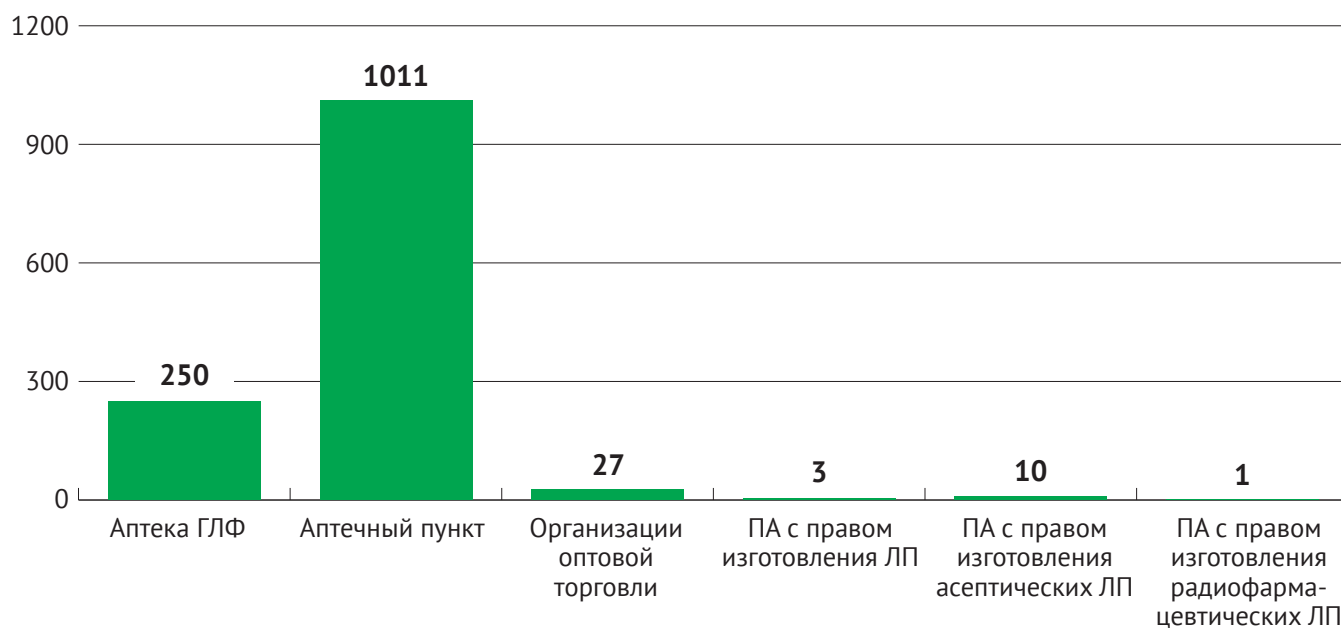


РИС. 2. Структура фармацевтических организаций г. Воронежа

Следует отметить, что в соответствии с федеральным законом №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» медицинские организации, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленные подразделения, расположенные в сельских населенных пунктах, в которых отсутствуют аптечные организации, имеют право продавать только ЛП, входящие в перечень лекарственных препаратов, продажа которых может осуществляться указанными организациями

и их обособленными подразделениями, установленный исполнительным органом субъекта Российской Федерации, тогда как аптечные организации и индивидуальные предприниматели, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, наделены правом приобретать и продавать наряду с ЛП:

- медицинские изделия;
- дезинфицирующие средства;
- предметы и средства личной гигиены;

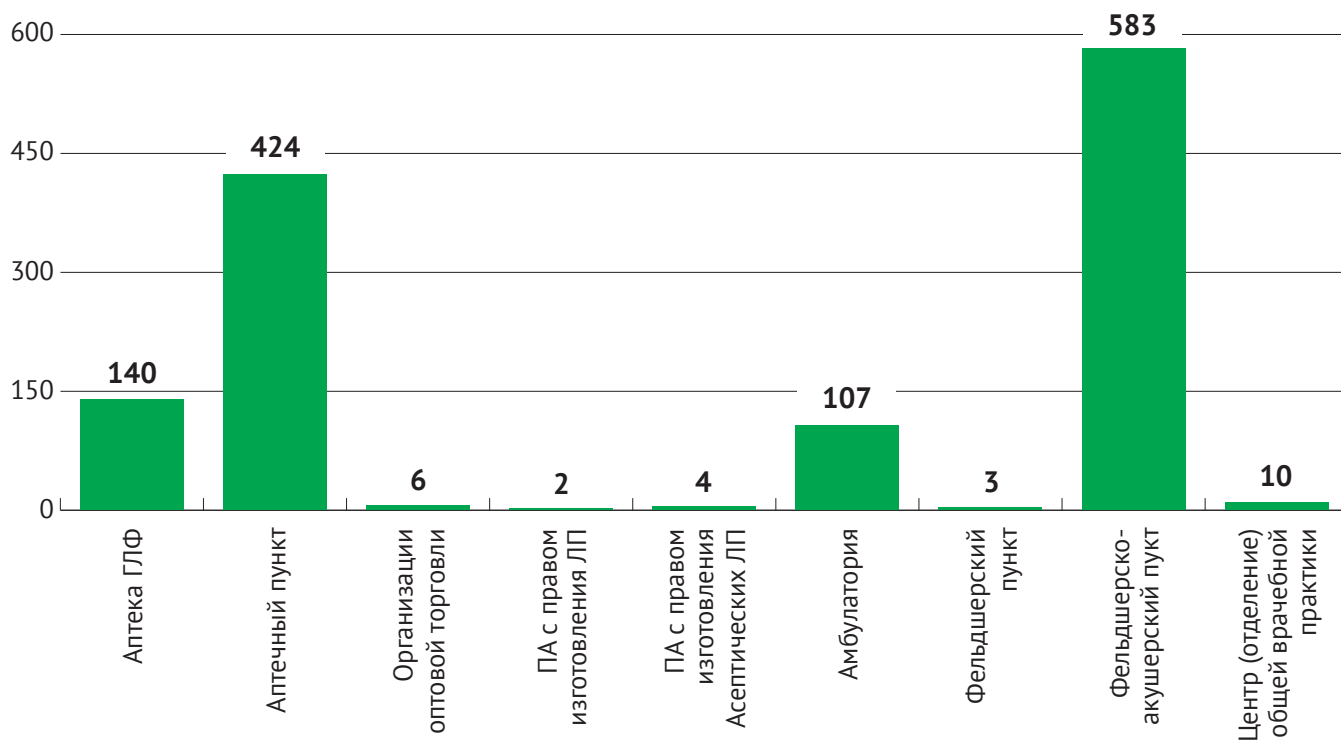


РИС. 3. Структура фармацевтических организаций Воронежской области

Таблица 2

**ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ СУБЪЕКТАМИ РОЗНИЧНОЙ ТОРГОВЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ
НА 1000 ЧЕЛОВЕК В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ**

Категория субъектов	Обеспеченность на 1000 чел. в городе	Обеспеченность на 1000 чел. по области	Обеспеченность на 1000 чел. в регионе
Все субъекты розничной торговли	0,8	1,8	1,12
Медицинские организации и их подразделения	0	0,98	—

- посуду для медицинских целей;
- предметы и средства, предназначенные для ухода за больными, новорожденными и детьми, не достигшими возраста трех лет;
- очковую оптику и средства ухода за ней;
- минеральные воды;
- продукты лечебного, детского и диетического питания;
- биологически активные добавки;
- парфюмерные и косметические средства;
- медицинские и санитарно-просветительные печатные издания, предназначенные для пропаганды здорового образа жизни.

Таким образом, ассортиментная доступность фармацевтической помощи, оказываемой медицинскими организациями и их обособленными подразделениями, ограничена.

На основе анализа данных о численности населения и площади территориальных образований в регионе были рассчитаны относительные показатели обеспеченности населения субъектами розничной торговли ЛП. Следует отметить, что минимальная обеспеченность населения площадью (количеством) стационарных торговых объектов на 1000 человек составляет 2,9 [6]. Согласно официальным данным Воронежстата за 2024 год, городское население составило 1556,6 тыс. чел. (68,5%), сельское население — 716,8 тыс. чел. (31,5%). Располагая данными о количестве розничных фармацевтических организаций в городе (1275) и по области (1273), рассчитали соответствующие показатели обеспеченности розничными организациями на 1000 чел. (табл. 2).

Как видно из табл. 2, доступность фармацевтических услуг для жителей районов области выше, чем в городе и в регионе, однако фармацевтическая помощь сельскому населению в значительной мере оказывается медицинскими организациями и их подразделениями, а следовательно,

ограничена по сравнению с возможностями аптечных организаций.

Учитывая неравномерность размещения торговых организаций на территории анализируемого региона и основываясь на официальных данных о площади города Воронежа (597 км²) и области (52,2 тыс. км²), рассчитали обеспеченность региона розничными фармацевтическими организациями на единицу площади (табл. 3).

Полученные результаты указывают на высокую концентрацию аптечных организаций в пределах города, которая в 87 раз превышает аналогичный показатель по области.

Для детальной оценки ситуации с физической доступностью фармацевтической помощи в регионе с учетом неравномерности заселения районов области был проведен статистический анализ обеспеченности жителей районов области аптечными организациями в общем количестве 564. Методом группировки были определены 3 группы районов области по критерию обеспеченности — низкая, средняя и высокая — с соответствующими границами интервалов показателя обеспеченности: 0,099–0,469; 0,469–0,839; 0,839–1,2.

В табл. 4 приведены результаты группировки районов Воронежской области по показателю

Таблица 3

**ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ РОЗНИЧНЫМИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ
В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ**

Обеспеченность розничными организациями в городе, количество на км²	Обеспеченность розничными организациями по области, количество на км²
2,18	0,025

**ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ АПТЕЧНЫМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ
В РАЙОНАХ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ**

Городской округ / муниципальный район	Количество АО	Население, тыс. чел.	Обеспеченность
Низкая обеспеченность			
Эртильский	2	20,2	0,09901
Россошанский	16	86,9	0,18412
Богучарский	7	37,2	0,188172
г. Нововоронеж	6	30,6	0,196078
Павловский	15	49,3	0,30426
Борисоглебский	21	67,3	0,312036
Бутурлиновский	14	42,3	0,330969
Каширский	8	22,8	0,350877
Острогожский	20	54,1	0,369686
Лискинский	36	94,9	0,379347
Бобровский	19	48,6	0,390947
Семилукский	28	67,2	0,416667
Поворинский	14	31	0,451613
Новохоперский	16	34,9	0,458453
Грибановский	13	28,3	0,459364
Средняя обеспеченность			
Панинский	11	23,6	0,466102
Воробьевский	7	14,8	0,472973
Подгоренский	11	22,5	0,488889
Кантемировский	16	30,6	0,522876
Калачеевский	24	45,5	0,527473
Верхнехавский	12	22,7	0,528634
Репьевский	8	15	0,533333
Терновский	9	16,8	0,535714
Каменский	9	16,7	0,538922
Ольховатский	12	21,1	0,56872
Таловский	20	34,3	0,58309
Хохольский	18	30	0,6

Окончание табл. 4

Городской округ / муниципальный район	Количество АО	Население, тыс. чел.	Обеспеченность
Новоусманский	59	90,2	0,654102
Нижнедевицкий	12	17,7	0,677966
Аннинский	29	34,8	0,833333
Высокая обеспеченность			
Рамонский	35	40,5	0,864198
Петропавловский	15	16,4	0,914634
Верхнемамонский	22	18,2	1,208791

обеспеченности аптечными организациями на 1000 чел. Установлено, что в Эртильском районе обеспеченность аптечными организациями находится на критически низком уровне.

Как следует из полученных результатов, в регионе отмечается преимущественно низкая и средняя обеспеченность жителей области аптечными организациями, что, безусловно, снижает доступность фармацевтической помощи как в части лекарственного, так и нелекарственного ассортимента.

ВЫВОДЫ

В Воронежской области наблюдается положительная динамика количества фармацевтических организаций. В структуре фармрозницы доминируют организации частной формы собственности с преимущественным расположением в городе Воронеже. Наиболее предпочтительной формой организации аптечной деятельности для города является аптечный пункт. Отмечен низкий показатель присутствия на региональном фармацевтическом рынке аптечных организаций с правом изготовления лекарственных препаратов.

Сравнительный анализ обеспеченности населения города и области розничными фармацевтическими организациями установил, что фармацевтическая помощь сельскому населению в значительной мере оказывается медицинскими организациями и их подразделениями, ассортимент которых ограничен и включает только ЛП. Недостаточная физическая доступность фармацевтических услуг требует регуляторных

и организационных преобразований в региональной системе лекарственного обеспечения. В качестве перспективного направления повышения доступности фармацевтической помощи жителям сельских и труднодоступных районов наряду с передвижными аптечными пунктами видится вариант открытия в районах области аптечных пунктов с форматом работы «под заказ» и возможностью доставки или самовывоза товара из аптеки, что предотвратит излишние затраты аптечной организации и повысит физическую доступность фармацевтической помощи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Решение Президиума Совета законодателей Российской Федерации при Федеральном Собрании Российской Федерации «Качество и доступность медицинской помощи: актуальные задачи» (Москва, 27 апреля 2025 г.).
2. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». – Опубликован в «Российской газете» от 14.04.2010 №78.
3. Гаджиев Н.Г. Анализ функционирования регионального рынка услуг розничной торговли лекарственными препаратами и медицинскими изделиями. Проблемы и пути решения / Н.Г. Гаджиев, Е.С. Коноваленко // Вестник Дагестанского государственного университета. Серия 3: Общественные науки. – 2023. – Т. 38, №2. – С. 22–33.
4. Петрухина И.К. Розничный сектор фармацевтического рынка РФ: Анализ региональных особенностей / И.К. Петрухина, Р.И. Ягудина,

- Т.К. Рязанова и др. // Ремедиум. – 2019. – №10. – С. 8–28.
5. Стали известны первые итоги эксперимента по работе мобильных аптек. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Stali-izvestny-pervye-itogi-eksperimenta-po-rabote-mobilnyh-aptek.html>
 6. Постановление правительства РФ от 5 мая 2023 г. №704 «Об утверждении Правил установления субъектами Российской Федерации нормативов минимальной обеспеченности населения площадью торговых объектов и методики расчета нормативов минимальной обеспеченности населения площадью торговых объектов, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». – Собрание законодательства РФ, 8 мая 2023 г. №19 ст. 3471.
 7. Шаповалова В.А. Организационно-правовые мероприятия по повышению доступности лекарственных средств в сельской местности в условиях реформирования здравоохранения (судебно-фармацевтические аспекты) / В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов, Н.А. Хмелевской // Фармация Казахстана. – 2017. – №6(192). – С. 25–29.

ANALYSIS OF PHYSICAL ACCESSIBILITY OF PHARMACEUTICAL CARE AT THE REGIONAL LEVEL

I.A. Zanina, A.A. Golovina, A.D. Zvyagintseva

Voronezh State University, Voronezh, Russia

In the context of the active work of the Ministry of Health of the Russian Federation to improve the accessibility of pharmaceutical care, the issues of physical accessibility of pharmaceutical care to the population at the regional level are relevant. In this study, an analysis of regional indicators of the provision of the population with pharmaceutical organizations was carried out (using the example of the Voronezh region). A low presence of pharmacy organizations with the right to compound medicines in the regional pharmaceutical market was noted. Pharmaceutical care to the rural population is largely provided by medical organizations and their departments, which have only a limited assortment of drugs.

Keywords: pharmaceutical care, accessibility, region

УДК 615.21

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.80.35.008>

ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ ЭКСТРАКТА СУХОГО ОЧИЩЕННОГО

Е.Н. Курманова, канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии Центра доклинических исследований ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

kurmanova1968@yandex.ru

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

eferubko@yandex.ru

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

lupanova@vilarnii.ru

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

А.А. Маркарян, доктор фарм. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

В настоящее время актуален поиск растений, которые могут стать источниками БАВ для создания новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. Одним из таких растений является софора японская (*Stiphnotobium japonicum* L.). В связи с этим в ФГБНУ ВИЛАР разработан способ получения экстракта софоры японской сухого очищенного с содержанием суммы флавоноидов в пересчете на кемпферол-глюкозид (астрагалин) $32,14 \pm 0,96\%$. Целью данного исследования было изучение противовоспалительного и гастропротективного действия очищенного экстракта плодов софоры японской для оценки перспективы его использования в качестве фармацевтической субстанции. Изучение противовоспалительной активности экстракта плодов софоры выполняли с применением экспериментальной модели 1% формалинового отека при четырехдневном введении мышам. Для воспроизведения патологического состояния слизистой оболочки желудка однократно вводили крысам спирт этиловый 95–96% в дозе 1,0 мл на животное. В результате проведенных экспериментов установлено противовоспалительное и гастропротективное действие плодов софоры японской экстракта сухого очищенного.

Ключевые слова: плодов софоры японской экстракт сухой очищенный, противовоспалительное действие, гастропротективное действие, формалиновый отек, острая этаноловая язва

Важнейшей задачей современной фармакологии 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. В связи с этим актуален поиск растений, которые могут стать источниками БАВ для создания новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.

Одним из таких растений является софора японская (*Stiphnotobium japonicum* L.), семейства бобовые (*Fabaceae*), многолетнее листопадное дерево. Оно культивируется как медоносное

и декоративное растение 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 применяется в традиционной медицине Китая, Японии, Кореи. Лечебные средства, полученные из различных частей данного растения, используются в качестве противоотечного, детоксицирующего и других средств [2]. Цветки и бутоны софоры японской включены в Китайскую и Европейскую фармакопеи [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 экстракта софоры японской (*Stiphonolobium japonicum* L.) сухого очищенного с содержанием суммы флавоноидов в пересчете на кемпферол-глюкозид (астрагалин) $32,14 \pm 0,96\%$ (номер патента RU2814315C, 2024).

Учитывая полученные ранее данные о фармакологических свойствах идентифицированных в экстракте плодов софоры японской (*Stiphonolobium japonicum* L.) биологически активных веществ [4], **целью** данного исследования явилось изучение (в рамках проведения фармакологического скрининга) противовоспалительного и гастропротективного действия очищенного экстракта плодов софоры японской для оценки перспективы его использования в качестве фармацевтической субстанции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа выполнена по Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, 2019 г.), Правилам надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств (утв. решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №81), Национальному стандарту Российской

Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012 г.) и в соответствии с федеральными законами от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 28.11.2018) «Об обращении лекарственных средств» и от 22.12.2014 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» [5–8].

Эксперименты на животных проведены в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [9]. Производитель животных — Филиал «Андреевка» ФГБНУ «НЦБТ» ФБМА России (Московская область). Лабораторные животные содержались в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе. Перед началом каждого эксперимента животные находились на карантине 14 дней.

Исследования выполнены в соответствии со стандартными операционными процедурами исследователя (СОП). Процедуры с использованием животных до их начала рассматривались и утверждались комиссией по гуманному обращению с животными ФГБНУ ВИЛАР (протокол №133 от 03.02.2025).

Изучение противовоспалительной активности очищенного экстракта плодов софоры японской (ОЭПС) выполняли с применением экспериментальной модели 1% формалинового отека при четырехдневном введении мышам [10].

В эксперименте задействованы белые нелинейные мыши-самцы массой 20–22 г в количестве 30 особей. Животные были разделены на 3 группы по 10 особей в каждой. Животным опытных групп экстракт вводили в установленной нами ранее экспериментально-терапевтической дозе 200 мг/кг.

Препаратом сравнения являлся препарат Диклофенак® (ООО «Озон», Россия) в дозе 10 мг/кг, согласно инструкции и коэффициенту пересчета доз для лабораторных животных (мыши) [10]. Исследуемые вещества суспендировали в 1% крахмальном геле и вводили крысам внутривентрикулярно 1 раз в сутки на протяжении 4 суток. Контрольные животные получали крахмальный гель в эквивалентном объеме.

Формалиновый отек вызывали однократным субплантарным введением под апоневроз задней правой лапки мыши через час после последнего введения препарата 0,05 мл 1% формалина («Химмед», Россия). Через 3 часа после

этого на пике воспаления животных подвергли эвтаназии с помощью углекислого газа и зарегистрировали массу ампутированных конечностей мышцей с развитием отека и здоровых и рассчитали прирост объема экссудата (мг). О развитии отека судили по разнице в массе лапок контрольных и опытных животных и рассчитали противовоспалительный (противоэкссудативный) эффект по формуле:

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

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.

Изучение влияния софоры японской экстракта сухого очищенного на гастропротективную (противоязвенную) активность проводилось на модели острой этаноловой язвы [10].

В эксперименте были использованы белые нелинейные крысы-самцы массой 180–220 г в количестве 30 особей. Животные были разделены на 3 группы по 10 особей в каждой. Животным опытной группы экстракт вводили в дозе 200 мг/кг. Препаратом сравнения являлся Плантаглюцид® («Вифитех», Россия) в дозе 250 мг/кг, согласно инструкции и коэффициенту пересчета доз для лабораторных животных (крысы) [10]. Исследуемые вещества суспендировали в 1% крахмальном геле и вводили крысам внутривентрально 1 раз в сутки на протяжении 4 суток. Контрольные животные получали крахмальный гель в эквивалентном объеме. Все препараты вводили крысам при помощи зонда в утренние часы, за 1 час до кормления.

Для воспроизведения патологического состояния слизистой оболочки желудка однократно вводили крысам спирт этиловый 96% (ПХФК «Медхимпром», Россия) в дозе 1,0 мл на животное с последующей эвтаназией крыс в CO_2 -камере через 1 час после введения фармакологического агента.

После эвтаназии крыс желудок и двенадцатиперстную кишку извлекали. Желудок (по большой кривизне) и двенадцатиперстную кишку разрезали и промывали в натрия хлорид буфусе, 0,9% (ПФК «Обновление», Россия). Затем при помощи микроскопа бинокулярного стереоскопического МБС-10 (увеличение 1, миллиметровая шкала) производили подсчет площади язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вычисляли индекс Паулса (ИП) и терапевтический эффект.

ИП вычисляли по формуле:

$$\text{ИП} = A \cdot B / 100,$$

где A — среднее количество язв на одно животное; B — количество животных с язвами в группе.

Затем вычисляли терапевтический эффект (ТЭ) по формуле:

$$\text{ТЭ} = \text{ИП контроль} / \text{ИП опыт},$$

при $\text{ТЭ} = 2$ и более считают, что исследуемые вещества оказывают гастропротективное действие [10].

Статистические данные обрабатывали с помощью лицензионной программы Statistica version 13 (TIBCO Software Inc, США). Для оценки значимости различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли параметрический t -критерий Стьюдента, для ненормального распределения — U -критерий Манна — Уитни. 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 $p < 0,05$. Для всех количественных данных вычисляли среднюю арифметическую величину — M и стандартную ошибку средней арифметической — m .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения противовоспалительного действия ОЭПС приведены в **табл. 1**.

В результате статистического анализа выявлено, что изучаемый экстракт при четырехдневном введении обладал противовоспалительным эффектом. Он уменьшал 1% формалиновый отек в дозе 200 мг/кг на 16%, по сравнению с контрольной группой животных.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов установлено достоверное противовоспалительное действие плодов софоры японской экстракта сухого очищенного.

При изучении гастропротективного действия софоры японской экстракта сухого очищенного были получены результаты, представленные в **табл. 2**.

В результате анализа полученных данных установлено, что в условиях этаноловой экспериментальной модели язвы желудка при введении

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЛИЯНИЯ ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ФОРМАЛИНОВЫЙ ОТЕК ЛАП МЫШЕЙ

Группы	Доза, мг/кг	Противовоспалительный эффект, мг	% к контролю
Контроль	—	128,6±14,3	—
ОЭПС	200	108,1±3,3*	16
Диклофенак®	10	87,0±6,3*	32

* Здесь и везде различия статистически значимы по сравнению с контролем при $p < 0,05$

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЛИЯНИЯ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ ЭКСТРАКТА СУХОГО НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА У КРЫС

Группы	Доза, мг/кг	Крысы с язвами, %	Средняя площадь язвенной поверхности, мм ²	ИП, отклонение, %	ТЭ
Контроль	—	100	26,9±3,8	26,9 —	—
ОЭПС	200	100	4,4±0,7*	4,1 84	6,7
Плантаглюцид®	250	100	15,8±0,5*	15,8 40	1,7

софоры японской экстракта сухого очищенного в дозе 200 мг/кг выявлен достоверный гастропротективный эффект — уменьшение площади язвенных дефектов на 84%, ТЭ = 6,7. При введении препарата-референта в дозе 250 мг/кг площадь язвенных дефектов сократилась на 40%, ТЭ = 1,7.

Таким образом, в результате проведенного эксперимента установлено, что экстракт оказывал достоверно выраженное гастропротективное действие.

Установленная противовоспалительная и гастропротективная активность экстракта может быть обусловлена входящим в его состав комплексом фенольных соединений. Согласно литературным данным, оксиматрин, выделенный из софоры японской, обладает антиоксидантными, противовоспалительными свойствами. Рутин, как известно, обладает Р-витаминной активностью, принимает участие в окислительно-восстановительных процессах [11]. Также противовоспалительным эффектом обладает софорикозид, входящий в состав плодов софоры японской [12].

ВЫВОДЫ

Учитывая установленные нами у очищенного экстракта плодов софоры японской противовоспалительные и гастропротективные свойства, данный экстракт является перспективным для создания на его основе новых фармацевтических субстанций.

Исследования выполнены в рамках темы НИР «Направленный скрининг, оценка фармакологической активности и безопасности биологических активных веществ и фармацевтических композиций на их основе» (FGUU-2025-0003).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. He X., Bai Ya., Zhao Z. et al. Local and traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Sophora japonica* L.: A review / *Journal of Ethnopharmacology*. — 2016. — Vol. 187. — P. 160–182. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.04.014>.

2. Thabit S., Handoussa H., Roxo M. et al. *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott Fruits Increase Stress Re-sistance and Exert Antioxidant Properties in *Caenorhabditis elegans* and Mouse Models / *Molecules*. — 2019. — Vol. 24(14). — P. 2633. DOI: 10.3390/molecules24142633.
3. Madden E., McLachlan C., Oketch-Rabah H. et al. *United States Pharmacopeia comprehensive safety review of Styphnolobium japonicum flower and flower bud / Research Phytotherapy*. — 2022. — Vol. 36(5). — P. 2061–2071. DOI: 10.1002.ptr.7438.
4. Лупанова И.А., Шишканов Д.В., Курманова Е.Н., Ферубко Е.В., Уютова Е.В., Сайбель О.Л., Карабаева В.В., Трумпе Т.Е. Оценка фармакологической активности экстракта плодов софоры японской // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. — 2024. — №2. — С. 70–76.
5. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».
6. Российская Федерация. Законы. «Об обращении лекарственных средств»: Федеральный закон №61-ФЗ: [принят Государственной думой 24 мая 2010 года: одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года]. — Текст: непосредственный.
7. Российская Федерация. Законы. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»: Федеральный закон №429-ФЗ: [принят Государственной думой 9 декабря 2014 года: одобрен Советом Федерации 17 декабря 2014 года]. — Текст: непосредственный.
8. Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» (утв. решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №81).
9. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. — Страсбург, 18 марта 1986 г.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
11. Ковалева Л.Г., Сампиев А.М., М.Р. Хочава М.Р., Никифорова Е.Б. Современное состояние и перспективы дальнейшего исследования плодов софоры японской / *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. — 2012. — №22 (141). — С. 163–170.
12. Сайбель О.Л., Радимич А.И., Дул В.Н., Адамов Г.В. Перспективы использования софоригозида в качестве активной фармацевтической субстанции // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. — 2018. — №4. — С. 35–40.

ASSESSMENT OF THE ANTI-INFLAMMATORY AND GASTROPROTECTIVE PROPERTIES OF JAPANESE SOFORA EXTRACT DRY PURIFIED

E.N. Kurmanova¹, E.V. Ferubko¹, I.A. Lupanova¹, T.D. Dargaeva¹, A.A. Markaryan²

¹ All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (FGBNU VILAR), Moscow, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Currently, the search for plants that can serve as sources of biologically active substances for the creation of new highly effective and safe medicines is relevant. One such plant is the Japanese Sophora (*Stiphonolobium japonicum* L.). In this regard, the Federal State Budgetary Scientific Institution VILAR has developed a method for obtaining a dry purified extract of Japanese Sophora with a content of flavonoids in terms of kaempferol-glucoside (astragalin) of 32.14±0.96%. The aim of this study was to investigate the anti-inflammatory and gastroprotective effect of purified Japanese Sophora extract in order to assess the prospects of its use as a pharmaceutical substance. The anti-inflammatory activity of Sophora extract was studied using an experimental model of 1% formalin edema in four-day-old mice. To reproduce the pathological condition of the gastric mucosa, rats were injected with 95–96% ethyl alcohol at a dose of 1.0 ml per animal. As a result of these experiments, the anti-inflammatory and gastroprotective effects of the dry purified extract of Japanese Sophora were established.

Keywords: Japanese Sophora extract, dry purified, anti-inflammatory effect, gastroprotective effect, formalin edema, acute ethanol ulcer

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.38.74.009>

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТОВ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ПЕРВОЙ ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н.С. Баранова, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ORCID: 0000-0003-1745-5354

baranova_ns@mail.ru

М.С. Грись, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ORCID: 0000-0002-6743-7368

Н.Н. Спирин, профессор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ORCID: 0000-0001-9078-589X

Е.Г. Шипова, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ORCID: 0000-0003-2193-0816

Д.В. Киселев, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ORCID: 0000-0002-7007-2419

А.А. Баранов, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ORCID: 0000-0001-7847-1679А.А. Маркарян, доктор фарм. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Проведена оценка связи реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ) с безопасностью терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) первой линии, у больных рассеянным склерозом (РС). Обследовано 85 пациентов с РС, которые находились на терапии ПИТРС первой линии: 50 (58,8%) человек находились на терапии высокодозными интерферонами бета (ИНФβ), 35 – на терапии глатирамера ацетатом (ГА). У 37 (43,5%) пациентов зарегистрированы клинические признаки реактивации ПГВИ, у 21 (24,7%) она ассоциировалась с развитием обострения РС на момент осмотра или в анамнезе (ВАО). Выраженность нежелательных явлений (НЯ) в виде системной реакции на введение препарата была достоверно выше при применении ИНФβ, чем ГА ($p < 0,01$). Системные НЯ достоверно чаще встречались при наличии ПГВИ (54,1%) и ВАО+ (57,1%), чем без них (соответственно 20,8%, $p < 0,01$; 28,1%, $p < 0,05$), независимо от применения конкретного ПИТРС. Выраженность системных НЯ также была достоверно выше в группе с ПГВИ ($p < 0,01$). Обнаружена достоверная корреляция между ПГВИ, ВАО+ и системными НЯ (соответственно $r = 0,35$, $p < 0,001$; $r = 0,26$, $p < 0,01$). На фоне терапии ИНФβ системные НЯ достоверно чаще встречались при наличии ПГВИ (56,0%) и ВАО+ (66,7%),

чем без них (соответственно 28,0%, $p < 0,01$; 34,1%, $p < 0,05$). Выраженность данного синдрома была значимо выше в группе с ПГВИ, чем без нее ($p < 0,05$). При терапии ГА системные и локальные НЯ достоверно чаще встречались у больных с ПГВИ, значимо больше была и выраженность этих синдромов ($p < 0,05$). При длительном применении ИНФβ и ГА пациенты с РС имеют повышенный риск реактивации герпес-вирусных инфекций, которые потенциально связаны с развитием НЯ.

Ключевые слова: рассеянный склероз, ПИТРС, нежелательные явления, герпес

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с аутоиммунно-воспалительным и нейродегенеративным механизмами развития [1]. Современные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), первой и второй линий позволили существенно снизить, а иногда и практически полностью контролировать активность патологического процесса [2]. Длительный опыт применения интерферонов бета (ИНФβ) и глатирамера ацетата (ГА) при РС продемонстрировал их сходную эффективность, хорошую долгосрочную безопасность и переносимость [3–7].

Однако на их фоне нередко наблюдается развитие нежелательных явлений (НЯ) в месте введения препарата (боль, отек, припухлость, зуд и др.) или системных проявлений (повышение температуры, гриппоподобный синдром и др.) [3,8–10]. Возможна и активация герпес-вирусной инфекции [4,6,11,12], которая играет важную роль как в развитии РС [13,14], так и в прогрессировании патологического процесса [15,16]. Рецидивирующий герпес у больных РС рассматривается как один из неблагоприятных факторов, позволяющих с высокой достоверностью прогнозировать 6-месячный риск возникновения и сохранения гриппоподобного синдрома (ГПС) на фоне терапии ИНФβ [17]. Ранее нами было показано снижение эффективности ПИТРС первой линии на фоне реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ) [18].

При этом остаются малоизученными вопросы переносимости терапии ПИТРС первой линии (ИНФβ и ГА) при наличии реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции, что и обусловило актуальность настоящей работы.

Цель исследования — оценка связи ПГВИ с безопасностью терапии ПИТРС первой линии у больных РС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе Научно-образовательного центра демиелинизирующих заболеваний (руководитель — профессор Н.Н. Спирин) ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России в соответствии с планом научно-исследовательских работ вуза. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 10 октября 2013 года). Все больные подписали добровольное информированное согласие. Набор пациентов проводился в период с ноября 2013 года по июнь 2018 года.

Обследовано 85 пациентов с РС, которые находились на терапии ПИТРС первой линии, из них 61 (71,8%) женщина и 24 (28,2%) мужчины (**табл. 1**). Возраст больных на момент исследования составил 38,00 (32,00; 46,00) лет (от 19 до 50 лет), а возраст дебюта РС — 28,00 (22,00; 35,00) лет. Длительность болезни варьировала от 1-го до 31 года (медиана: 9,00 (3,00; 15,00) лет). Медиана уровня EDSS на момент исследования была 2,5 (2,00; 4,00) балла (от 1 до 6,5 балла).

На момент осмотра у большинства больных РС — 83,5% (71 человек) наблюдалось ремиттиру-

ющее течение заболевания (РРС); у 16,5% (14 человек) — вторично-прогрессирующее течение РС (ВПРС). У 75 (88,2%) была достигнута ремиссия заболевания, обострение имело место у 10 (11,8%) больных. За обострение принимали субъективные (сообщаемые пациентом) или объективные симптомы, характерные для острого воспалительного демиелинизирующего процесса в ЦНС (фокального или мультифокального), длительностью не менее 24 часов, при исключении других возможных причин, подтвержденные данными объективного исследования неврологического статуса, после того как неврологическое состояние больного было стабильным или улучшалось на протяжении не менее месяца [19]. Под ремиссией понимали существенное улучшение неврологических симптомов, которые длились не менее 1 месяца. При этом высокоактивный РС (по классификации Lublin F.) с 2-мя и более инвалидизирующими обострениями в течение года наблюдался у 5 (7%) из обследованной группы больных.

Длительность лечения ПИТРС колебалась от 2-х до 120 месяцев (медиана — 35,00 (15,00; 77,00) месяцев). 50 (58,8%) человек находились на терапии высокодозными ИНФβ длительностью от 2-х до 112 месяцев (медиана — 26,00 (12,00; 65,00) месяцев). ИНФβ-1a получали 27 (54,0%) пациентов (медиана — 28,00 (15,00; 60,00) месяцев), ИНФβ-1b — 23 (46,0%) больных (медиана — 22,00 (11,00; 77,00) месяца). На терапии ГА находились 35 человек (41,2%), длительность которой варьировала от 12 до 120 месяцев (медиана — 68,00 (30,00; 83,00) месяцев).

Пациентам проводилось комплексное клиническое и неврологическое обследование, включавшее оценку неврологического статуса с использованием двойной оценочной системы J. Kurtzke: шкалы неврологического дефицита (FS) и расширенной шкалы инвалидизации (EDSS); анкетирование (наличие/отсутствие частых обострений лабиального и генитального герпеса, герпетического гингивостоматита, наличие хронического тонзиллита, субфебрилитета, вакцинаций, частых ОРВИ, осмотр на наличие герпетических проявлений).

Переносимость проводимой терапии ПИТРС оценивали на основании анкеты/опросника по выявлению нежелательных явлений [8]. Анализировались местные и общие побочные эффекты.

Наличие герпетической инфекции у больных РС диагностировали на основании типичных клинических признаков в момент осмотра или в анамнезе. Реактивацию ПГВИ регистрировали

Таблица 1

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩЕЙ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ РС
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПИТРС (ИНФ И ГА) (МЕ, 25-й; 75-й ПЕРЦЕНТИЛИ)**

Признаки	Терапия ПИТРС (n=85)
Пол: мужчины, n (%)	24 (28,2)
женщины, n (%)	61 (71,8)
Возраст на момент осмотра (годы)	38,00 (32,00; 46,00)
Возраст дебюта (годы)	28,00 (22,00; 35,00)
Длительность заболевания (лет)	9,00 (4,00; 15,00)
EDSS на момент осмотра (баллы)	2,50 (2,00; 4,00)
Течение заболевания: РРС, n (%)	71 (83,5)
ВПРС, n (%)	14 (16,5)
Наличие обострений, n (%)	10 (11,8)
Число обострений	4,00 (3,00; 6,00)
Среднегодовая частота обострений	0,50 (0,32; 0,88)
Наличие активности (клинически + МРТ) (n=71), n (%)	36 (50,1)
Высокоактивный (n=71), n (%)	5 (7,0)
Появление новых очагов на МРТ, n (%)	26 (30,6)
Очаги на МРТ, накапливающие Gd ⁺ , n (%)	21 (24,7)
Скорость прогрессирования (балл/год)	0,33 (0,20; 0,50)
Продолжительность 1-й ремиссии (месяцы)	12,00 (6,00; 27,00)
Скорость нарастания неврологического дефицита (СННД), (баллы)	0,57 (0,33; 1,33)
Сроки достижения инвалидизации EDSS=3 (лет)	0,00 (0,00; 7,00)
FS Куртцке (сумма неврологического дефицита, СНД), (баллы)	6,00 (3,00; 8,00)
Длительность ПИТРС (месяцы)	35,00 (15,00; 77,00)
ПИТРС: ИНФβ, n (%), из них:	50 (58,8)
ИНФβ-1a, n (%)	27 (54,0)
ИНФβ-1b, n (%)	23 (46,0)
Длительность ПИТРС ИНФβ (месяцы)	26,00 (12,00; 65,00)
Длительность ПИТРС ИНФβ-1a (месяцы)	28,00 (15,00; 60,00)
Длительность ПИТРС ИНФβ-1b (месяцы)	22,00 (11,00; 77,00)
ПИТРС: ГА, n (%)	35 (41,2)
Длительность ПИТРС ГА (месяцы)	68,00 (30,00; 83,00)
Персистирующая герпес-вирусная инфекция, n (%)	37 (43,5)
Вирус-ассоциированное обострение (ВАО), n (%)	21 (24,7)

при наличии одновременно клинических (типичные везикулезные высыпания, субфебрилитет, лимфаденопатия, артралгии, миалгии и т. п.) и серологических признаков; либо при наличии только частых (2 и более в год) рецидивов клинических признаков герпес-вирусной инфекции. В случае наличия связи реактивация ПГВИ с развитием обострения болезни на момент обследования или в анамнезе подобную ситуацию квалифицировали как вирус-ассоциированное обострение (BAO). В группу больных РС без признаков BAO были включены пациенты с редкими (менее 1 раза в год) клиническими проявлениями герпетической инфекции, не приводящими к обострению РС, и серологическими данными отсутствия реактивации герпетической инфекции.

У 37 (43,5%) пациентов зарегистрированы клинические признаки реактивации ПГВИ, а у 21 (24,7%) больных реактивация ПГВИ ассоциировалась с развитием обострения РС (BAO+). BAO диагностировали у 17 пациентов в анамнезе, у 4 — на момент осмотра, из них у всех были везикулярные высыпания в сочетании с высокими титрами IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2, у 3 — IgM к капсидному антигену ВЭБ.

Инструментальные методы исследования включали в себя МРТ головного и спинного мозга, проводившуюся при первичном осмотре и в динамике через 12 и 24 месяца. Для проведения МРТ использовался томограф Siemens Symphony с закрытым контуром и разрешающей способностью 1,5 Тесла в стандартных режимах T1, T2, FLAIR, с контрастным усилением препаратами гадолиния в дозе от 0,1 до 0,2 мл/кг массы тела и переносом намагниченности.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна — Уитни, а при сравнении трех и более групп — критерий Краскела — Уоллиса (для независимых групп). Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили], среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ — SD). Для сравнения выборок по качественному признаку и при оценке долей встречаемости признака использовался Хи-квадрат с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

1. Переносимость терапии ИНФβ и ГА

Практически все больные, получающие препараты высокодозных ИНФβ или ГА, в процессе лечения отмечали появление НЯ, в большинстве случаев носивших легкий или умеренный характер (табл. 2). Выраженность системной реакции на введение препарата была достоверно выше при применении ИНФβ, чем ГА ($p < 0,01$). Напротив, на фоне терапии ГА в сравнении с ИНФβ значительно преобладали частота и выраженность уплотнения кожи и липоатрофии ($p < 0,05$ и $p < 0,01$).

Встречаемость и выраженность таких локальных нежелательных реакций, как боль, болезненность, отечность, гиперемия, зуд, достоверно не различались в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Некроз кожи развился только у одного больного, получавшего ИНФβ. При этом на фоне терапии ИНФβ несколько чаще встречалась реактивация ПГВИ, а частота встречаемости BAO была практически одинаковой.

2. Герпес-вирусная инфекция и переносимость терапии ИНФβ и ГА

В табл. 3 представлена частота встречаемости и выраженность НЯ в общей группе больных на фоне терапии ПИТРС в зависимости от наличия или отсутствия ПГВИ и BAO.

Системные НЯ достоверно чаще встречались при наличии ПГВИ (54,1%) и BAO+ (57,1%), чем без них (соответственно: 20,8%, $p < 0,01$; 28,1%, $p < 0,05$). Их выраженность была достоверно выше в группе с ПГВИ ($p < 0,01$). Обнаружена достоверная корреляция между ПГВИ, BAO+ и системными НЯ (соответственно: $r = 0,35$, $p < 0,001$; $r = 0,26$, $p < 0,01$).

В группах ПГВИ и BAO+ пациенты имели более высокую длительность использования ИНФβ. Кроме того, при ПГВИ частота назначения препаратов ИНФβ была выше, чем без них. Частота встречаемости и выраженность локальных нежелательных реакций не различалась между сравниваемыми группами ($p > 0,05$ во всех случаях).

В табл. 4 и 5 представлены данные анализа влияния герпес-вирусной инфекции на развитие НЯ отдельно на фоне терапии ИНФβ и ГА.

На фоне терапии ИНФβ системные НЯ достоверно чаще встречались при наличии ПГВИ (56,0%) и BAO+ (66,7%), чем без них (соответственно: 28,0%, $p < 0,01$; 34,1%, $p < 0,05$). Выраженность данного синдрома была значимо выше в группе с ПГВИ, чем без нее ($p < 0,05$). При наличии герпес-вирусной инфекции длительность применения ИНФβ была больше. По другим НЯ обе группы не различались.

Подобная закономерность имела место и на фоне терапии ИНФβ-1а. Так, системные реакции встречались у 53,3% больных с ПГВИ и 71,4% с ВАО+, и только в 16,7% и 25,0% в группах без герпес-вирусной инфекции ($p<0,05$ в обоих случаях). Выраженность ГПС была значимо выше в группе с ПГВИ, чем без него ($p<0,05$). В группе с ПГВИ длительность ПИТРС также была значимо больше, чем без нее (соответственно: 37,50 (17,00; 72,00) и 19,00 (15,00; 28,00) месяцев ($p<0,05$). При этом длительность терапии ИНФβ-1а была практически одинаковой у пациентов с ВАО+ и без него (28,00 (16,00; 65,00) и 26,00 (15,00;

50,00) месяцев соответственно, $p>0,05$). По другим НЯ сравниваемые группы не различались.

В отличие от ИНФβ-1а на фоне терапии ИНФβ-1b различия между группами больных с ПГВИ и ВАО+ по частоте встречаемости как системных реакций (соответственно: 60,0% и 38,5%; 60,0% и 44,4%, $p>0,05$), так и других НЯ не достигали статистической значимости. Как и при ИНФβ-1а, в группах с герпес-вирусной инфекцией больные получали ИНФβ-1b более длительное время, однако эти различия не достигали статистической значимости (ПГВИ: 50,50 (11,00; 80,00) и 13,00 (11,00; 40,00) месяцев; ВАО: 77,00

Таблица 2

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ МЕСТНЫХ И СИСТЕМНЫХ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПИТРС

Признаки	Терапия ИНФβ (n=50)	Терапия ГА (n=35)
Нежелательные явления, n (%)	50 (100)	34 (97,6)
Системные реакции, n (%)	21 (42,0)	9 (25,7)
Выраженность системных реакций на ПИТРС (баллы), (Ме, 25-й; 75-й перцентили)	7,00 (4,00; 12,00) **	2,00 (0,00; 9,00)
Местные, n (%)	50 (100)	34 (97,6)
Боль при введении, n (%)	38 (76,0)	29 (82,8)
Боль при введении, выраженность (M±SD)	3,68±3,29	2,89±2,23
Болезненность при пальпации, n (%)	28 (56,0)	25 (71,4)
Болезненность при пальпации, выраженность (M±SD)	2,62±3,08	2,54±2,48
Отечность в месте инъекции, n (%)	17 (34,0)	17 (48,6)
Отечность в месте инъекции, размер (M±SD)	0,52±0,84	0,69±0,87
Уплотнение, n (%)	22 (44,0)	25 (71,4) *
Уплотнение, размер (M±SD)	0,54±0,68	0,91±0,74*
Гиперемия, n (%)	34 (68,0)	25 (71,4)
Гиперемия, размер (M±SD)	1,06±0,91	1,11±0,90
Некроз, n (%)	1 (2,0)	0 (0,0)
Зуд, n (%)	18 (38,0)	17 (48,6)
Зуд, выраженность (M±SD)	0,52±0,76	0,74±0,95
Липоатрофии, n (%)	1 (2,0)	10 (28,6) **
Липоатрофии, выраженность (M±SD)	0,02±0,14	0,51±0,95*
ПГВИ, n (%)	25 (50,0)	12 (34,3)
ВАО, n (%)	12 (24,0)	9 (25,7)

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, между группами

(32,00; 80,00) и 12,00 (9,00; 63,00) месяцев, $p > 0,05$ в обоих случаях).

На фоне терапии ГА системные реакции также чаще встречались у больных с герпес-вирусной инфекцией, но только для ПГВИ они были статистически значимыми ($p < 0,05$, табл. 5).

Выраженность данного синдрома была выше в этих группах. Кроме того, у больных с ПГВИ достоверно чаще, чем без нее, встречались такие НЯ, как болезненность при пальпации, уплотнение и зуд в месте введения препарата ($p < 0,05$). Значимо больше была и выраженность этих синдромов ($p < 0,05$).

Таблица 3

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНЫХ И МЕСТНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ПГВИ И ВАО НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПИТРС (n=85)

Признаки	ПГВИ+, (n=37)	ПГВИ-, (n=48)	ВАО+, (n=21)	ВАО-, (n=64)
	1	2	3	4
Длительность ПИТРС	40,00 (20,00; 77,00)	31,00 (15,00; 72,00)	65,00 (29,00; 81,00)	34,50 (15,00; 70,50)
ПИТРС: ИНФВ, n (%)	25 (67,6)	25 (52,1)	12 (57,1)	38 (59,4)
ПИТРС: ГА, n (%)	12 (42,4)	23 (47,9)	19 (42,9)	26 (40,6)
Системные реакции, n (%)	20 (54,1)** ¹⁻²	10 (20,8)	12 (57,1)* ³⁻⁴	18 (28,1)
Выраженность системных реакций на ПИТРС (баллы), (Me, 25-й; 75-й перцентили)	9,00 (3,00; 13,00)** ¹⁻²	4,00 (0,00; 7,50)	9,00 (5,00; 13,00)	5,00 (1,00; 9,00)
Местные, n (%)	37 (100)	47 (97,9)	21 (100)	63 (98,4)
Боль при введении, n (%)	30 (81,1)	37 (77,1)	17 (80,9)	50 (78,1)
Боль при введении, выраженность (M±SD)	3,49±2,88	3,25±2,96	3,67±3,40	3,25±2,75
Болезненность при пальпации, n (%)	25 (67,6)	28 (58,3)	13 (61,9)	40 (62,5)
Болезненность при пальпации, выраженность (M±SD)	3,16±3,14	2,15±2,51	3,29±3,51	2,36±2,56
Отечность в месте инъекции, n (%)	16 (43,2)	18 (37,5)	10 (47,6)	24 (37,5)
Отечность в месте инъекции, размер (M±SD)	0,70±0,97	0,50±0,74	0,76±0,99	0,53±0,79
Уплотнение, n (%)	21 (56,8)	26 (54,2)	10 (47,6)	37 (57,8)
Уплотнение, размер (M±SD)	0,76±0,76	0,65±0,70	0,67±0,79	0,70±0,71
Гиперемия, n (%)	27 (72,9)	32 (66,7)	14 (66,7)	45 (70,3)
Гиперемия, размер (M±SD)	1,19±0,91	1,00±0,70	1,05±0,92	1,09±0,90
Некроз	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (5,6)
Зуд, n (%)	17 (45,9)	19 (39,6)	7 (33,3)	29 (45,3)
Зуд, выраженность (M±SD)	0,68±0,88	0,56±0,82	0,52±0,87	0,64±0,84
Липоатрофии, n (%)	4 (10,8)	7 (14,6)	2 (9,5)	9 (14,1)
Липоатрофии, выраженность (M±SD)	0,22±0,71	0,23±0,63	0,19±0,68	0,23±0,66

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, между группами

Подобные закономерности не были отмечены на фоне применения ИНФβ. Кроме того, в отличие от ИНФβ длительность терапии ГА была практически одинаковой во всех сравниваемых группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные метаанализов и реальной клинической практики свидетельствуют о том, что как

оригинальные высокодозные ИНФβ и ГА, так их биоаналоги и биосимиляры обладают сходной эффективностью в отношении снижения частоты развития рецидивов и прогрессирования РРС [4,9,20]. При этом именно безопасность во многом определяет индивидуальный выбор ПИТРС и длительность его применения [2].

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, реальной клинической практики и метаанализов

Таблица 4

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНЫХ И МЕСТНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ПГВИ И ВАО НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНФβ (n=50)

Признаки	ПГВИ+, (n=25)	ПГВИ-, (n=25)	ВАО+, (n=12)	ВАО-, (n=38)
	1	2	3	4
Длительность ПИТРС, (месяцы)	38,00 (16,00; 77,00) 0,06	16,00 (12,00; 32,00)	31,00 (16,50; 78,50)	22,00 (12,00; 60,00)
Системные реакции, n (%)	14 (56,0)*	7 (28,0)	8 (66,7)*	13 (34,1)
Выраженность системных реакций на ПИТРС (баллы), (Ме, 25-й; 75-й перцентили)	9,00 (6,00; 14,00)*	6,00 (4,00; 9,00)	9,50 (7,00; 13,50)	6,00 (3,00; 12,00)
Боль при введении, n (%)	19 (76,0)	19 (76,0)	10 (83,3)	28 (73,7)
Боль при введении, выраженность (M±SD)	3,76±3,24	3,60±3,39	4,42±3,75	3,45±3,14
Болезненность при пальпации, n (%)	14 (56,0)	14 (56,0)	6 (50,0)	22 (57,9)
Болезненность при пальпации, выраженность (M±SD)	2,88±3,29	2,36±2,89	3,25±3,81	2,42±2,83
Отечность в месте инъекции, n (%)	8 (32,0)	9 (36,0)	6 (50,0)	11 (29,0)
Отечность в месте инъекции, размер (M±SD)	0,52±0,87	0,52±0,82	0,83±1,02	0,42±0,76
Уплотнение, n (%)	10 (40,0)	12 (48,0)	5 (41,7)	17 (44,7)
Уплотнение, размер (M±SD)	0,52±0,71	0,56±0,65	0,58±0,79	0,52±0,65
Гиперемия, n (%)	17 (68,0)	17 (68,0)	8 (66,7)	26 (68,4)
Гиперемия, размер (M±SD)	1,08±0,95	1,04±0,88	1,08±0,99	1,05±0,89
Некроз, n (%)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Зуд, n (%)	8 (32,0)	11 (44,0)	3 (25,0)	16 (42,1)
Зуд, выраженность (M±SD)	0,48±0,82	0,56±0,71	0,42±0,90	0,55±0,72
Липоатрофии, n (%)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Липоатрофии, выраженность (M±SD)	0,00±0,00	0,04±0,20	0,00±0,00	0,03±0,16

* $p < 0,05$, между группами

свидетельствуют о достаточно хорошей переносимости длительной терапии ИНФβ и ГА [3,5,8,20,22]. Однако по данным недавно опубликованного систематического обзора при применении ИНФβ и ГА, у пациентов с РРС наблюдался достаточно широкий спектр неблагоприятных побочных эффектов [22]. Наиболее частыми НЯ были кожные (32,75%), печеночные (13,54%), аллергические (8,3%) и неврологические (5,68%) побочные эффекты. При этом большинство из них было

вызвано либо гиперчувствительностью, либо аутоиммунными реакциями, которые могут быть связаны с воздействием ГА и ИНФβ-1а на иммунную систему. Ранее также отмечалось, что терапия ИНФβ может вызывать не только местные, но и системные (псориазоподобные) дерматологические НЯ [24].

По нашим данным, при применении целенаправленного (анкета/опросник) выявления побочных реакций в процессе терапии высокодозных

Таблица 5

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНЫХ И МЕСТНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ПГВИ И ВАО НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГА (n=35)

Признаки	ПГВИ+, (n=12)	ПГВИ-, (n=23)	ВАО+, (n=9)	ВАО-, (n=26)
	1	2	3	4
Длительность ПИТРС (месяцы)	63,00 (25,50; 77,50)	68,00 (30,00; 83,00)	77,00 (34,00; 83,00)	60,00 (27,00; 78,00)
Системные реакции, n (%)	6 (50,0)* ¹⁻²	3 (13,0)	4 (44,4)	5 (19,3)
Выраженность системных реакций на ПИТРС (баллы), (Me, 25-й; 75-й перцентили)	8,50 (0,00; 12,50)	1,00 (0,00; 5,00)	5,00 (0,00; 11,00)	1,50 (0,00; 6,00)
Боль при введении, n (%)	11 (91,7)	18 (78,3)	7 (77,8)	22 (84,6)
Боль при введении, выраженность (M±SD)	2,92±1,93	2,87±2,42	2,67±2,74	2,96±2,09
Болезненность при пальпации, n (%)	11 (91,7)* ¹⁻²	14 (60,9)	7 (77,8)	18 (69,2)
Болезненность при пальпации, выраженность (M±SD)	3,75±2,83* ¹⁻²	1,91±2,07	3,33±3,28	2,27±2,15
Отечность в месте инъекции, n (%)	8 (66,7)	9 (39,1)	4 (44,4)	13 (50,0)
Отечность в месте инъекции, размер (M±SD)	1,08±1,08	0,48±0,67	0,67±1,00	0,69±0,84
Уплотнение, n (%)	11 (91,7)* ¹⁻²	14 (60,9)	5 (55,6)	20 (76,9)
Уплотнение, размер (M±SD)	1,25±0,62* ¹⁻²	0,74±0,75	0,78±0,83	0,96±0,72
Гиперемия, n (%)	10 (83,3)	15 (65,2)	6 (66,7)	19 (73,1)
Гиперемия, размер (M±SD)	1,42±0,79	0,96±0,93	1,00±0,87	1,15±0,92
Некроз, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Зуд, n (%)	9 (75,0)* ¹⁻²	8 (34,8)	4 (44,4)	13 (50,0)
Зуд, выраженность (M±SD)	1,08±0,90* ¹⁻²	0,57±0,95	0,67±0,87	0,77±0,99
Липоатрофии, n (%)	4 (33,3)	6 (26,1)	2 (22,2)	8 (30,8)
Липоатрофии, выраженность (M±SD)	0,67±1,15	0,43±0,84	0,44±1,01	0,54±0,95

* $p < 0,05$ между группами

ИНФВ или ГА практически все пациенты отмечали появление НЯ, в основном за счет локальных, в месте введения препарата, реакций. В большинстве случаев они носили легкий или умеренный характер. Не выявлено значимой разницы в частоте встречаемости НЯ между двумя препаратами. Однако выраженность системных реакций (ГПС или системная вазомоторная реакция) была достоверно выше при применении ИНФВ, чем ГА. На фоне терапии ГА в сравнении с ИНФВ значительно преобладали частота и выраженность уплотнения кожи и липоатрофии, что отмечают и другие исследователи [8]. Некроз кожи развился только у одного больного, получавшего ИНФВ.

ГПС в виде повышения температуры тела, озноба и головной боли — наиболее распространенная системная реакция на введение препаратов ИНФВ [25]. Полагают, что он является и одной из самых частых причин прекращения терапии ПИТРС [26]. Частота ГПС варьирует от 25% до 72,3%, в большинстве (71,3%) случаев в легкой степени тяжести [7,10]. У 36,3% больных наблюдаются его повторные эпизоды. Крайне редко (1,6%) ГПС регистрируется постоянно в течение всего периода лечения [7]. По нашим данным, умеренный или выраженный ГПС встречался у 42,0% больных, получающих ИНФВ, как на фоне ИНФВ-1а (37,0%), так и ИНФВ-1b (47,8%).

Развитие системной реакции на фоне применения ГА отмечается почти у 16% пациентов [27]. Клинически она отличается от ГПС и обычно состоит из различных комбинаций следующих эффектов: стеснения в груди, одышки, приливов, сердцебиения, потоотделения и беспокойства, начинающихся сразу после инъекции ГА и разрешающихся спонтанно в течение нескольких минут без каких-либо последствий [27]. В нашем исследовании частота развития специфической генерализованной системной реакции на ГА составила 25,7%, что выше, чем регистрировалось ранее (6,0%) [8].

Патогенез ГПС на фоне ИНФВ связывают с временным повышением уровня интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α после введения препарата и их непосредственным пирогенным влиянием на гипоталамус [28,29]. При применении ГА рассматриваются другие механизмы развития системных и других НЯ. Известно, что ГА имитирует основной белок миеллина, компонент миелиновой оболочки. Тем самым он отвлекает атаку иммунной системы от миеллина, помогая уменьшить воспаление и частоту обострений [25]. При этом ГА модулирует фенотип Т-клетки в сторону

их дифференцировки в Th-2 клетки, которые вырабатывают цитокины, включая интерлейкин-4 и интерлейкин-6 [30]. Последний, как известно, принимает непосредственное участие в реализации различных воспалительных и сосудистых реакций. При этом, как правило, не учитывается влияние герпес-вирусной инфекции, при которой перечисленные и другие цитокины вовлечены в формирование врожденного и приобретенного иммунного ответа организма больных на реактивацию данной инфекции [31–33].

Рецидивирующий герпес у больных РС рассматривается как один из факторов, позволяющих с высокой достоверностью прогнозировать 6-месячный риск возникновения и сохранения ГПС на фоне терапии ИНФВ [17]. При этом наличие Herpes labialis в течение последних 2 месяцев перед применением ПИТРС включено в шкалу с коэффициентом информативности +2, используемую в алгоритме для определения 6-месячного риска развития ГПС у пациентов, получающих ПИТРС, как при исходном назначении, так и продолженном наблюдении [34].

По нашим данным, в общей группе системные НЯ (ГПС и генерализованная системная реакция), возникшие на фоне терапии ИНФВ или ГА, достоверно чаще встречаются при наличии у больных РС ПГВИ и ВАО+, чем без них. Кроме того, последние достоверно коррелируют с системными НЯ, а выраженность ГПС достоверно выше в группе с ПГВИ ($p < 0,01$). Эти закономерности характерны и для ГА, а также для всей группы препаратов ИНФВ и, в частности, для ИНФВ-1а, но не ИНФВ-1b.

Кроме того, на фоне применения ГА у больных с ПГВИ достоверно чаще, чем без нее, встречались такие НЯ, как болезненность при пальпации, уплотнение и зуд в месте введения препарата. Значимо больше была и выраженность этих синдромов. Подобные закономерности не были отмечены на фоне применения ИНФВ.

Полагают, что длительное применение ИНФВ или ГА не приводит к повышению риска развития инфекций (особенно оппортунистических) у больных РС [35–37]. По данным трехлетнего обсервационного когортного исследования из 149 человек, которые начали принимать ПИТРС, был только один из шести пациентов с реактивацией ВПГ-1, подтвержденной обнаружением ДНК в плазме крови, получавший ИНФВ [38]. Вместе с тем наиболее частые инфекции у пациентов с РС, получающих ПИТРС, вызваны именно вирусами герпеса, такими как ВПГ-1 и ВПГ-2, ВВЗ [11]. Частота

тяжелых инфекций, включая кожно-слизистый герпес и грибковые инфекции, при РС на фоне лечения ИНФВ-1а составила 1% [39].

По нашим данным, в общей группе больных, получающих ИНФВ и ГА, при ПГВИ длительность ПИТРС была значимо больше, чем без нее. При этом взаимосвязь увеличения продолжительности применения ПИТРС и реактивации герпес-вирусной инфекции прослеживалось для всех больных, находящихся на терапии ИНФВ, включая ИНФВ-1а и ИНФВ-1b. В то же время для ГА подобной закономерности не обнаружено, что свидетельствует о разном влиянии ПИТРС первой линии на литическую фазу этой инфекции.

Оценка влияния лекарственных препаратов на хроническую герпетическую инфекцию и связанные с этим безопасность терапии имеют важное значение при ведении больных с РС, быстром купировании обострений заболевания, смене схемы лечения и назначении ПИТРС второй линии.

Известно, что пульс-терапия высокими дозами глюкокортикоидов является одним из ключевых методов лечения обострений РС [2]. Полагают, что в отличие от их непрерывного применения повторная пульс-терапия в виде перорального приема высоких доз метилпреднизолона в течение 3 дней или его внутривенного введения не увеличивает склонность к развитию бактериальных или грибковых инфекций. Однако тяжелые вирусные инфекции, такие как ВВЗ или ВПГ, могут развиваться и на ее фоне [40]. По нашим данным, в 23% случаев на фоне проведения пульс-терапии по поводу обострений РС регистрировалась реактивация ВПГ-инфекции в виде типичных пузырьковых высыпаний, потребовавшая дополнительное назначение противовирусной терапии [18]. Таким образом, необходимо также регулярно проводить тестирование на эти инфекции во время лечения РС глюкокортикоидами [35].

ВЫВОДЫ

При длительном применении ПИТРС первой линии (высокодозных ИНФВ и ГА) пациенты имеют повышенный риск реактивации герпес-вирусных инфекций, которые потенциально связаны с развитием НЯ. Сложное взаимодействие между ПИТРС, микроорганизмами и латентными инфекциями подчеркивает необходимость всестороннего понимания как их терапевтических преимуществ, так и потенциальных иммунологических рисков [25]. Идеальный препарат для терапии РС

должен выборочно подавлять патологический ответ приобретенного иммунитета на неизвестные пока мишени, сохраняя врожденные защитные механизмы, а в ряде случаев нивелируя их чрезмерный аутовоспалительный эффект [35,41]. Однако ни один из существующих терапевтических подходов не обладает такой степенью избирательности в отношении РС в силу ограниченного понимания патофизиологии данного заболевания и не может полностью предотвратить персистенцию инфекций на фоне применения ПИТРС как первой, так и второй линии [41].

При формировании траектории ведения больных РС подходы к лечению должны быть адаптированы в соответствии с индивидуальными факторами (агрессивность начала заболевания, риск принятия/непринятия пациентом терапии, соображения безопасности, предпочтительный путь введения препарата и коморбидность, инфекционный анамнез, вакцинация) и факторами риска, связанными с лечением (относительная эффективность и безопасность препарата, длительный комплаенс/приверженность) [41].

При этом инфекционные риски, а следовательно, и развитие на их фоне серьезных НЯ могут не распознаваться в ходе основных программ регистрации препаратов, учитывая короткую продолжительность наблюдения, набор определенных групп населения и небольшое количество пациентов, прошедших лечение [35]. Высокая частота встречаемости герпес-вирусных инфекций в популяции, ее нарастание в пожилом возрасте, у пациентов, перенесших COVID-19, а также при длительном применении ПИТРС диктует необходимость проведения дальнейших исследований в реальной клинической практике для оценки роли герпес-вирусов в развитии НЯ при иммуномодулирующей терапии РС в различных регионах РФ.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за статью. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бойко А.Н., Хачанова Н.В., Мельников М.В., Суверцева С.А., Евдошенко Е.П., Спирин Н.Н. и др. Новые направления иммунокоррекции при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(2): 103–109. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120021103>

2. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017; 117(2-2): 92–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172292-106>
3. Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Демина Т.Л., Лащ Н.Ю., Овчаров В.В., Попова Е.В. и др. Эффективность и переносимость глатирамера ацетата (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012; 112(2-2): 86–92.
4. La Mantia L., Di Pietrantonj C., Rovaris M., Rigon G., Frau S., Berardo F. et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 11(11): CD009333. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009333.pub3>
5. Wynn D.R. Enduring clinical value of copaxone® (glatiramer acetate) in multiple sclerosis after 20 years of use // *Mult. Scler. Int.* 2019; 2019: 7151685. <https://doi.org/10.1155/2019/7151685>
6. Cohan S.L., Hendin B.A., Reder A.T., Smoot K., Avila R., Mendoza J.P. et al. Interferons and multiple sclerosis: lessons from 25 years of clinical and real-world experience with intramuscular interferon beta-1a (Avonex) // *CNS Drugs.* 2021; 35(7): 743–767. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00822-z>
7. Коробко Д.С., Барабанова М.А., Бахтиярова К.З., Малкова Н.А., Сиверцева С.А., Соколова А.А., Хачанова Н.В. Долгосрочная терапия рассеянного склероза интерфероном бета-1b. Результаты ретроспективного открытого наблюдательного исследования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2022; 122(7-2): 96–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207296>
8. Спиринов Н.Н., Касаткин Д.С., Степанов И.О., Шипова Е.Г., Баранова Н.С. Побочные эффекты терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), по данным регистра рассеянного склероза Ярославской области // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(8): 27–33.
9. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Шакирзянова С.Р., Бабишева Н.Н., Кочергина О.С. и др. Результаты открытого сравнительного ретроспективного исследования особенностей рассеянного склероза на фоне терапии препаратом инфибета и другими биоаналогами интерферонов бета и глатирамера ацетатом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118(3): 18–26. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181183118-26>
10. Kukowski B., Rehberg-Weber K., Taipale K., Kowalik A., Oschmann P. Subcutaneous interferon beta therapy in multiple sclerosis patients – characterization of injection site reactions and flu-like symptoms in a daily practice setting – results from the non-interventional study PERFECT // *Patient Prefer Adherence.* 2021; 15: 1091–1100. <https://doi.org/10.2147/PPA.S307987>
11. Epstein D.J., Dunn J., Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: implications for screening, prophylaxis, and management // *Open Forum Infect. Dis.* 2018; 5(8): ofy174. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy174>
12. Kapica-Topczewska K., Tarasiuk J., Collin F., Broła W., Chorąży M., Czarnowska A., Kwaśniewski M., Bartosik-Psujek H., Adamczyk-Sowa M., Kochanowicz J., Kułakowska A. The effectiveness of interferon beta versus glatiramer acetate and natalizumab versus fingolimod in a Polish real-world population // *PLoS One.* 2019; 14(10): e0223863. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223863>
13. Donati D. Viral infections and multiple sclerosis // *Drug. Discov. Today Dis. Models.* 2020; 32: 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2020.02.003>
14. Bjornevik K., Cortese M., Healy B.C., Kuhle J., Mina M.J., Leng Y. et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis // *Science.* 2022; 375(6578): 296–301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>
15. Hernández-González O., Martínez-Palomo A., Sotelo J., Chávez-Munguía B., Ordoñez G., Talamás-Lara D. et al. Varicella-Zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis is infective in vitro // *Arch. Med. Res.* 2018; 49(5): 350–355. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.10.001>
16. Attfield K.E., Jensen L.T., Kaufmann M., Friese M.A., Fugger L. The immunology of multiple sclerosis // *Nat. Rev. Immunol.* 2022; 22: 734–750. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00718-z>
17. Касаткин Д.С., Спиринов Н.Н. Прогнозирование безопасности терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015; 115(8-2): 59–59.
18. Грись М.С., Баранова Н.С., Спиринов Н.Н., Касаткин Д.С., Киселев Д.В., Шипова Е.Г. Рассеянный склероз у пациентов с герпес-вирусной ин-

- фекцией: особенности клинической картины и течения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13 (Прил. 1):21–26. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-15-21-26>
19. Бойко А.Н., Гусева М.Р., Хачанова Н.В., Гусев Е.И. Вопросы современной терминологии при рассеянном склерозе // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118(8-2): 121–127. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118082121>
 20. Melendez-Torres G.J., Armoiry X., Court R., Patterson J., Kan A., Auguste P. et al. Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages // *BMC Neurol*. 2018; 18(1): 162. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1162-9>
 21. Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Щукин И.А., Лащ Н.Ю. Лечение рассеянного склероза препаратами глатирамера ацетат – новый взгляд // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021; 121(7-2): 56–61. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112107256>
 22. Zettl U.K., Rommer P.S., Aktas O., Wagner T., Richter J., Oschmann P. et al. Interferon beta-1a sc at 25 years: A mainstay in the treatment of multiple sclerosis over the period of one generation // *Expert. Rev. Clin. Immunol*. 2023; 19(11): 1343–1359. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2248391>
 23. Rastkar M., Ghajarzadeh M., Sahraian M.A. Adverse side effects of glatiramer acetate and interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis: A systematic review of case reports // *Curr.J. Neurol*. 2023; 22(2): 115–136. <https://doi.org/10.18502/cjn.v22i2.13340>
 24. Kolb-Mäurer A., Goebeler M., Mäurer M. Cutaneous adverse events associated with interferon- β treatment of multiple sclerosis // *Int.J. Mol. Sci*. 2015; 16(7): 14951–60. <https://doi.org/10.3390/ijms160714951>
 25. Landry R.L., Embers M.E. The probable infectious origin of multiple sclerosis // *NeuroSci*. 2023; 4: 211–234. <https://doi.org/10.3390/neurosci4030019>
 26. Jakimovski D., Kolb C., Ramanathan M., Zivadinov R., Weinstock-Guttman B. Interferon β for multiple sclerosis // *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2018; 8(11): a032003. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032003>
 27. Rommer P.S., Milo R., Han M.H., Satyanarayan S., Sellner J., Hauer L. et al. Immunological aspects of approved MS therapeutics // *Front. Immunol*. 2019; 11; 10: 1564. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01564>
 28. Dinarello C.A., Bernheim H.A., Duff G.W., Le H.V., Nagabhushan T.L., Hamilton N.C. et al. Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon // *J. Clin. Invest*. 1984; 74(3): 906–13. <https://doi.org/10.1172/JCI111508>
 29. Langer-Gould A., Moses H.H., Murray T.J. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis // *Neurology*. 2004; 63(11): S35–41. https://doi.org/10.1212/wnl.63.11_suppl_5.s35
 30. Miller A., Shapiro S., Gershtein R., Kinarty A., Rawashdeh H., Honigman S. et al. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): Implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immunodeviation // *J. Neuroimmunol*. 1998; 92(1-2): 113–21.
 31. Broberg E.K., Setälä N., Eralinna J.P., Salmi A.A., Roytta M., Hukkanen V. Herpes simplex virus type 1 infection induces upregulation of interleukin-23 (p19) mRNA expression in trigeminal ganglia of BALB/c mice // *J. Interferon Cytokine Res*. 2004; 22: 641–651. <https://doi.org/10.1089/10799900260100123>
 32. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus // *Virology J*. 2005; 2: 59. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-59>
 33. Aghbash P.S., Hemmat N., Nahand J.S., Shamekh A., Memar M.Y., Babaei A., Baghi H.B. The role of Th17 cells in viral infections // *Int. Immunopharmacol*. 2021; 91: 107331. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107331>
 34. Касаткин Д.С., Богомолов Ю.В., Спиринов Н.Н. Шаги к персонализированной терапии рассеянного склероза: прогнозирование безопасности терапии с использованием математического моделирования // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118(8-2): 70–76. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808270>
 35. Winkelmann A., Loebermann M., Reisinger E.C., Hartung H.P., Zettl U.K. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis // *Nat.Rev. Neurol*. 2016; 12(4): 217–33. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.21>
 36. Rommer P.S., Zettl U.K. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients // *Expert. Opin. Pharmacother*. 2018; 19(5): 483–498. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1446944>

37. Luna G., Alping P., Burman J., Fink K., Fogdell-Hahn A., Gunnarsson M. et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies // *JAMA Neurol.* 2020; 77(2): 184–191. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3365>
38. Zingaropoli M.A., Pasculli P., Iannetta M., Perri V., Tartaglia M., Crisafulli S.G. et al. Infectious risk in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: A three-year observational cohort study // *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2022; 4; 8(1): 20552173211065731. <https://doi.org/10.1177/20552173211065731>
39. Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L., Cohen J.A., Confavreux C., Fox E.J. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled Phase 3 trial // *Lancet.* 2012; 380(9856): 1829–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
40. Le Page E., Veillard D., Laplaud D.A., Hamonic S., Wardi R., Lebrun C. et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): A randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet.* 2015; 386(9997): 974–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61137-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61137-0)
41. Klotz L., Havla J., Schwab N., Hohlfeld R., Barnett M., Reddel S., Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2019; 12: 1756286419836571. <https://doi.org/10.1177/1756286419836571>

TOLERABILITY OF FIRST-LINE MULTIPLE SCLEROSIS DISEASE-MODIFYING DRUGS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND PERSISTENT HERPES-VIRUS INFECTION

N.S. Baranova, M.S. Gris, N.N. Spirin, E.G. Shipova, D.V. Kiselev, A.A. Baranov

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

To evaluate the association of reactivation of persistent herpes-virus infection (PHVI) with the safety of therapy with first-line disease-modifying drugs in multiple sclerosis (DMDMS) in patients with multiple sclerosis (MS). 85 MS patients who were on first-line DMDMS therapy were examined. 50 (58.8%) were on high-dose interferon- β (INF- β) therapy, 35 were on glatiramer acetate (GA) therapy. 37 (43.5%) patients had clinical signs of PHVI reactivation, and in 21 (24.7%) it was associated with the development of MS exacerbation at the time of evaluation or history (VAE). The severity of adverse events (AEs) in the form of systemic reaction to drug administration was significantly higher with INF- β than with GA ($p < 0.01$). Systemic AEs were significantly more frequent in the presence of PHVI (54.1%) and HA+ (57.1%) than without them (respectively: 20.8%, $p < 0.01$; 28.1%, $p < 0.05$), irrespective of the use of a specific DMDMS. The severity of systemic AEs was also significantly higher in the group with PHVI ($p < 0.01$). Significant correlations were found between PHVI, VAE+ and systemic AEs (respectively: $r = 0.35$, $p < 0.001$; $r = 0.26$, $p < 0.01$). Against the background of INF- β therapy, systemic AEs were significantly more frequent in the presence of PHVI (56.0%) and VAE+ (66.7%) than without them (respectively: 28.0%, $p < 0.01$; 34.1%, $p < 0.05$). The severity of this syndrome was significantly higher in the group with PHVI than without it ($p < 0.05$). In GA therapy, systemic and local AEs were significantly more frequent in patients with PHVI, and the severity of these syndromes was significantly higher ($p < 0.05$). With prolonged use of INF- β and GA, MS patients have an increased risk of reactivation of herpes-virus infections, which are potentially associated with the development of AEs.

Keywords: multiple sclerosis, disease-modifying drugs in multiple sclerosis, tolerability, herpes

УДК 614.273

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.67.73.010>

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СЛУЖБ КРОВИ В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ

М.Н. Денисова, доктор фарм. наук, доцент ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва; ORCID: 0000-0002-1704-876X

denisovamn@gmail.com

А.А. Синицына, канд. фарм. наук, ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», доцент ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва; ORCID: 0000-0001-7023-8549

sinitysyna_a_a@staff.sechenov.ru

И.И. Наделяева, научный сотрудник ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва; ORCID: 0000-0002-5778-8260

nadirina@mail.ru

А.А. Пономарева, доцент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород; ORCID: 0009-0000-9636-413X

ponomaryova@mail.ru

Статья посвящена анализу организации и деятельности служб крови в шести странах (США, Китай, Япония, Индия, Англия, Германия), описаны модели управления и подчиненности, включая роль регулирующих органов и операторов. Исследование показало, что регулирование деятельности службы крови варьируется по странам и определяется внутренней политикой, государственным устройством и сложившимися традициями. Из изучаемых стран централизованная организация службы крови представлена в двух – Япония и Англия, а в четырех – децентрализованная: США, Германия, Индия, Китай.

Ключевые слова: здравоохранение, пациенты, служба крови, донорство

В условиях растущих требований к устойчивости систем здравоохранения и безопасности пациентов службы крови становятся одним из ключевых звеньев национальной инфраструктуры. Их эффективность определяется не только объемами заготовки и трансфузионного обеспечения, но и качеством управления, нормативной базой, уровнем стандартизации процессов тестирования, зрелостью лабораторной сети и интеграцией с клинической практикой.

Цель исследования – на основе сравнительного анализа организации и деятельности служб

в зарубежных странах систематизировать современные подходы к управлению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на основе всестороннего анализа открытых источников: сайтов национальных регуляторов и операторов служб крови, годовых отчетов и статистических обзоров, действующих руководств и стандартов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под службой крови мы понимаем систему медицинских учреждений и их структурных подразделений, ведущих практическую деятельность (сбор, анализ и хранение крови), а также научную, организационную и пропагандистскую работу. По сути, эта структура – связующее звено между донором и пациентом. Развитие службы крови является одним из условий дальнейшей эволюции медицины, в том числе хирургии, анестезиологии, реаниматологии, гематологии, клинической токсикологии, трансплантологии и других клинических дисциплин.

Для выявления общих трендов развития службы крови нами были проанализированы следующие

щие страны: США, Китай, Япония, Англия, Германия, Индия.

Система службы крови в США фрагментирована и преимущественно негосударственная: основу составляют Американский Красный Крест (American Red Cross), сеть независимых «community blood centers» (объединены в America's Blood Centers) и госпитальные центры. По данным национального опроса NBCUS-2021/2023 [1,2], в 2023 году было собрано 11,58 млн доз эритроцитов, а перелито 10,32 млн доз эритроцитов, что на 1,7% и 4,1% меньше показателей 2021 года соответственно. Объем сбора цельной крови для аллогенных доноров в 2023 году сократился на 2,7%, до 9,57 млн доз. В то же время количество собранных доз эритроцитов методом афереза увеличилось на 3,4%, до 1,99 млн доз.

Регулирование деятельности осуществляется подведомственным FDA Центром оценки и исследований биологических препаратов CBER: регистрация учреждений, допуск доноров, разработка и контроль стандартов тестирования/маркировки [3,4]. CBER регулирует сбор крови и ее компонентов, используемых для переливания или производства фармацевтических препаратов на основе крови и ее компонентов, таких как факторы свертывания крови, и устанавливает стандарты для самой продукции [5].

Национальная сеть безопасности здравоохранения (NHSN) предоставляет учреждениям здравоохранения, штатам, регионам и всей стране данные, необходимые для выявления проблемных зон, оценки прогресса в профилактических мероприятиях, и позволяет медицинским учреждениям отслеживать ошибки, связанные с безопасностью крови.

Служба крови в Китае представлена в основном государственными городскими центрами крови под эгидой Национальной комиссии здравоохранения (НЧ) и местных органов. В 2023 году зафиксировано 16,99 млн добровольных донаций; официальный показатель донорской активности — порядка 11,4 на 1000 населения (озвучен НЧ в 2025 году). При этом отмечают как основные факторы: старение населения при сохраняющемся дефиците крови. Регулирование осуществляется NMPA (National Medical Products Administration) — агентством по надзору за лекарственными средствами, медицинскими устройствами и косметикой [6–8].

В Японии единственная организация, собирающая и поставляющая кровь для трансфузий по всей стране, — Японское общество Красного Креста (JRCS). Регулирование и надзор осуществляет

Министерство здравоохранения, труда и благосостояния (MHLW) [9]. Национальная система JRCS отслеживает нежелательные реакции/события на всех этапах — от заготовки и тестирования до применения и последующего наблюдения, анализирует причины и внедряет корректирующие меры. Регулярно публикуются отчеты Haemovigilance от JRCS. Всего в 2023 году отмечено 5 003 723 донаций. Из них: 200 мл цельной крови — 127 302, 400 мл цельной крови — 3 313 509; аферез: плазма — 1 017 720, тромбоциты — 545 192 [10].

Федеративная модель Индии отмечается высокой фрагментацией: тысячи лицензированных центров крови — государственные, частные и НКО (некоммерческие организации); национальная политика определена National Blood Policy (2002), NBTC/NACO и Минздравом (MoHFW). С 2016 года введена централизованная информационная система.

Национальный совет по трансфузионной службе (NBTC) при Минздраве формирует политику, стандарты и методические документы; на уровне штатов действуют SBTC [11,12]. Центральная организация по контролю стандартов лекарств (CDSCO) и государственный надзорный орган за лекарствами DCGI лицензируют и контролируют банки крови на основании Закона о лекарствах и косметике и правил к нему [13]. Единая ИТ-платформа: e-RaktKosh — государственная система, объединяющая банки крови, складские остатки, донорские кампании и онлайн-сервисы для граждан и медорганизаций.

За последние годы сбор крови стабильно растет — с ≈11,1 млн (2017) до ≈14,6 млн (2025), при этом потребность оценивается примерно в 14,6–15 млн в год.

Единый оператор службы крови в Англии NHS Blood and Transplant (NHSBT) подчиняется системе NHS England (Министерство здравоохранения Англии). В его функции входят сбор, тестирование, производство и распределение компонентов крови; параллельно — органы/ткани/трансплантация [14]. Гемонадзор (SHOT) — независимая программа регистрации и анализа всех серьезных трансфузионных реакций/инцидентов.

Федеральная модель службы крови Германии включает 5 региональных служб Blutspendedienst Deutsches Rotes Kreuz (DRK/BRK), университетские центры и коммерческие организации. Регулирование осуществляет Paul-Ehrlich-Institut (PEI) — немецкий федеральный институт вакцин и биомедицинских лекарственных средств. Transfusionsgesetz (основной закон) и Richtlinie

Hämotherapie определяют стандарты получения компонентов, применения, качества и квалификации персонала [15].

Ежедневная потребность в Германии ~15 000 донаций (по оценке немецкого Красного Креста) [16]. Заготовлено 3 349 417 л: ≈2,47 млн л из афереза и 0,87 млн л из цельной крови [17].

ВЫВОДЫ

Таким образом, сравнительный анализ показал, что регулирование деятельности службы крови варьируется по странам и определяется внутренней политикой, государственным устройством и сложившимися традициями. Так, единые национальные операторы представлены в Японии (JRCS) и Англии (NHSBT). С одной стороны, это повышает стандартизацию процессов и устойчивость лабораторной инфраструктуры, с другой — такая негибкая (консервативная) система будет оказывать сопротивление любым изменениям.

Федеративные (децентрализованные) модели представлены в США (частные/некоммерческие центры и госпитали), Германии (DRK/BRK, университеты, частные), Индия (тысячи центров с разной ведомственной принадлежностью), Китай (государственные центры по регионам). Одно из преимуществ — это расширение доступа к крови и улучшение обслуживания. При этом реализация децентрализованной модели требует внедрения современных методов и технологий управления, развитой инфраструктуры и координации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kracalik I., Sapiano M.R. P., Wild R.C., Chavez Ortiz J., Stewart P., Berger J.J., Basavaraju S.V., Free R.J. *Supplemental findings of the 2021 National Blood Collection and Utilization Survey // Transfusion.* — 2023. — Vol. 63, №54. — P. 19–42. — DOI: 10.1111/trf.17509.
2. *Results of 2023 NBCUS Suggest Continued Stabilization of the Blood Supply // Association for the Advancement of Blood & Biotherapies.* <https://www.aabb.org/home> (дата обращения: 12.11.2025).
3. *Blood & Blood Products // FDA.* <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/blood-blood-products/> (дата обращения: 12.11.2025).
4. *National Healthcare Safety Network Biovigilance Component Hemovigilance Module Surveillance Protocol // CDC.* <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/biovigilance/bv-hv-protocol-current.pdf> (дата обращения: 12.11.2025).
5. *Creative testing solution // What We Stand For.* <https://www.mycts.org/about/what-we-stand-for> (дата обращения: 12.11.2025).
6. *National medical products administration // NMPA.* <https://english.nmpa.gov.cn> (дата обращения: 12.11.2025).
7. *World Blood Donor Day: What drives people to donate blood in China? // CGTN.* <https://news.cgtn.com/news/2025-06-14/World-Blood-Donor-Day-What-drives-people-to-donate-blood-in-China--1EbXCPvSLi8/p.html> (дата обращения: 12.11.2025).
8. *The Chinese Society of Blood Transfusion // CSBT.* <https://eng.csbt.org.cn/> (дата обращения: 12.11.2025).
9. *Pharmaceutical and Medical Safety Bureau // Ministry of Health, Labour and Welfare.* <https://www.mhlw.go.jp/english/org/policy/p13-14.html> (дата обращения: 12.11.2025).
10. *Blood Program // Japanese Red Cross Society.* <https://www.jrc.or.jp/english/activity/blood/> (дата обращения: 12.11.2025).
11. *Blood Transfusion Services / National Blood Transfusion Council // Directorate general of health services.* <https://dghs.mohfw.gov.in/bts.php> (дата обращения: 12.11.2025).
12. *National AIDS Control Organisation // National Blood Policy.* https://naco.gov.in/sites/default/files/National%20Blood%20Policy_0.pdf (дата обращения: 12.11.2025).
13. *Blood Centre // Central Drugs Standard Control Organization.* <https://cdsco.gov.in/opencms/opencms/en/BloodCentre/> (дата обращения: 12.11.2025).
14. *Annual Report and Accounts 2024 25 // NHS Blood and Transplant.* <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6878a0f80263c35f52e4dcd3/nhsbt-annual-report-and-accounts-2024-to-2025.pdf> (дата обращения: 12.11.2025).
15. *Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) // Wissenschaftlicher Beirat.* <https://www.wbbaek.de/richtlinien-leitlinien/haemotherapie-transfusionsmedizin/richtlinie> (дата обращения: 12.11.2025).
16. *Donation // German Red Cross.* <https://www.drk.de/en/donation/> (дата обращения: 12.11.2025).
17. *Über uns. Nachhaltige Versorgung // Deutsches Rotes Kreuz.* <https://www.blutspende-nordost.de/blutspendedienst/ueber-uns> (дата обращения: 12.11.2025).

FUNCTIONING OF BLOOD SERVICES IN FOREIGN COUNTRIES

M.N. Denisova^{1,2}, A.A. Sinitsyna^{1,3}, I.I. Nadelyaeva^{1,4}, A.A. Ponomaryova⁵

¹ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

² Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

³ The Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁴ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

⁵ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

The article analyzes the organization and activities of blood services in six countries (USA, China, Japan, India, England, Germany), describes models of management and subordination, including the role of regulatory authorities and operators. The study showed that the regulation of the blood service varies by country and is determined by domestic policy, government structure and established traditions. In the countries studied, the centralized organization of the blood service is represented in two countries – Japan and England, decentralized in four countries: USA, Germany, India, China.

Keywords: healthcare, patients, blood service, donation

УДК 615.322:339.138

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.56.11.011>

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ФЛАВОНОИДСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.Б. Никифорова, канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармации Московского университета «Синергия», г. Москва

EBNikiforova@synergy.ru

Н.А. Давитавян, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

davitovyan@ksma.ru

А.И. Шевченко, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

shevchenkoai@ksma.ru

Ю.А. Погуляй, ординатор первого года обучения по специальности «Управление и экономика фармации» ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

yu.pogulyai@yandex.ru

А.С. Долгова, ординатор второго года обучения по специальности «Управление и экономика фармации» ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

dolgovanast.ru@yandex.ru

Проведен анализ современного состояния отечественного фармацевтического рынка флавоноидсодержащих лекарственных препаратов отечественного и зарубежного производства. Выявлены основные растительные семейства – источники флавоноидсодержащих лекарственных препаратов, проведена структуризация последних по количеству владельцев или держателей регистрационного удостоверения, торговых наименований и международных непатентованных наименований. Наряду с этим актуализирована информация по сегментации отечественного фармацевтического рынка флавоноидсодержащих лекарственных препаратов по способу получения, составу, степени очистки и анатомо-терапевтическо-химической классификации. Кроме того, изучены стоимостные характеристики флавоноидсодержащих лекарственных препаратов, реализуемых на территории отдельных субъектов Российской Федерации. Результаты проведенных исследований могут представлять интерес для фармацевтических специалистов научного и практического профиля, поскольку позволяют прогнозировать целесообразность проведения и перспективы реализации фармацевтической разработки, планировать стратегию импортозамещения и расширения номенклатуры

лекарственных средств на основе флавоноидсодержащего сырья.

Ключевые слова: лекарственные растительные препараты, флавоноиды, фармацевтический рынок, ценовой сегмент

В последние десятилетия в фармацевтической науке и практике все больше внимания уделяется исследованиям и разработке лекарственных препаратов (ЛП) растительного происхождения. Такая тенденция объясняется прежде всего их клинической эффективностью, относительной безопасностью и полифункциональностью действия за счет многокомпонентного химического состава [1]. При этом среди большого разнообразия биологически активных веществ особый интерес для фармацевтической отрасли представляют флавоноиды – обширный класс природных фенольных соединений, обладающих выраженной многогранной биологической активностью [2]. Флавоноиды играют важнейшую роль в жизни растений, выступая в качестве сигнальных молекул, УФ-фильтров и поглотителей активных форм кислорода (АФК), а также координируя биологические процессы, связанные с устойчивостью к засухе, жаре и заморозкам [3,4]. С точки зрения

фармакологической активности флавоноиды характеризуются противовоспалительным, антиоксидантным, ангиопротекторным, вентонизирующим, кардиопротекторным и диуретическим действием, благодаря чему флавоноидсодержащие лекарственные препараты (ФСЛП) занимают прочные позиции в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, хронической венозной недостаточности, геморроя, используются в качестве гепатопротекторов и в составе комплексного лечения ряда других заболеваний [5–7].

Важно отметить, что в последние годы в связи с необходимостью замещения ранее импортированных в нашу страну ЛП наблюдается заметный рост числа научно-исследовательских работ в области более углубленного изучения механизмов фармакологического действия флавоноидов, разработки отечественных воспроизведенных ФСЛП с доказанной биоэквивалентностью и более доступной конкурентной ценой [8,9]. Таким образом, исходя из вышеприведенных сведений, а также принимая во внимание отсутствие полноценных актуальных маркетинговых исследований данной группы ЛП, представлялось перспективным проведение анализа современного состояния отечественного фармацевтического рынка ФСЛП.

Целью работы явился анализ современного состояния отечественного фармацевтического рынка флавоноидсодержащих лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве источников первичной информации использовали официально опубликованные сведения, представленные в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации (ГРЛС) [10] и справочнике Видаль за 2025 год [11]. Структуризацию ФСЛП по количеству держателей или владельцев регистрационного удостоверения, торговых наименований (ТН) и международных непатентованных наименований (МНН) осуществляли, опираясь на данные ранее проведенных исследований [12,13]. Источники первичной информации легли в основу распределения ФСЛП по группам в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией, а также по составу, способу получения и степени очистки.

Исследование принадлежности ФСЛП к тому или иному ценовому сегменту осуществляли за период 2024–2025 годов с использованием различных информационных источников. Для оценки

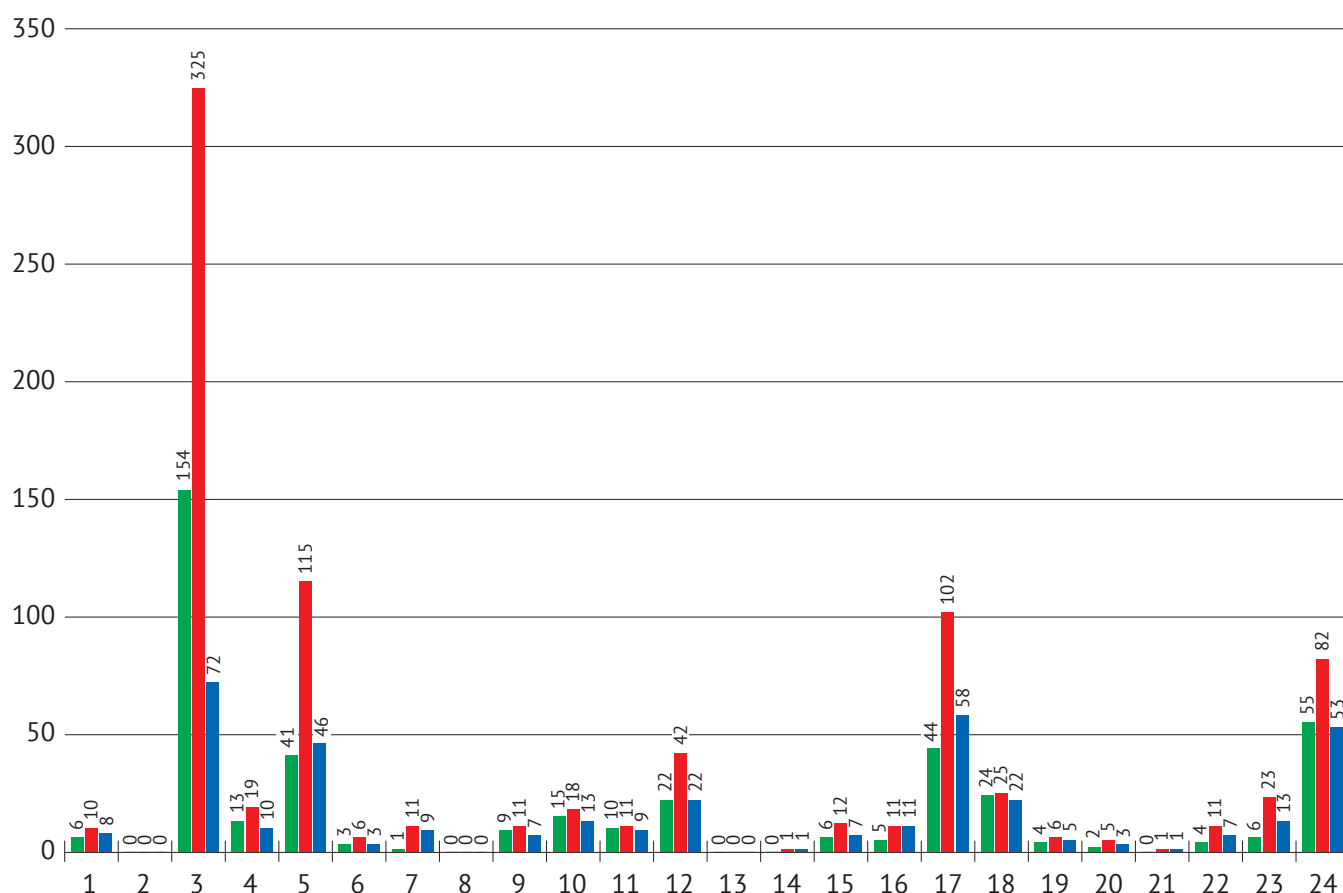
оптовых стоимостных характеристик ФСЛП использовали электронный ресурс ООО «Северо-Кавказская лаборатория информационных технологий» (ООО «СКЛИТ») [14]. Анализ розничных цен ФСЛП осуществляли по данным единой аптечной справочной системы «Аптеки в России – www.apteki.su» [15].

В работе использовали методы контент-анализа, экономико-статистического, графического и сравнительного анализа. Комплексная обработка полученных данных, их систематизация и анализ проводились с применением компьютерной программы Microsoft Excel (2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследований проведено распределение ФСЛП по количеству держателей или владельцев регистрационного удостоверения ЛП, ТН и МНН в зависимости от принадлежности производящего растения к тому или иному семейству в соответствии с таксономической системой классификации цветковых растений (**рис. 1**).

На основании полученных результатов выявлено, что источниками ФСЛП являются 24 семейства цветковых растений. Как видно из данных, представленных на **рис. 1**, наиболее значимыми в данной категории семействами являются всего четыре. В частности, семейство *Asteraceae* Dumort. характеризуется наибольшим количеством ТН среди всех представленных семейств, что может отражать высокий интерес разработчиков к производству лекарственных препаратов из растений этого семейства ввиду их высокой ценности и значимости для фармации и медицины. Семейство *Lamiaceae* Lindl. отличается наиболее равномерным распределением по всем трем изученным показателям, что может свидетельствовать об активном научном интересе к представителям данного семейства и их относительно высокой востребованности в качестве источников ФСЛП. Что касается семейств *Fabaceae* Lindl. и *Rosaceae* Juss., то они отличаются наличием относительно высокого количества ТН ФСЛП с существенно меньшим числом МНН и держателей или владельцев регистрационного удостоверения ввиду наличия большого количества лекарственных препаратов с одинаковым составом действующих веществ. Таким образом, анализ распределения ФСЛП по количеству держателей или владельцев регистрационного удостоверения ЛП, ТН и МНН с учетом таксономической классификации цветковых растений



- Международное непатентованное наименование
- Торговое наименование лекарственного препарата
- Держатели или владельцы регистрационного удостоверения ЛП

Примечание: 1 – *Amaranthaceae* Juss.; 2 – *Anacardiaceae* Lindl.; 3 – *Asteraceae* Dumort.; 4 – *Betulaceae* S.F. Gray; 5 – *Fabaceae* Lindl.; 6 – *Sambucaceae* L.; 7 – *Ericaceae* Juss.; 8 – *Vitaceae* Juss.; 9 – *Gentianaceae* Juss.; 10 – *Ginkgoaceae* L.; 11 – *Polygonaceae* Juss.; 12 – *Hypericaceae* Juss.; 13 – *Salicaceae* Mirb.; 14 – *Rhamnaceae* Juss.; 15 – *Tiliaceae* Juss.; 16 – *Poaceae* Barnhart.; 17 – *Rosaceae* Juss.; 18 – *Rutaceae* Juss.; 19 – *Sapindaceae* Juss.; 20 – *Passifloraceae* Juss. ex Roussel; 21 – *Crassulaceae* DC.; 22 – *Violaceae* Batsch.; 23 – *Equisetaceae* Rich. Ex. DC.; 24 – *Lamiaceae* Lindl.

РИС. 1. Сегментация флавоноидсодержащих лекарственных препаратов по количеству держателей или владельцев регистрационного удостоверения, международному непатентованному и торговому наименованиям

позволяет сделать вывод о том, что основная доля разрабатываемых и производимых лекарственных средств приходится на растения – представители нескольких крупных семейств. Наряду с этим выявлена тенденция роста числа ТН ФСЛП при сохраняющемся относительно небольшом количестве МНН, что указывает на целесообразность более детального изучения растений других семейств с целью выявления действующих веществ флавоноидной природы, потенциально востребованных с точки зрения создания на их основе новых, перспективных ЛП.

Дальнейшие исследования были сосредоточены на систематизации ФСЛП по составу, способу получения и степени очистки (рис. 2).

Как видно из рис. 2, комбинированные препараты являются наиболее емкой группой ЛП и составляют 39% от общего объема, что свидетельствует о высокой востребованности данной категории ЛП за счет улучшенного терапевтического действия, обусловленного потенцированием эффекта за счет синергетического взаимодействия входящих в их состав различных действующих веществ. Существенную – хотя и несколько меньшую по сравнению с комбинированными ЛП – долю рынка формируют препараты, представляющие собой измельченное лекарственное растительное сырье, сборы и суммарные ЛРП. Сохранение их значимой рыночной позиции свидетельствует об актуальности



РИС. 2. Сегментация флавоноидсодержащих лекарственных препаратов по составу, способу получения и степени очистки

использования данной группы среди потребителей, обусловленной устоявшимися традициями и простотой применения в домашних условиях. Напротив, сегмент максимально очищенных препаратов и субстанций индивидуальных флавоноидов представлен на отечественном рынке в ограниченном объеме. Вероятно, это связано с необходимостью реализации процессов выделения, очистки и стандартизации индивидуальных веществ, зачастую сопряженных со значительными капитальными затратами и высокими производственными издержками, в конечном итоге ограничивающими коммерческую

целесообразность их получения и доступность для широкого круга потребителей.

Далее ФСЛП распределяли по группам в соответствии с АТХ-классификацией (**рис. 3**).

В соответствии с представленными на **рис. 3** данными большая часть ФСЛП, а именно 31,1%, зарегистрированы как средства при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, что может говорить о высокой степени изученности эффективности и безопасности применения флавоноидов для лечения ряда патологий пищеварительного тракта и обмена веществ. Следует отметить и значительное количество ФСЛП для терапии нервной

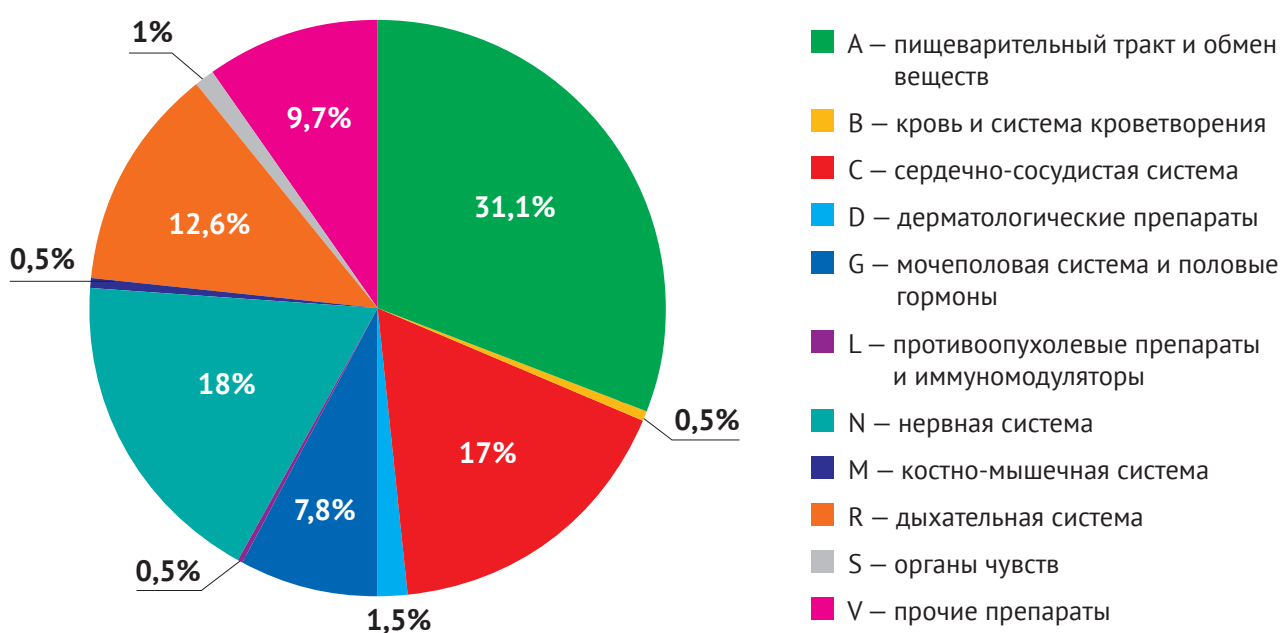


РИС. 3. Сегментация флавоноидсодержащих лекарственных препаратов по АТХ-классификации

и сердечно-сосудистой системы, составляющих соответственно 18% и 17% от общего числа рассмотренных препаратов, что обусловлено антиоксидантными, нейропротекторными и кардиопротекторными эффектами флавоноидов. Кроме того, терапевтический потенциал ФСЛП успешно реализуется при лечении респираторных и урологических заболеваний, о чем свидетельствует доля зарегистрированных ТН данных АТХ-групп – 12,6% и 7,8% соответственно. Необходимо подчеркнуть, что в сравнении с упомянутыми выше в отношении заболеваний иных систем и органов наблюдается достаточно ограниченный выбор ФСЛП, что может быть обусловлено недостаточной изученностью их соответствующих фармако-терапевтических свойств. Таким образом, ФСЛП на сегодняшний день широко применяются в различных областях медицины, что свидетельствует о значительном диапазоне их фармакологического действия, с одной стороны, и целесообразности дальнейшего исследования их лечебного потенциала, с другой стороны.

Последующие исследования были направлены на изучение стоимостных характеристик ФСЛП, реализуемых оптовыми дистрибьюторами и аптечными организациями на территории отдельных субъектов Российской Федерации (рис. 4).

Исследование стоимостных характеристик отечественных ФСЛП, реализуемых в оптовом

и розничном сегменте на территории Ростовской области, Краснодарского и Ставропольского краев, показало значительное разнообразие цен на отечественные ЛП, варьирующихся от «бюджетных» позиций (до 100 рублей) до товаров «премиального» класса (более 500 рублей) (рис. 4). Наличие позиций отечественных ЛП в категории «свыше 500 рублей» обусловлено прежде всего активным процессом импортозамещения продукции ряда зарубежных производителей отечественными воспроизведенными ЛП с доказанной биоэквивалентностью и равнозначной стоимостью. В частности, стоимость ЛП «Венарус» производства АО «Алиум» у оптовых дистрибьюторов составляет свыше 500 рублей, что сопоставимо с ценовой категорией ЛП «Детралекс» фирмы Servier.

Анализ оптовых цен на ФСЛП зарубежного производства, присутствующих на фармацевтическом рынке отдельных субъектов РФ, позволил выявить выраженную тенденцию к их смещению в «премиальный» ценовой сегмент. Ценовое сегментирование ТН демонстрирует доминирование ЛП в категории «свыше 500 рублей», включающей 22 ТН, 12 ТН относятся к категории «от 100 до 500 рублей» и лишь 1 ТН позиционировано в сегменте «менее 100 рублей». Данная ценовая диспропорция является прямым следствием структурных изменений

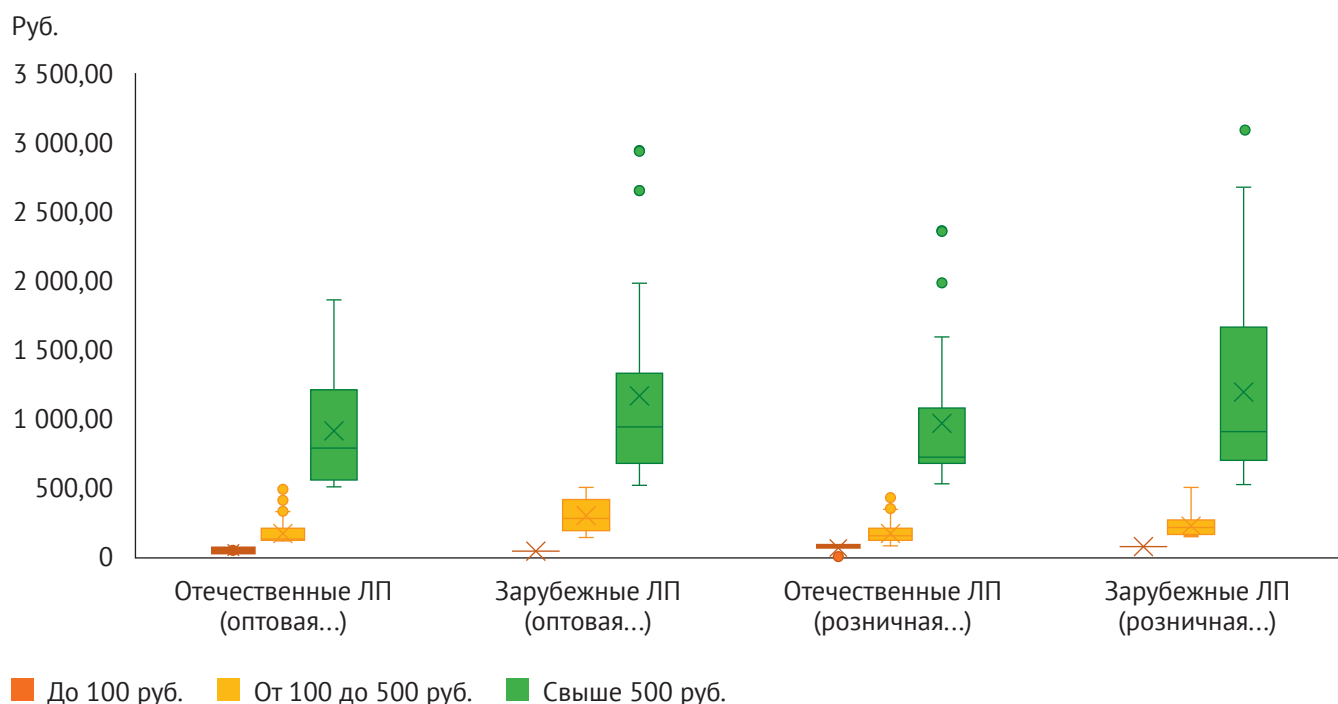


РИС. 4. Стоимостные характеристики флавоноидсодержащих лекарственных препаратов, реализуемых в оптовом и розничном сегменте на территории Ростовской области, Краснодарского и Ставропольского краев

на отечественном фармацевтическом рынке. Доминирующую долю в ассортименте зарубежных ФСЛП традиционно занимали оригинальные ЛП, характеризующиеся высоким уровнем потребительской лояльности и доверия со стороны медицинского сообщества и пациентов. В условиях изменения логистических схем поставки данных ЛП на российский рынок в последние годы возникли дополнительные издержки и посреднические наценки, которые привели к росту их конечной стоимости.

Стоимость ФСЛП отечественных и зарубежных производителей в розничных ценах в рублях демонстрирует существенное отличие от структуры оптовых цен. На розничном рынке наблюдается концентрация подавляющего большинства товарных позиций как отечественного, так и зарубежного производства в ценовых сегментах «от 100 до 500 рублей» и «свыше 500 рублей», что может быть обосновано отсутствием значительной части ФСЛП в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Вследствие этого на ФСЛП не распространяются правила государственного регулирования предельных размеров оптовых и розничных торговых надбавок, что, соответственно, дает оптовым и розничным фармацевтическим организациям возможность формирования свободной рыночной цены. Конечная стоимость для потребителя, таким образом, складывается под влиянием конъюнктуры рынка, включая издержки дистрибуции, маркетинговые стратегии, уровень конкуренции и платежеспособный спрос, что в совокупности и обуславливает смещение стоимости ФСЛП в средний и высокий ценовые сегменты.

ВЫВОДЫ

Проведен анализ современного состояния отечественного фармацевтического рынка ФСЛП отечественного и зарубежного производства. Выявлены основные растительные семейства — источники ФСЛП, проведена структуризация последних по количеству владельцев или держателей регистрационного удостоверения, ТН и МНН. Наряду с этим актуализирована информация по сегментации отечественного фармацевтического рынка ФСЛП по способу получения, составу, степени очистки и АТХ-классификации. Кроме того, изучены стоимостные характеристики ФСЛП, реализуемых на территории отдельных

субъектов Российской Федерации. Результаты проведенных исследований могут представлять интерес для фармацевтических специалистов научного и практического профиля, поскольку позволяют прогнозировать целесообразность проведения и перспективы реализации фармацевтической разработки, планировать стратегию импортозамещения и расширения номенклатуры лекарственных средств на основе флавоноидсодержащего сырья.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Семин А.А. Анализ отечественного и зарубежного опыта по планированию и регулированию исследований в области фармацевтики // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2017. — №3. — С. 149–159.
2. Hasnat H. et al. Flavonoids: A treasure house of prospective pharmacological potentials // *Heliyon*. — 2024. — V. 10. — №6.
3. Dias M.C. et al. The antioxidant system in *Olea europaea* to enhanced UV-B radiation also depends on flavonoids and secoiridoids // *Phytochemistry*. — 2020. — V. 170. — P. 112199.
4. Panche A.N., Diwan A.D., Chandra S.R. Flavonoids: An overview // *Journal of nutritional science*. — 2016. — V. 5. — e47.
5. Saini N., Gahlawat S.K., Lather V. Flavonoids: A nutraceutical and its role as anti-inflammatory and anticancer agent // *Plant biotechnology: Recent advancements and developments*. — Singapore: Springer Singapore, 2017. — P. 255–270.
6. Fraga C.G. et al. The effects of polyphenols and other bioactives on human health // *Food & Function*. — 2019. — V. 10. — №2. — P. 514–528.
7. Jucá M.M. et al. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential // *Natural product research*. — 2020. — V. 34. — №5. — P. 692–705.
8. Lee H. et al. Biochemical evaluation of molecular parts for flavonoid production using plant synthetic biology // *Frontiers in Plant Science*. — 2025. — V. 16. — P. 1528122.
9. Vazhappilly C.G. et al. Pharmacodynamics and safety in relation to dose and response of plant flavonoids in treatment of cancers // *Inflammopharmacology*. — 2025. — V. 33. — №1. — P. 11–47.
10. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации: официальный сайт [Электронный ресурс] / Режим доступа: www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx. (дата обращения: 31.08.2025).

11. Справочник лекарственных средств Видаль [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.vidal.ru> (дата обращения: 31.08.2025).
12. Давитавян Н.А., Никифорова Е.Б., Горьковенко К.В. и др. Маркетинговые исследования лекарственных средств растительного происхождения, содержащих флавоноиды // Ремедиум. – 2024. – Т. 28, №4. – С. 353–358. – DOI: 10.32687/1561-5936-2024-28-4-353-358.
13. Давитавян Н.А., Никифорова Е.Б., Хочава М.Р. и др. Лекарственные средства, содержащие флавоноиды: номенклатура и источники получения: свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023622441; №2023622215 / заявитель: ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Заявл. 13.07.2023. – Оpubл. 18.07.2023.
14. ООО «Северо-Кавказская лаборатория информационных технологий» (ООО «СКЛИТ») [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.skliit.ru/home> (дата обращения: 31.08.2025).
15. Аптеки в России [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.apteki.su/> (дата обращения: 31.08.2025).

ANALYSIS OF THE CURRENT STATE OF THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET OF FLAVONOID-CONTAINING DRUGS

E.B. Nikiforova¹, N.A. Davitavyan², A.I. Shevchenko², Yu.A. Pogulyay², A.S. Dolgova²

¹ University «Synergy», Moscow, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

This article analyzes the current state of the domestic pharmaceutical market for flavonoid-containing medicinal products, both domestically and internationally produced. The main plant families used as sources of flavonoid-containing medicinal products have been identified, and these medicinal products have been categorized by the number of owners or holders of marketing authorizations, trade names, and international nonproprietary names. Additionally, information on the segmentation of the domestic pharmaceutical market for flavonoid-containing medicinal products by production method, composition, degree of purification, and anatomical-therapeutic-chemical classification has been updated. Furthermore, the cost characteristics of flavonoid-containing medicinal products sold in certain constituent entities of the Russian Federation have been studied. The results of this research may be of interest to pharmaceutical specialists in both scientific and practical fields, as they enable them to predict the feasibility and prospects of pharmaceutical development, plan an import substitution strategy, and expand the range of medicinal products based on flavonoid-containing raw materials.

Keywords: herbal medicines, flavonoids, pharmaceutical market, price segment

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ: ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПОДГОТОВКИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОВИЗОРОВ В РОССИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т.А. Бережнова, доктор мед. наук, профессор, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

farmdecanat@vrngmu.ru

С.С. Попов, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

popov-endo@mail.ru

Т.Г. Афанасьева, доктор фарм. наук, доцент, профессор кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

blueskyatg15@mail.ru

Е.Н. Махинова, канд. фарм. наук, доцент кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

elenapharm@mail.ru

О.В. Маслов, канд. биол. наук, зам. декана фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

maslov-oleg1205@mail.ru

Е.А. Коробейникова, директор макрорегиона 2 ПАО «Аптечная сеть 36,6», г. Воронеж

korobeinikova.e.a.@366.ru

В статье представлена концепция развития роли клинических провизоров/фармацевтов в пациентоориентированной системе медицинской и фармацевтической помощи на примере зарубежных стран. На основании полученных результатов предложена модель мультипрофессиональной группы, которая указывает на значимость и необходимость провизора/фармацевта в практике оказания медицинской помощи семье. В рамках нормативно-правовой базы осуществлена детальная интерпретация профессиональных компетенций, присущих деятельности провизора, в соответствии с утвержденным профессиональным стандартом.

Ключевые слова: клиническая фармация, клинический провизор, клинический фармацевт, фармацевтическая помощь, обзор

что современная модель деятельности провизора приобрела комплексный характер с акцентом на индивидуальные потребности пациента. Центральное место в новой парадигме занимает фармацевтическое консультирование, которое является связующим звеном между пациентом и основными аспектами его лечения. Эффективное консультирование существенно сокращает число побочных реакций и способствует выполнению пациентами назначенной терапии.

Цель работы — изучить зарубежный опыт применения клинической фармации на современном этапе, а также показать актуальность внесения в номенклатуру должностей «клинический провизор» в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рассмотрение профессиональных задач и полномочий, возлагаемых на специалистов фармацевтического профиля, позволяет утверждать,

Проведен контент-анализ источников научной зарубежной и отечественной литературы, посвященной вопросам клинической фармации,

с помощью баз данных: Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время активно обсуждается концепция расширения роли клинических провизоров/фармацевтов в пациентоориентированной системе, которая ярко выражена при оказании медицинской помощи населению [1–2].

Все мировое сообщество активно обсуждает дополнения фармацевтической профессии новым содержанием. Ведь полученное образование провизоров и фармацевтов является уникальным, создает возможность оказывать персонализированную помощь нашим пациентам и улучшать результаты в терапии [3–6].

Исторически роль фармацевтического специалиста ограничивалась преимущественно функцией обеспечения населения медикаментами, выполняя, по сути, логистическую и распределительную миссию. Однако на современном этапе акценты в фармацевтической практике сместились: теперь в сферу ответственности входят не только задачи снабжения, но и развернутый спектр консультативных, клинико-фармацевтических и сервисно-ориентированных услуг [7–8].

В глобальном медицинском и фармацевтическом сообществе наблюдается нарастающий интерес к оценке вклада фармацевта в клинический исход фармакотерапии. Все чаще подчеркивается его активное участие в формировании персонализированных схем лечения, а также возлагается профессиональная ответственность за корректность и эффективность лекарственного сопровождения пациента [9–11].

Следует отметить, что трансформация профессионального профиля фармацевтических работников и переосмысление их функциональной нагрузки стали предметом анализа и обсуждения на ряде экспертных встреч, организованных Всемирной организацией здравоохранения. Один из ключевых этапов этого процесса имел место в 1993 году в Японии, где была сформирована концептуальная модель, получившая название «фармацевтическая помощь» [12].

Анализ исследований зарубежного опыта показал, что в ряде стран аптеки оказывают новые фармацевтические услуги, такие как вакцинация, проведение скрининговых тестов, реализация программ снижения веса, а также программ

по борьбе с наркотической зависимостью, предотвращение злоупотреблений лекарствами, помощь в борьбе с курением, выписывание рецептов и др. [13–16].

Кроме этого, в Европе, Северной Америке и Китае наблюдается тенденция активной интеграции деятельности фармацевта в обеспечение эффективности и безопасности лекарственной терапии и реализации соглашений о сотрудничестве двух сторон (врач – фармацевт), расширяющих роль фармацевта при оказании фармацевтической помощи [17–21].

Так, в США действуют программы Федерального агентства медицинского страхования (Centers for Medicare and Medicaid Services – CMS) и программа «Менеджмент лекарственной терапии» (Medication Therapy Management – MTM), требующие, чтобы вопросы лекарственного обеспечения включали в себя экономически эффективную программу использования лекарственных препаратов (CMS) и программу управления лекарственной терапией (MTM). Программы разрабатываются практикующими врачами и фармацевтами, что особенно важно в тактике лечения хронических больных [22–23]. Программа MTM обязательна для пациентов, которые отвечают следующим критериям:

- имеют три или более хронических заболеваний;
- принимают восемь или более лекарственных препаратов (ЛП);
- ежегодные расходы на лекарственные препараты превышают или равны установленному порогу (4119 долларов США на человека в 2021 году) [17].

Важно отметить еще один факт, подтверждающий активный процесс интеграции фармацевтов в лечебный процесс. В Калифорнии была принята новая практика, получившая название Advanced Practice Pharmacist (APh) – «фармацевт высшей квалификации», согласно которой с 10 августа 2016 года фармацевты могут получать лицензию APh в дополнение к традиционной лицензии Registered Pharmacist (RPh) – «зарегистрированный фармацевт». Специалисту APh разрешается проводить обследование пациентов, направлять их к узким специалистам и выполнять свои профессиональные функции по управлению лекарственной терапией в сотрудничестве с врачом. Кроме того, специалист APh может назначать, корректировать и давать рекомендацию прекращать прием лекарственных препаратов. В структуре здравоохранения США клинический фармацевт имеет право выполнять функцию юридического

соавтора врачебного назначения. Его подпись, размещенная на рецептурном бланке наряду с визой лечащего врача, является обязательным элементом для придания документу правомочности. В отсутствие данной отметки фармацевтическое назначение признается недействительным, что формирует двустороннюю юридическую ответственность как со стороны врача, так и со стороны фармацевта, заверяющего корректность и обоснованность выбора лекарственного средства [17,24].

Концепция фармацевтической помощи, утвержденная Американской ассоциацией фармацевтов, устанавливает, что современный вектор развития фармацевтической деятельности, сфокусированный на интересах пациента, предполагает тесное межпрофессиональное взаимодействие между провизором, врачом и самим получателем медицинской помощи. Такая модель сотрудничества нацелена на комплексное укрепление здоровья населения, предупреждение заболеваний и обеспечение контроля за рациональным применением лекарственных средств [18,25–27].

В рамках данной парадигмы особое значение приобретает систематическая оценка эффективности проводимой фармакотерапии, а также постоянный мониторинг ее безопасности. Именно такие действия позволяют минимизировать риски, связанные с медикаментозным лечением, и способствуют достижению устойчивых терапевтических результатов [17].

С начала 1990-х годов фармацевтическая практика в Канаде претерпела значительные преобразования, особенно в части расширения спектра профессиональных полномочий, признанных на уровне регионального законодательства. Эти изменения затронули структуру фармацевтической помощи и позволили специалистам данной области осуществлять ряд клинически значимых функций, ранее закрепленных исключительно за врачебным персоналом.

В частности, в компетенцию фармацевтов вошло право на оформление рецептурных назначений — при условии предварительного медицинского осмотра и постановки диагноза профильным врачом. Кроме того, были закреплены возможности вмешательства в ранее назначенные схемы фармакотерапии: регулировка дозировок, изменение кратности и способов приема, а также пролонгация действия рецептурных предписаний с целью обеспечения непрерывности и стабильности длительного лечения.

Таким образом, модель фармацевтического взаимодействия в канадском здравоохранении стала ориентироваться на более активное участие специалистов фармации в управлении терапевтическим процессом, что повысило гибкость и адаптивность медицинской помощи к нуждам пациентов.

В некоторых провинциях фармацевты общественных аптек проводят вакцинацию пациентов, скрининговые тесты, выписывают направления на лабораторные анализы, а также могут интерпретировать их результаты. Программа MedsCheck в провинции Онтарио — правительственная программа, аналогичная программе МТМ в США, определяется как «беседа один на один между фармацевтом и пациентом», которая помогает пациенту лучше разобраться в лекарственной терапии и убедиться в том, что он в результате лечения при соблюдении всех рекомендаций врача и фармацевта получит максимальную пользу для своего здоровья [17,28].

С 2005 года на территории провинции Онтарио реализуется модель первичной медико-социальной поддержки, направленная на охрану здоровья семьи. Эта форма оказания помощи отличается высокой степенью адаптивности и ориентирована на учет индивидуальных характеристик и жизненных условий пациентов. Независимо от того, проживает ли семья в густонаселенном городе или в удаленной сельской местности, доступ к услугам обеспечивается на ежедневной основе.

Координация процесса осуществляется мультипрофессиональной группой, сформированной по принципу взаимодействия специалистов, объединенных общей целью — восстановлением и поддержанием здоровья пациента. В эту структуру входят представители различных профессий: врач общей практики, специалист по сестринскому делу, клинический психолог, фармацевт, социальный работник, акушер-гинеколог, физиотерапевт, а также диетолог. В ряде случаев в группу вовлекаются не только ближайшие родственники и лица из окружения пациента, но и участники некоммерческих и волонтерских объединений, заинтересованные в оказании содействия в процессе выздоровления и социальной интеграции.

Такая организационная модель позволяет не просто предоставлять медицинские услуги, а выстраивать систему долговременной поддержки, основанную на принципах партнерства и комплексного подхода к нуждам пациента (рис. 1).

Продemonстрированные результаты показывают целесообразность и значимость активного участия фармацевтов в практике оказания медицинской помощи семье [17].

Следует подчеркнуть, что в рамках инициативы, разработанной представителями Королевского фармацевтического общества Великобритании, была представлена стратегия под названием «Аптека 2020», отражающая новую парадигму профессионального участия фармацевтов в системе клинического здравоохранения.

Данный проект ориентирован на расширение функциональной роли аптечного работника, выходящей за пределы традиционного снабжения медикаментами. В частности, в программе заложены практики, направленные на поддержку населения в вопросах контроля массы тела, профилактики медикаментозной зависимости, отказа от табакокурения. Более того, проект акцентирует внимание на разработке и внедрении устойчивых оздоровительных программ, реализуемых фармацевтами как активными участниками общественно-медицинского пространства [17].

Представляет интерес исследование международной консалтинговой компании Hepler, связанное с разработкой модели мониторинга результатов лечения бронхиальной астмы с участием фармацевтов. В исследовании принимали участие специалисты из Австрии, Бельгии, Канады, Дании, США, Германии, Исландии, Ирландии и Нидерландов. Этот проект реализован при тесном сотрудничестве врачей общей практики, фармацевтов и пациентов. Он продемонстрировал положительные результаты в отношении контроля симптомов заболевания, продолжительности болезни и качества жизни больных бронхиальной астмой и подтверждает повышение роли фармацевтов в первичной медико-санитарной помощи [17,22].

С 2014 года в Республике Казахстан была заложена и успешно реализуется образовательная модель трехуровневой подготовки клинических фармацевтов в рамках Национальной академии наук и медицины имени С.Д. Асфендиярова. Этот процесс начинается с освоения элективных курсов на бакалаврском уровне, затем продолжается в магистратуре и докторантуре, где обучающиеся углубляют знания через выполнение научных исследований в области фармацевтики. В учебном процессе обучающиеся приобретают необходимые теоретические и практические навыки [29] (рис. 2).

В последние годы в Российской Федерации активно внедряются стандарты надлежащей

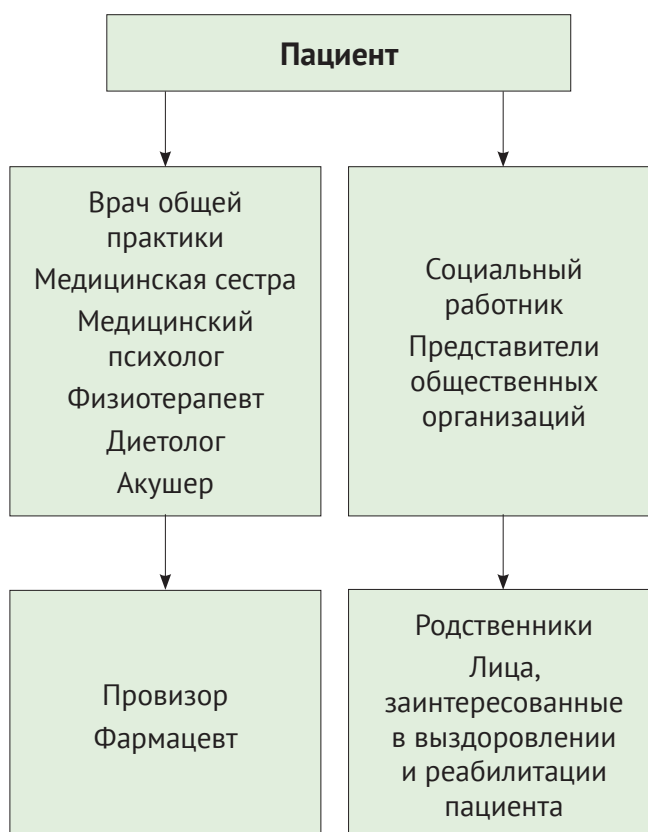


РИС. 1. Состав мультипрофессиональной группы

аптечной практики, что отражает стремление к улучшению качества обслуживания в аптечных организациях. Основным импульс для формирования этих стандартов был дан Международной фармацевтической федерацией (International Pharmaceutical Federation, FIP), которая в начале 1990-х годов разработала основы надлежащей аптечной практики (Good Pharmacy Practice, GPP). На базе этого документа были созданы основные национальные принципы GPP.

Согласно положениям GPP, приоритетной задачей провизоров и фармацевтов становится предоставление информационно-консультационных услуг, что является центральным аспектом их профессиональной деятельности в аптеке. Качество работы фармацевтического специалиста, включая его знания и навыки общения с пациентами, оказывает прямое влияние не только на успех аптеки, но и на общее состояние здоровья населения. Фармацевты, обладающие глубокими знаниями о потребительских и фармакотерапевтических характеристиках препаратов, могут значительно улучшить эффективность и безопасность различных программ и мероприятий по уходу за здоровьем, помогая пациентам добиться лучших результатов в их лечении и профилактике заболеваний. [12].



РИС. 2. Перечень практических навыков, используемых в учебном процессе

Роль фармацевтического консультирования в клинической практике заключается не только в минимизации побочных реакций, но и в снижении числа препаратов, применяемых пациентом. Помимо этого, данная форма поддержки способствует укреплению приверженности пациента к рекомендованной терапии, что напрямую влияет на ее эффективность [30].

По мнению Профессионального сообщества провизоров и фармацевтов, на территории РФ фармацевтическое консультирование могло бы быть реализовано в аптечных сетях. Это позволит пациентам получать расширенную информацию от клинических провизоров без дополнительного обращения в медицинские организации. На сегодняшний день в России наблюдается активное проведение научных исследований, ориентированных на разработку и внедрение концептуальных подходов фармацевтической помощи в терапевтические процессы, в том числе при хронических заболеваниях. Эти исследования характеризуются особым акцентом на взаимодействии между различными специалистами, включая фармацевтов, а также медицинскими учреждениями, что подчеркивает важность интегрированного подхода к лечению [30].

Однако требования к осуществлению процесса фармацевтического консультирования как отдельного элемента системы фармацевтической помощи и возможности совместной работы врачей и провизоров недостаточно структурированы и систематизированы в Российской Федерации, что неоднократно обсуждалось на профильных конференциях. В полном объеме профессиональные обязанности провизора

изложены в нормативном документе, известном как профессиональный стандарт «Провизор». Этот стандарт служит основой для определения ключевых функций и задач, возлагаемых на специалистов в области фармацевтики, и описывает их роль в современном здравоохранении:

- оптовая, розничная торговля, отпуск лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента;
- фармацевтическая экспертиза рецептов, требований, проверка оформления прописи, способа применения и безопасности лекарственных препаратов в отношении лекарственной формы, дозировки, взаимодействия с другими препаратами, указанными в рецепте;
- консультации по группам лекарственных препаратов и синонимам в рамках одного международного непатентованного наименования и ценам на них;
- розничная продажа, отпуск ЛП по рецептам и без рецепта врача с консультацией по способу применения, противопоказаниям, побочным действиям, взаимодействию с другими группами лекарственных препаратов и пищей;
- информирование населения и медицинских работников о лекарственных препаратах;
- оказание консультативной помощи по правилам приема и режиму дозирования лекарственных препаратов, их хранения в домашних условиях;
- оказание информационно-консультационной помощи по вопросам безрецептурных лекарственных препаратов и других товаров;
- оказание консультативной помощи по вопросам применения и совместимости лекарственных препаратов, их взаимодействию с пищей;

- информирование врачей о новых современных лекарственных препаратах, синонимах и аналогах, о возможных побочных действиях и взаимодействиях¹.

Для эффективного выполнения перечисленных профессиональных обязанностей фармацевту необходимо обладать навыками, позволяющими предоставлять консультации по безопасному и грамотному использованию лекарственных средств. В этом контексте провизор должен быть хорошо осведомлен о разнообразии современных фармакологических препаратов, их терапевтических свойствах, а также о показаниях и противопоказаниях, побочных эффектах, аналогах и синонимах.

Кроме того, специалист должен ориентироваться в основах ответственного самолечения, а также в правилах рационального назначения и отпуска медикаментов. Важным элементом является понимание принципов фармакотерапевтического воздействия с учетом фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препаратов, а также основ клинической фармакологии. Все это служит основой для обеспечения безопасности и оптимизации терапевтической эффективности через информирование как врачей, так и пациентов о наиболее рациональных способах использования медикаментов².

ВЫВОДЫ

Анализ международного опыта ярко демонстрирует растущий интерес к фармацевтической практике, ориентированной на пациента. В частности, исследования показывают, что эффективность данной модели зависит от активного взаимодействия провизора/фармацевта с пациентами и медицинским персоналом. Такие коммуникации направлены на укрепление здоровья, профилактику заболеваний, а также тщательное отслеживание и оценку применения лекарств с целью обеспечения максимальной безопасности и эффективности фармакотерапии.

Приведенные примеры подтверждают развитие концепции расширения роли клинических провизоров/фармацевтов в системе медицинской помощи, ориентированной на пациента. Опираясь на значимость клинической фармации, в рамках

деятельности Профессионального сообщества провизоров и фармацевтов ведется активная работа по разработке клинко-фармацевтических рекомендаций для практического внедрения клинической фармации в РФ.

Таким образом, введение в номенклатуру должностей специалистов с высшим фармацевтическим образованием специальности «клинический провизор» способствовало бы повышению качества фармацевтической помощи и эффективности системы здравоохранения в целом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сергиенко А.В., Иванов М.Н. Клинический провизор — востребованная специальность для медицинской службы России // *Успехи современного естествознания*. 2013. №3. С. 152–153.
2. Чукреева Н.В., Максимкина Е.А. О роли клинического провизора в межпрофессиональном сотрудничестве: взгляд специалистов разных стран // *Ремедиум*. 2018. №12. С. 44–50.
3. Кирицина И.А., Солонина А.В., Крашенинников А.Е., Хабриев Р.У. Методология управляемого медико-фармацевтического сопровождения пациентов — от теории к практике (обзор литературы) // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021; 29(2): С. 293–301. <http://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-2-293-301>
4. Литвинова Т.М., Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Фармацевтическое образование и виды профессиональной деятельности в сфере обращения лекарственных средств в Российской Федерации и в развитых странах // *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2024. Т. 10, №2. С. 13–40. <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2024-10-2-13-40>
5. Овод А.И. Формирование системы качества фармацевтического образования // *Карельский научный журнал*. 2017. Т. 6. №3(20). С. 50–53.
6. Трофимова Е.О., Наркевич И.А., Маркова В.А., Ильинова Ю.Т. Система фармацевтического образования в России: предпосылки, особенности и тенденции развития // *Ремедиум*. 2015. №10. С. 6–11.

¹ Профессиональный стандарт «Провизор», утвержденный приказом Минтруда от 09.03.2016 №91н.

² Правила надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденные приказом Минздрава России от 29.04.2025 №259н.

7. Дорофеева В.В. Изучение факторов, влияющих на фармацевтическое консультирование в аптеках Вьетнама / В.В. Дорофеева, В.Д. Чан. – Текст: непосредственный // Ремедиум. – 2019. – №4. – С. 32–35. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-04-32-35>.
8. Garattini Livio, Anna Padula. Pharmaceutical care in Italy and other European countries: between care and commerce? // *Postgraduate medicine*. V. 130(1). 2018: 52–54. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1399043>
9. Chen L., Yang N., Huang Y., Xi X. Development and validation of pharmaceutical care barriers scale in Chinese hospitals: A cross-sectional survey // *Front. Pharmacol.* 2023 Jul 13; 14: 1194901. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1194901>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37521472/> (Accessed 28.04.2025).
10. Gastelurrutia M.A., Faus M.J., Martínez-Martínez F. Primary health care policy and vision for community pharmacy and pharmacists in Spain // *Pharm. Pract. (Granada)*. 2020 Apr-Jun; 18(2): 1999. <https://doi.org/10.18549/Pharm-Pract.2020.2.1999>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32566051/> (Accessed 28.04.2025).
11. Guo X., Yao D., Liu J., Huang Y., Wang Y., Yao W. The current status of pharmaceutical care provision in tertiary hospitals: results of a cross-sectional survey in China // *BMC Health. Serv. Res.* 2020 Jun 8; 20(1): 518. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05371-7>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513167/> (Accessed 28.04.2025).
12. Эльяшевич Е.Г. Новые функции провизора на современном этапе развития фармации // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015. Т. 14. №1. С. 6–11.
13. Auimekhakul T., Suttajit S., Suwannaprom P. Pharmaceutical public health competencies for Thai pharmacists: A scoping review with expert consultation // *Explor. Res. Clin. Soc. Pharm.* 2024 Apr 22; 14: 100444. <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2024.100444>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38712325/> (Accessed 28.04.2025).
14. Mendes S.J., Farisco M., Leite S.N., Storpirtis S. A broad view of pharmaceutical services in multidisciplinary teams of public Primary Health-care Centers: A mixed methods study in a large city in Brazil // *Prim. Health. Care. Res. Dev.* 2022 May 20; 23: e31. <https://doi.org/10.1017/S1463423622000160>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35593129/> (Accessed 28.04.2025).
15. Plewka B., Waszyk-Nowaczyk M., Cerbin-Koczowska M., Michalak M., Sajko A., Bańdurska M., Osmatek T. Polish Pharmacy Students' Attitudes toward Undergraduate Teaching and Practical Implementation of Pharmaceutical Care – A Cross Sectional Study // *Int.J. Environ. Res. Public Health*. 2022 Jun 15; 19(12): 7358. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127358>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35742606/> (Accessed 28.04.2025).
16. Santos T.R., Penm J., Baldoni A.O., Ayres L.R., Moles R., Sanches C. Hospital pharmacy workforce in Brazil // *Hum. Resour. Health*. 2018 Jan 4; 16(1): 1. <https://doi.org/10.11186/s12960-017-0265-5>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29301559/> (Accessed 28.04.2025).
17. F. Alves da Costa, J.W. F. van Mil, A. Alvarez-Risco, editors // Springer International Publishing, 2019. *The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care*.
18. Ruiz Ramos Jesús, Beatriz Calderón Hernanz. Pharmaceutical care in emergency department [Translated article] // *Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*. V. 47(3) (2023): P. 97–99. <https://doi.org/doi:10.1016/j.farma.2023.05.001>
19. Wang X., Pang Y., Wang M., Jing J., Tang J. Clinical practice and teaching of pharmaceutical care procedures for obstetric diseases // *Eur.J. Hosp. Pharm.* 2021 Nov; 28 (Suppl. 2): e8-e12. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2019-002053>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475822/> (Accessed 28.04.2025).
20. Zheng Ping et al. Pharmaceutical care model in precision medicine in China // *Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*. V. 47(5). 2023: 218–223. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.04.005>
21. Фармацевтическое консультирование как одно из средств реализации концепции грамотности здоровья / Т.П. Лагуткина, Е.Е. Лоскутова, В.В. Дорофеева, И.В. Косова. – Текст: непосредственный // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2020. – Т. 22, №1. – С. 62–69. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-62-69>.
22. Abrahamsen B., Burghle A.H., Rossing C. Pharmaceutical care services available in Danish community pharmacies // *Int.J. Clin. Pharm.* 2020 Apr; 42(2): 315–320. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-00985-7>. <https://www.sci-hub.ru/10.1007/s11096-020-00985-7?ysclid=maic2t6u0939816556> (Accessed 28.04.2025).

23. Geiger K.W., Carender C.N., Feuchtenberger B.W., Den Hartog T.J., DeMik D.E., Elkins J.M. Discordance in Published 30-Day Readmission Rates Following Primary Total Hip and Total Knee Arthroplasty: Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) Versus the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) // *Iowa Orthop. J.* 2024; 44(1): 59–62.
24. Frost Timothy P., Alex J. Adams. Are advanced practice pharmacist designations really advanced? // *Research in social & administrative pharmacy: RSAP*. V. 14 (5). 2018: 501–504. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.10.002>
25. Грибкова Е.И. Анализ факторов, оказывающих влияние на информационное взаимодействие триады «врач – пациент – фармацевтический работник» / Е.И. Грибкова, Л.В. Терехова, Ю.В. Шкирандо // Глобальные векторы развития фармацевтического образования, науки и практики в условиях непредсказуемой внешней среды и цифровизации: материалы XI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции, Коломна, 21–23 сентября 2023 года. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2023. – С. 48–51.
26. Нурлыбекова А.Н., Сакипова З.Б. Правовые аспекты взаимодействия в системе «врач – фармацевт – пациент» // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. №1, 2019. – С. 596–598.
27. Шкирандо Ю.В. Изучение способов информационного взаимодействия между врачом – пациентом – фармацевтическим работником / Ю.В. Шкирандо, Д.Н. Чабан, Е.И. Грибкова // Глобальные векторы развития фармацевтического образования, науки и практики в условиях непредсказуемой внешней среды и цифровизации: материалы X Всероссийской научно-практической конференции, Ярославль, 15–16 сентября 2022 года // Российский университет дружбы народов. – М: РУДН, 2022. – С. 118–123.
28. Allin Sara et al. Comparing public policies impacting prescribing and medication management in primary care in two Canadian provinces // *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. V. 125(9). 2021: 1121–1130. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2021.06.002>
29. Умурзахова Г.Ж., Жакипбеков К.С., Шонабаева А.Р., Датхаев У.М. Клиническая фармация – перспективное образовательное направление в подготовке фармацевтов Казахстана // *EESI*. 2016. №8. С. 144–146.
30. Петров А.Г., Хорошилова О.В., Семенихин В.А., Филимонов С.Н., Черных Н.С., Вакулова Т.М. Современные проблемы подготовки специалистов в системе реализации специализированной фармацевтической помощи ВИЧ-инфицированным больным // *Медицина в Кузбассе*. 2023. №1. С. 95–102. <http://doi.org/10.24412/2687-0053-2023-1-95-102>

CLINICAL PHARMACY: FOREIGN EXPERIENCE AND PROSPECTS FOR THE TRAINING OF CLINICAL PHARMACISTS IN RUSSIA (LITERATURE REVIEW)

T.A. Berezhnova¹, S.S. Popov¹, T.G. Afanaseva¹, E.N. Makhinova¹, O.V. Maslov¹, E.A. Korobeinikova²

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

² PJSC «Pharmacy chain 36.6», Moscow, Russia

The article presents the concept of developing the role of clinical pharmacists/pharmacists in a patient-oriented system of medical and pharmaceutical care using the example of foreign countries. Based on the results obtained, a model of a multiprofessional group is proposed, which indicates the importance and necessity of a pharmacist/pharmacist in the practice of providing medical care to a family. Within the framework of the regulatory framework, a detailed interpretation of the professional competencies inherent in the pharmacist's activities has been carried out in accordance with the approved professional standard.

Keywords: clinical pharmacy, clinical pharmacist, pharmaceutical care, overview

АНАЛИЗ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ, ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН (ОБЗОР ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Ш. Баймашев, Федеральное государственное автономное учреждение «Военный инновационный технополис «ЭРА» Минобороны России, Краснодарский край, г. Анапа, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва
baimashev.artur@yandex.ru

А.Ю. Михайлов, Федеральное государственное автономное учреждение «Военный инновационный технополис «ЭРА» Минобороны России, Краснодарский край, г. Анапа
era_otd6@mail.ru

М.А. Джавахян, доктор фармацевтических наук, заместитель директора по разработке и внедрению Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва; ORCID: 0000-0003-2673-6203, Scopus Author ID: 13003203900, SPIN: 3912-4027
akopovamarina13@mail.ru

И.В. Маркин, кандидат технических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований, Федеральное государственное автономное учреждение «Военный инновационный технополис «ЭРА» Минобороны России, Краснодарский край, г. Анапа
era_otd6@mail.ru

Н.В. Варламова, Старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований Федеральное государственное автономное учреждение «Военный инновационный технополис «ЭРА» Минобороны России, Краснодарский край, г. Анапа
era_otd6@mail.ru

П.А. Овчинников, Федеральное государственное автономное учреждение «Военный инновационный технополис «ЭРА» Минобороны России, Краснодарский край, г. Анапа; ORCID: 0000-0003-1349-9827
gfdtk1998@ya.ru

В статье рассматривается проблема лечения гнойных ран в современной медицине. Отмечается, что, несмотря на разнообразие методов, ни один из них не является оптимальным. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований и совершенствования методик. Приводятся данные о доле пациентов с гнойными ранами среди хирургических больных, которая составляет 30–45%. Указывается на рост частоты и тяжести гнойной инфекции в хирургии из-за различных факторов, включая увеличение количества операций у лиц пожилого возраста, с онкологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями, а также наличие устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов. Описываются основные возбудители хирургических инфекций и их устойчивость к антибиотикам. В практической хирургии подчеркивается важность применения повязок

с лекарственными средствами для местного лечения гнойных ран.

Ключевые слова: рана, хирургия, ранозаживляющие, антисептики, антибиотики

Современная медицина располагает широким спектром методов лечения гнойных ран, однако ни один из них не может считаться оптимальным, полностью удовлетворяющим потребности врачей хирургических специальностей. Сам факт существования множества предлагаемых методов свидетельствует об отсутствии единого, всеобъемлющего решения этой проблемы и указывает на необходимость дальнейших исследований и совершенствования имеющихся методик. Поиск эффективных и комплексных способов лечения гнойных ран остается актуальной задачей

современной медицины [1]. Это объясняется также разнообразием микрофлоры ран, изменением ее биологических свойств и стремительным развитием устойчивости к антибактериальным препаратам.

В настоящее время доля пациентов с гнойными ранами составляет 30–45% от общего числа хирургических больных [1,2]. Данный показатель неуклонно растет. Причины увеличения частоты и тяжести гнойной инфекции в хирургии многообразны и включают в себя следующие факторы:

- увеличение количества операций у лиц пожилого возраста, с онкологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями, что повышает риск гнойных инфекций, особенно у пациентов с высоким риском осложнений (пожилой возраст, онкологические заболевания, иммунодефицитные состояния, нарушения углеводного обмена и др.) [2];
- наличие внутригоспитальных штаммов микроорганизмов, устойчивых к различным группам антибиотиков. В больничной среде штаммы микроорганизмов могут приобретать устойчивость к стандартным антибиотикам (ESBL, VRE, MRSA), что усложняет лечение хирургической инфекции;
- широкое применение инвазивных методов обследования и лечения [3].

Частота распространения инфекции, а также рост различных токсико-аллергических реакций указывает на нерешенность проблемы гнойных инфекций в хирургии [4].

Основными возбудителями хирургических инфекций в настоящее время являются: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus faecalis*. Эти микроорганизмы отличаются высокой устойчивостью к антибиотикам и антисептикам, что значительно затрудняет их лечение и профилактику [1].

Среди многочисленных подходов к лечению гнойных ран особое внимание уделяется перевязочным средствам в виде аппликаций, повязок с активными фармацевтическими субстанциями (АФС). В практической хирургии основополагающим подходом к местному лечению гнойных ран является применение повязок с использованием разнообразных лекарственных средств. Этот проверенный временем метод позволяет создавать оптимальные условия для эффективного заживления ран [5].

Цель: провести комплексный анализ актуальной отечественной научной литературы, посвя-

щенной лекарственным препаратам для местного лечения гнойных ран, и выявить наиболее эффективные и перспективные средства.

Задачи:

- изучить современное состояние исследований в области профилактики и лечения гнойно-воспалительных поражений кожи;
- определить основные группы препаратов и механизмы их действия;
- провести сравнительный анализ эффективности применения ранозаживляющих средств в клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск результатов исследований в научных электронных библиотеках PubMed, Google Scholar, eLibrary и их анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рана — повреждение тканей с нарушением целостности кожных покровов или слизистой оболочки, вызванное механическим повреждением [6]. Основные признаки раны: боль, кровотечение, зияние, нарушение функции кожи и целостности тканей. В результате образования раны развивается раневой процесс, представляющий собой сложный биологический ответ на повреждение тканей организма. Среди отечественных специалистов используется следующая градация фаз раневого процесса: I — фаза воспаления, делающаяся на период сосудистых изменений и период очищения раны от погибших (некротических) тканей; II — фаза регенерации, образования и созревания грануляционной ткани; III — фаза реорганизации рубца и эпителизации.

К основным задачам местного лечения ран относится, во-первых, предупреждение распространения инфекционного процесса, а во-вторых, недопущение развития осложнений инфекционной этиологии. На фармацевтическом рынке на сегодняшний день ассортимент антибактериальных лекарств достаточно обширен и представлен антибиотиками, антисептиками и различными химиотерапевтическими средствами [9]. Для эффективного и целенаправленного лечения раневого процесса необходимо глубокое и всестороннее понимание механизмов его развития и течения. Оптимальное условие для развития в ране патогенных микроорганизмов — слабощелочная среда

при значениях pH 7,2–7,4. Кислая среда ограничивает развитие в ране патогенных микроорганизмов. При значении pH в пределах 5,0 в раневых отпечатках преобладают полибласты, макрофаги и молодые фибробласты, что указывает на активизацию репаративного процесса. Диапазон значений pH 4,7–5,5 также благоприятен для процесса фагоцитоза, осуществляемого макрофагами. Учитывая влияние pH, состояние раневого процесса и другие факторы, возможно целенаправленное воздействие на очаги поражения с использованием комбинированной терапии современными лекарственными средствами в виде мазей, гелей, трансдермальных пластырей, содержащих антибиотики, протеолитические ферменты, бактериофаги, антисептические средства, препараты йода, серебра и др. Успешное лечение пациента во многом зависит от правильной оценки стадии раневого процесса. Это позволяет выбрать наиболее эффективные средства для обработки раневой поверхности и подобрать оптимальные компоненты лечебной повязки [7].

Сегодня специалистами разрабатываются проекты с целью стандартизации местного лечения ран различной этиологии. Разрабатываются и внедряются в медицинскую практику локальные протоколы лечения пострадавших с ранами, инфицированными различными патогенами. Отдельные исследования направлены на внедрение в местное лечение ран различных ранозаживляющих

средств, содержащих современные антисептические и антибиотические компоненты [8].

В исследовании В.В. Привольнева [7] проанализированы препараты для местного лечения, используемые российскими врачами на разных стадиях раневого процесса в современной практике. Фазы раневого процесса оценивали по классификации М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. Изучение предпочтений врачей при выборе средств для лечения раневого процесса на первой стадии по результатам анкетирования представлены на **рис. 1**.

Согласно результатам анонимного анкетирования хирургов России, в качестве средств лечения раневого процесса в первой фазе врачи отдают предпочтение препаратам йода, серебра, антибиотикам и др. Несмотря на незначительную долю таких препаратов, как перекись водорода, Мирамистин, натрия хлорид, следует отметить их роль в комплексном лечении раневых поверхностей на начальной стадии раневого процесса при предварительной обработке антисептическими средствами. Широкий спектр средств для местного лечения раневых поверхностей свидетельствует о разнообразии подходов к ведению пациентов на первом этапе раневого процесса. Это указывает на необходимость персонифицированного подхода к лечению с учетом возбудителя инфекции, состояния раневого процесса и его локализации.

Данный подход обуславливает эффективность лечения на последующих стадиях. В связи с этим

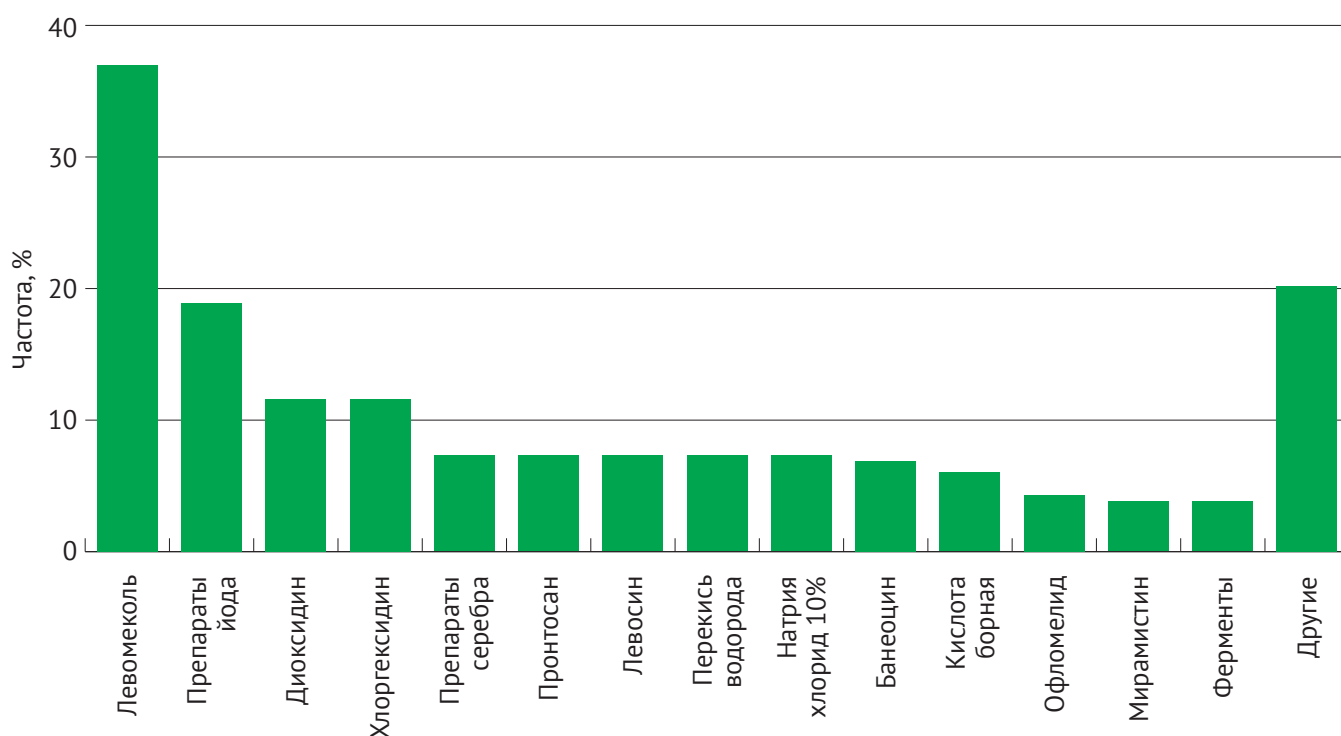


РИС. 1. Частота применения средств для местного лечения в I фазе раневого процесса (%)

анализ состава лекарственных средств представляет интерес для практической фармации (рис. 1). Лидером среди препаратов для местного лечения гнойных ран является мазь **Левомеколь**. Это комбинация активных фармацевтических субстанций – антибиотика хлорамфеникола (левомецетин), обладающего широким спектром действия против грамположительных (стафилококки, стрептококки) и грамотрицательных бактерий (кишечная и синегнойная палочки), включая штаммы, устойчивые к другим антибиотикам (например, пенициллинам), и метилурацила (диоксометилтетрагидропиримидин), обеспечивающего синтез коллагена и фибробластов, способствующих заживлению раны. Ингибирует синтез бактериальных белков за счет связывания с 50S-субъединицей рибосом.

Механизм действия левомецетина заключается в блокировании образования пептидных связей посредством ингибирования синтеза белков и связывания с рибосомами. Механизм действия метилурацила заключается в нормализации нуклеинового обмена, что ускоряет процессы клеточной регенерации в поврежденных тканях.

Вспомогательные вещества различной молекулярной массы (ПЭГ-400 и ПЭГ-1500), входящие в состав лекарственной формы, обладают осмотической активностью, обеспечивают отток экссудата из гнойной раны, ее очищение и улучшение проникновения активных субстанций в глубокие слои тканей без повреждения биологических мембран. Несмотря на высокую эффективность на первой стадии лечения гнойных ран, длительное применение (более 5–7 дней) не рекомендуется из-за риска контактной сенсибилизации. Мазь Левомеколь используется в качестве контрольного образца во многих исследованиях, позволяя оценить эффективность новых лекарственных средств [10].

Йодсодержащие средства (растворы для наружного применения, мази, готовые раневые покрытия, аэрозоли и др.) занимают одну из ведущих позиций в местном лечении ран. Среди них наиболее востребованными в практической медицине являются новые комплексные соединения йода с поливинилпирролидоном (Повидон-йод, Бетадин, Йодопирон, Йодовидон и др.). Данный комплекс соединений йода демонстрирует широкий спектр противомикробной активности и эффективно подавляет большое количество различных патогенных микроорганизмов, оказывая быстрое бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Все возбудители

раневой инфекции восприимчивы к йодоформам и не вырабатывают резистентность к ним [3].

Высвобождаясь из комплекса с поливинилпирролидоном при контакте с кожей и слизистыми оболочками, йод образует с белками клетки бактерий йодамины, коагулирует их и вызывает гибель микроорганизмов.

Диоксидин – представитель производных ди-N-окси хиноксалина, а активное вещество данного препарата – гидроксиметилхиноксалиндиоксид [3,5]. Является противомикробным средством широкого спектра действия. Активен в отношении *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, палочки Фридлендера, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, патогенных анаэробов (*Clostridium perfringens*). Действует на штаммы бактерий, устойчивых к другим противомикробным лекарственным средствам, включая антибиотики. Механизм бактерицидного действия препарата заключается в повреждении биосинтеза ДНК микробной клетки, что вызывает морфологические изменения клеточной стенки и генетического материала бактерий.

В медицинских учреждениях России диоксидин применяется в различных лекарственных формах. Для местного лечения используются 5% мазь, мазь Диоксиколь с 1% содержанием диоксида, аэрозоль Диоксизоль, а также полимерные композиции, такие как Диовин, Диотевин, Анилодиотевин, Колладиасоб, Дигиспон А и шовный материал с диоксидином [3].

Хлоргексидин является популярным антисептическим средством для наружного применения. В настоящее время хлоргексидин используется не только в форме раствора, но и в виде порошка, иммобилизационных форм и т. д. Однако наиболее распространенной формой этого лекарственного средства является раствор. Он представляет собой прозрачную жидкость, бесцветную или с легким желтоватым оттенком, без запаха или с едва заметным запахом [20]. Хлоргексидин обладает антимикробной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий (*Treponema spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas spp.*, *Chlamydia spp.*), возбудителей внутрибольничных инфекций и туберкулеза, инфекций вирусной этиологии (вирусы гепатита, ВИЧ, герпеса, ротавирусные гастроэнтериты, энтеровирусные инфекции, грипп и другие респираторно-вирусные инфекции), дрожжеподобных грибов рода *Candida*, дерматофитов. В экспериментальных исследованиях на животных хлоргексидин

продемонстрировал свою эффективность в качестве антимикробного средства с хорошим профилем безопасности [20].

Механизм действия хлоргексидина заключается во взаимодействии с фосфатными группами на поверхности клетки, что нарушает осмотическое равновесие.

- В низких концентрациях хлоргексидин снижает проницаемость цитоплазматических мембран. Это приводит к утечке ионов калия, фосфат-ионов и протонов, замедляет дыхание клетки и транспорт веществ.
- В высоких концентрациях хлоргексидин вызывает кристаллизацию мембраны. В результате мембрана теряет свою структуру и внутриклеточное содержимое выходит наружу.

Препараты серебра. Наряду с перечисленными лекарственными препаратами современная медицина широко применяет антибактериальные препараты, содержащие ионы серебра. Ионы серебра обладают прямым антимикробным эффектом и способны усиливать действие других антибактериальных средств [15].

Ионы серебра, обладая положительным зарядом, взаимодействуют с отрицательно заряженными компонентами бактериальной клеточной мембраны. Это нарушает ее целостность и делает мембрану проницаемой для ионов серебра.

Кроме того, ионы серебра:

- связываются с ДНК, препятствуя ее репликации и транскрипции, что нарушает размножение и жизнедеятельность бактерий;
- взаимодействуют с рибосомами, нарушая синтез белка и снижая выживаемость микроорганизмов;
- инактивируют ферменты, блокируя метаболические и биохимические процессы за счет связывания с сульфгидрильными группами (SH);
- способствуют образованию реактивных форм кислорода, что вызывает окислительный стресс и повреждает клеточную структуру.

Популярными препаратами серебра являются кремы Аргосульфан и Дермазин. В состав Аргосульфана входит сульфатиазол серебра, а в состав Дермазина — сульфадиазин серебра [16–18].

Сульфатиазол серебра — противомикробное средство, обладающее широким спектром антибактериального бактериостатического действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Механизм противомикробного действия сульфатиазола заключается в подавлении роста и размножения микробов за счет конкурентного антагонизма с парааминобензойной

кислотой и блокировки дигидроптероатсинтетазы. Это приводит к нарушению синтеза дигидрофолевой кислоты, а затем и ее активного метаболита — тетрагидрофолевой кислоты, необходимой для образования пуринов и пиримидинов в микробной клетке. Ионы серебра, содержащиеся в препарате, усиливают антибактериальное действие сульфаниламида, замедляя рост и деление бактерий путем связывания с их дезоксирибонуклеиновой кислотой. Кроме того, ионы серебра уменьшают сенсibiliзирующее действие сульфаниламида [16].

Сульфадиазин серебра активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*). Бактерицидные свойства сульфадиазина серебра обусловлены активностью ионов серебра, которые высвобождаются в ране в результате диссоциации серебряной соли сульфадиазина. Этот процесс происходит постепенно (умеренная диссоциация), что обеспечивает стабильное противомикробное действие. Бактерицидная активность ионов серебра дополняется бактериостатическим эффектом сульфадиазина, который также выделяется в ходе диссоциации серебряной соли [18].

Мазь **Левосин** — комбинированный препарат для наружного применения, содержит в своем составе кроме левомицетина и метилурацила тримекаин и сульфалиметоксин. Введение местного анестетика, блокирующего натриевые каналы в нервных волокнах, обеспечивает анальгетический эффект при обработке ран. Сульфаниламид, нарушающий синтез фолевой кислоты у микроорганизмов, усиливает антибактериальный эффект и расширяет спектр действия препарата. Таким образом, Левосин сочетает антибактериальную терапию, обезболивание и стимуляцию регенерации, что делает его эффективным для лечения гнойных ран, ожогов и язв в первой фазе раневого процесса [11].

Перекись водорода — антисептическое средство из категории окислителей, обладающее гомеостатическим действием и универсальным противомикробным действием. К ней чувствительны грамположительные и грамотрицательные бактерии, вирусы, многие виды патогенных грибов. Она вызывает гибель спор большинства спорообразующих бактерий. При взаимодействии пероксида водорода с поврежденными участками кожи и слизистой высвобождается активный кислород, что способствует механическому очищению и инактивации органических веществ [25].

Офломелид — многокомпонентная мазь, в состав которой входят противомикробный препарат из группы фторхинолонов — офлоксацин, метилурацил (диоксометилтетрагидропиримидин), способствующий регенерации тканей, и лидокаина гидрохлорид — местный анестетик [12,13].

Офлоксацин эффективен против широкого спектра бактерий и действует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, что приводит к гибели клеток. Он оказывает бактерицидное действие.

Оценка антимикробной активности мази Офломелид и чувствительности к офлоксацину госпитальных штаммов, согласно данным специалистов Института хирургии им. А.В. Вишневского, проведена методом «колодцев» в агаре и диско-диффузионным методом (ДДМ). Установлена чувствительность штаммов к мази Офломелид (при $n=10$): *S. aureus* (MRSA) — $39,1 \pm 0,5$ мм (S); *S. aureus* (MSSA) — $41,3 \pm 0,5$ мм (S); CNS — $45,2 \pm 0,4$ мм (S); *Enterococcus spp.* — $34,2 \pm 0,3$ мм (S); *P. aeruginosa* — $31,4 \pm 0,2$ мм (S); *Acinetobacter spp.* — $44,1 \pm 0,3$ мм (S); *E. coli* — $35,1 \pm 0,3$ мм (S); *Klebsiella spp.* — $26,8 \pm 0,4$ мм (S); *Enterobacter spp.* — $35,1 \pm 0,4$ мм (S); *Proteus spp.* — $36,4 \pm 0,4$ мм (S) [12].

Банеоцин — препарат, содержащий два антибиотика: полипептидный антибиотик бацитрацин, ингибирующий синтез клеточной оболочки бактерий, и аминогликозид неомицин, ингибирующий синтез белков бактерий. Препарат выпускается в виде порошка или мази [14].

Мирамистин — эффективное антисептическое средство. Выпускается в лекарственных формах: растворы и мази. Активное вещество — бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний, относится к классу четвертичных аммониевых соединений и обладает высокой антибактериальной активностью [3, 21].

Мирамистин обладает широким спектром антимикробного действия, включая госпитальные штаммы, резистентные к антибиотикам. Препарат оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*), грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), аэробных и анаэробных бактерий, определяемых в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Оказывает противогрибковое действие на аскомицеты рода *Aspergillus* и *Penicillium*, дрожжевые (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis glabrata*) и дрожжеподобные грибы (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Pityrosporum orbiculare*

(*Malassezia furfur*)), дерматофиты (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* и др.), а также на другие патогенные грибы. Мирамистин действует на возбудителей заболеваний, передающихся половым путем (*Chlamydia spp.*, *Treponema spp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*).

Кроме антибактериальной активности, препарат Мирамистин проявляет противовирусные свойства против сложноустроенных вирусов с суперкапсидной оболочкой (вирусы гриппа, герпеса, коронавирусы, ВИЧ и др.) [22].

В основе биологического действия Мирамистина лежит его прямое влияние на мембраны клеток микроорганизмов. В качестве преобладающего механизма выступает гидрофобное взаимодействие его молекулы с липидными мембранами, приводящее к фрагментации и разрушению микробной оболочки. При этом часть молекулы Мирамистина погружается в гидрофобный участок мембраны микробной клетки и разрушает надмембранный слой, разрыхляет мембрану и повышает ее проницаемость для крупномолекулярных веществ. Кроме того, молекула Мирамистина изменяет энзиматическую активность клетки, угнетая ферментативные системы мембран, что ведет к подавлению жизнедеятельности микробной клетки. Мирамистин намного слабее воздействует на мембраны клеток человека, поскольку они имеют большую длину липидных радикалов и гидрофобное воздействие с молекулами препарата выражено очень слабо [23].

Борная кислота представляет собой спиртовой раствор, предназначенный для наружного использования. Обладает антибактериальной и противогрибковой активностью. Коагулирует белки, включая ферменты микроорганизмов, и нарушает проницаемость клеточной стенки [18].

Ацербин — раствор для наружного применения, содержащий салициловую, бензойную и DL-яблочную кислоты на гидрофильной основе пропиленгликоля. Эти компоненты определяют основные лечебные свойства препарата. Салициловая и бензойная кислоты имеют антимикробные и антимикотические свойства, а также обладают некролитическим действием, очищая раневую поверхность от некротических тканей и фибрина. Яблочная кислота стимулирует метаболические процессы, улучшает водный баланс и участвует в выведении углекислого газа, ускоряя заживление.

Ацербин также обладает антисептическими свойствами. Его кислотность (pH=3) препятствует

защелачиванию обожженной ткани, замедляя ферментативную активность клеток. Пропиленгликоль удерживает воду и электролиты в тканях, защищая клетки от разрушения.

Препарат широко используется в Европе более 40 лет. В России Ацербин зарегистрирован в 2002 году и пока не получил широкого распространения. Однако его комбинированное действие — некролитическое, антисептическое и стимулирующее регенерацию — делает его перспективным средством для лечения ожоговых ран на разных стадиях.

Ацербин уменьшает образование экссудата, способствует формированию струпа и грануляций, а также ускоряет эпителизацию. Он успешно применяется для лечения ожогов, варикозных язв, нагноительных процессов, хронических ран и других повреждений. Отмечено воздействие препарата как на структуру биопленки (разрыхление, фрагментация), так и на бактериальные клетки, интегрированные в биопленку, приводящее к структурным изменениям самих микроорганизмов.

Хорошая переносимость препарата, выраженный антимикробный и некролитический эффект позволяют рекомендовать использование раствора Ацербин как на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения длительно не заживающих ран, так и в качестве компонента в комплексном лечении пациентов в стационаре [24].

Протеолитические ферменты широко используются для максимально быстрого удаления некротизированных тканей и гнойно-фибринозного экссудата, что способствует формированию грануляций. Они быстро и безболезненно лизируют некротизированную ткань, тем самым избавляясь от благоприятной среды для размножения бактерий. Наиболее распространенными являются пищеварительные ферменты животных, такие как трипсин, химотрипсин и химопсин. Также широко применяются ферменты, способные расщеплять ДНК и РНК, например, дезоксирибонуклеаза и рибонуклеаза. Кроме того, используются бактериальные ферменты с аналогичными свойствами, такие как стрептокиназа и террилитин. Ферменты используют в виде порошков и готовых раневых покрытий [26, 27].

Согласно исследованию В.В. Привольнева, около 20% респондентов использовали альтернативные средства для лечения гнойных ран [7]. Одним из таких альтернативных средств являются бактериофаги.

Бактериофаги — вирусы, которые специфически атакуют бактериальные клетки. Их антибак-

териальное действие обусловлено тем, что геном фага встраивается в бактериальную клетку, где происходит его размножение и вызывается лизис (разрушение) инфицированной клетки. Высвободившиеся из клетки бактериофаги могут повторно инфицировать и разрушать другие бактериальные клетки, что приводит к полному уничтожению патогенных бактерий в очаге воспаления.

В настоящее время зарегистрированы препараты бактериофагов в растворах для приема внутрь, местного и наружного применения: Бактериофаг стафилококковый, пиобактериофаг поливалентный очищенный, бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный, бактериофаг сальмонеллезный групп А, В, С, D, Е.

Важным условием эффективной фаготерапии является предварительное определение фаготочувствительности возбудителя и применение бактериофага на ранней стадии инфицирования.

К преимуществам применения бактериофагов можно отнести их высокую специфичность в лечении инфекций, что позволяет сохранять нормальную микрофлору и естественный баланс организма, делая фаготерапию этиотропной и специфической; отсутствие ограничений в их использовании у беременных, кормящих матерей и детей любого возраста, включая недоношенных; отсутствие развития резистентности у микроорганизмов, токсического действия, аллергических реакций, тератогенного эффекта; возможность назначения как для лечения, так и для профилактики бактериальных инфекций.

Наряду с вышеперечисленными преимуществами бактериофаги стимулируют иммунитет, оказывая положительное влияние на гуморальное и клеточное звенья. Они могут быть эффективны как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, включая антибиотики и пробиотики [28].

Экспериментальное исследование Б.С. Суковатых [29]. Проведено сравнительное исследование эффективности трех препаратов для местного лечения ран на 180 крысах-самцах. Первая группа животных получала лечение гнойных ран мазью Левомеколь, вторая группа — иммобилизированной формой хлоргексидина биглюконата, а третья группа — иммобилизированной формой Мирамистина. По данным исследования, в первой группе наиболее быстрое заживление ран отмечалось на 5-й день, во второй группе — на 10-й день, а в третьей группе — на 3-й день. Между второй и третьей группами статистически значимых различий в динамике раневого процесса выявлено не было.

Проведенные исследования продемонстрировали, что иммобилизированные формы хлоргексидина биглюконата и Мирамистина более эффективны в лечении ран по сравнению с мазью Левомеколь [29].

Клиническое исследование Е.В. Прилепиной [30]. Сравнительное изучение эффективности мази Левомеколь и мази Офломелид проведено на 129 пациентах с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей. Исследование включало две группы пациентов: первая группа (61 человек) получала местное лечение препаратом Офломелид, а вторая группа (68 человек) использовала мазь Левомеколь.

По результатам исследования использование мази Офломелид в среднем способствует более раннему очищению раны от гнойно-некротических масс на 3 дня, ускоряет процесс грануляции на 2 дня и сокращает время эпителизации также на 2 дня (**рис. 2**). Уменьшение длительности гнойно-воспалительных процессов приводит к снижению сроков лечения пациентов в среднем на 2 дня (**рис. 3**).

Исследование Е.В. Зиновьевой и соавт. [18]. Применение серебросодержащих кремов и раневого покрытия у пациентов (выборка из 80 че-

ловек) с синдромом диабетической стопы. Было сформировано три группы пациентов:

- первая группа (26 пациентов): раневое покрытие Aquascl Ag и серебросодержащие кремы Дермазин и Аргосульфан;
- вторая группа (34 пациента): антибактериальные мази на водорастворимой основе (Левосин, Левомеколь);
- третья группа (20 пациентов): влажно-высыхающие повязки с раствором антисептика – хлоргексидин.

Результаты клинических исследований, цитологические и гистологические анализы подтвердили эффективность серебросодержащих кремов Дермазин и Аргосульфан, а также раневого покрытия Aquascl Ag. Эти средства оптимизируют раневую процесс, создавая благоприятные условия и стимулируя регенерацию.

По сравнению с мазью Левосин и влажно-высыхающими повязками на основе хлоргексидина Аргосульфан, Дермазин и Aquascl Ag ускоряют очищение ран, сокращают воспалительную фазу и стимулируют пролиферацию (**рис. 4**). Они также предотвращают инфицирование и способствуют росту грануляций (**рис. 5**).

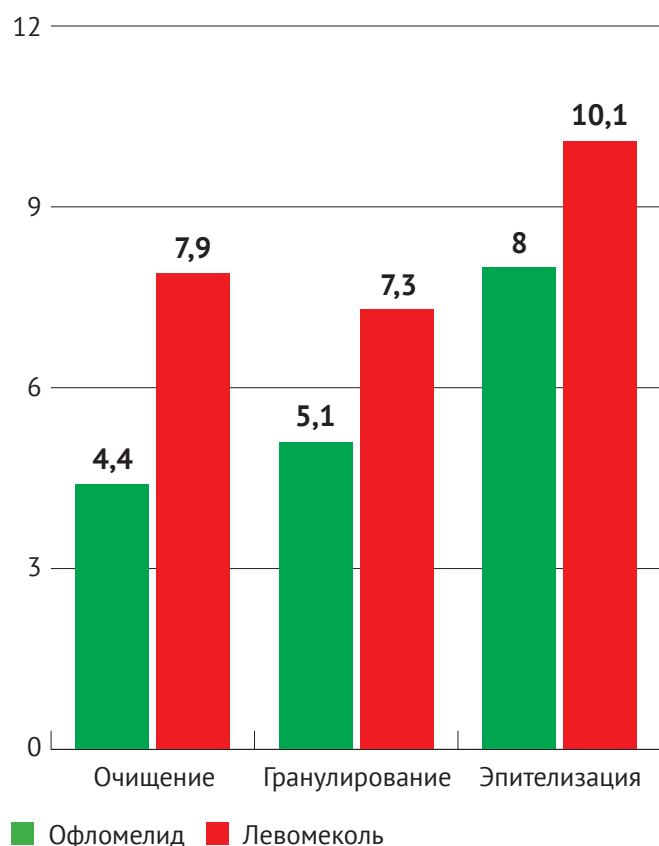


РИС. 2. Сравнение мазей Офломелид и Левомеколь по скорости очищения, гранулирования и эпителизации (дни)

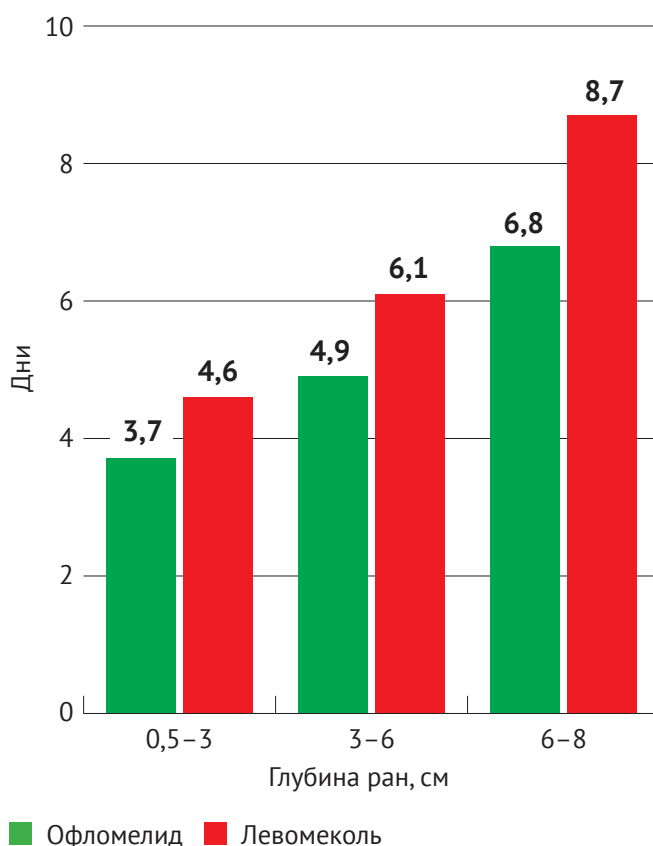


РИС. 3. Сравнение мазей по скорости заживления в зависимости от глубины раны (дни)

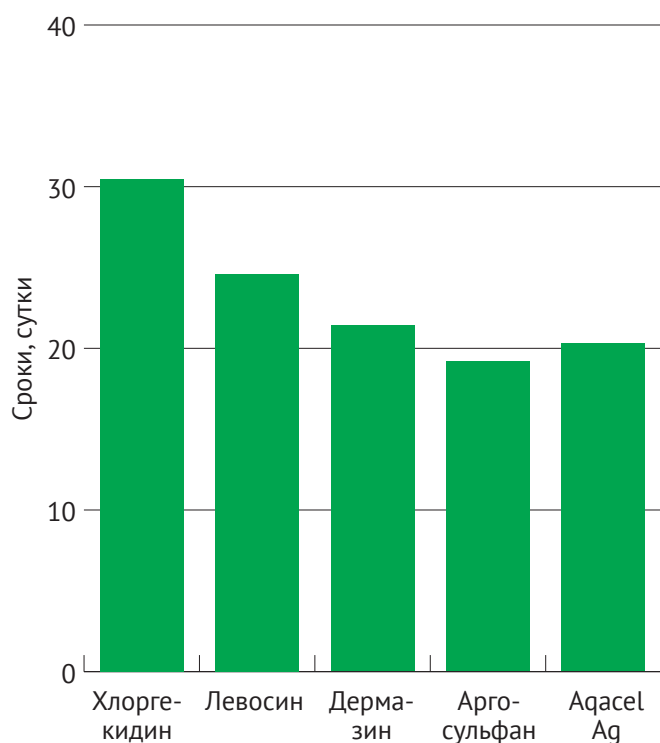


РИС. 4. Сроки очищения ран при синдроме диабетической стопы в зависимости от выбора препарата (сутки)

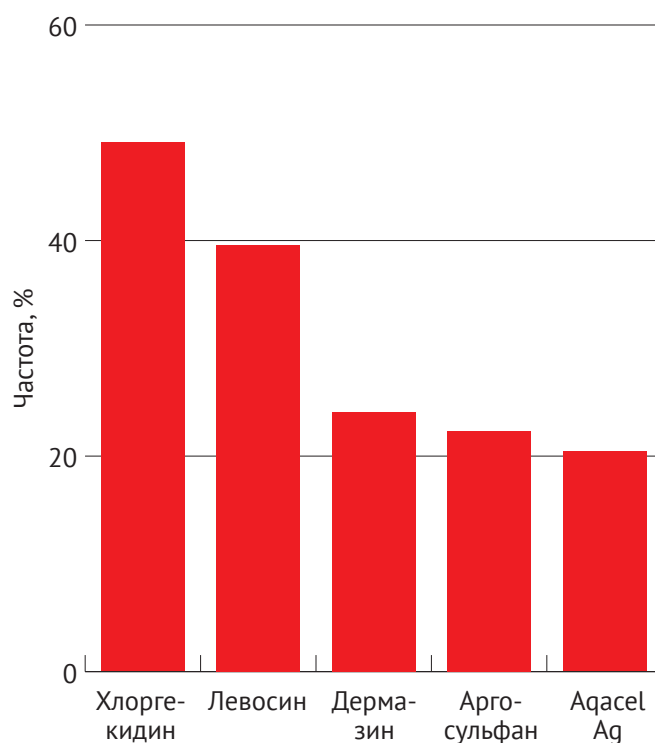


РИС. 5. Частота нагноения ран при синдроме диабетической стопы в зависимости от выбора препарата (%).

ВЫВОДЫ

По результатам сравнительного исследования мазей Офломелид и Левомеколь показано, что в среднем лечение мазью Офломелид приводит к снижению сроков лечения пациентов на 2 дня.

Несмотря на предпочтения врачей в выборе средства Левомеколь, необходимо отметить эффективность средств на основе антибиотиков, препаратов серебра и йода.

В экспериментальных исследованиях продемонстрирована высокая эффективность иммобилизированной формы хлоргексидина биглюконата и Мирамистина по сравнению с мазью Левомеколь.

Установлено эффективное очищение ран, пролиферация и грануляция при использовании влажно-высыхающих повязок на основе хлоргексидина, Аргосульфана, Дермазина и Aquacel Ag по сравнению с мазью Левосин.

Анализ данных литературы продемонстрировал необходимость персонифицированного подхода к лечению раневых покрытий с учетом этиологии, патогенеза, локализации, степени поражения и др. Кроме того, как показывает практика, выбор лекарственной формы и ее состав играют важную роль в лечении раневого процесса на различных стадиях.

В современной клинической практике для местного лечения инфицированных ран используется широкий спектр ранозаживляющих средств. На основе анализа отечественной литературы можно сделать вывод, что наиболее популярным средством для лечения гнойных ран является мазь Левомеколь, однако она уступает многим другим лекарственным средствам по антибактериальной активности и регенеративным свойствам. Более эффективными средствами являются мази на основе антибиотиков, антисептические растворы, а также ЛС, содержащие компоненты, стимулирующие процессы заживления.

Однако выбор конкретного средства должен осуществляться с учетом характера и степени инфицирования раны, а также индивидуальных особенностей пациента. При этом важно соблюдать рекомендации по применению и не допускать бесконтрольного использования лекарственных препаратов, чтобы избежать развития резистентности микроорганизмов и других нежелательных эффектов.

Дальнейшие исследования в этой области должны быть направлены на разработку новых, более эффективных и безопасных средств для местного лечения инфицированных ран, а также на оптимизацию существующих методов терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федянин С.Д., Шилин В.Е. Определение минимальной подавляющей концентрации диоксида для ведущих возбудителей хирургических инфекций // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14, №5. – С. 73–77.
2. Привольнев В.В., Каракулина Е.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, №3. – С. 214–222. – EDN ODSQXP.
3. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 4. – С. 51–59. – EDN NZGHTT.
4. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – №1(79). – С. 18–24. – EDN RFWQMR.
5. Диоксидин (Dioxydin). Инструкция по применению // Справочник Видаль. – https://www.vidal.ru/drugs/dioxydin_12705
6. Муромцева Е.В., Сергацкий К.И., Никольский В.И., Шабров А.В., Альджабр М., Захаров А.Д. Лечение ран в зависимости от фазы раневого процесса // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2022. – №3(63).
7. Привольнев В.В., Пасхалова Ю.С., Родин А.В., Митиш В.А. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России // Раны и раневые инфекции // Журнал имени проф. Б.М. Костюченко. – 2016. – Т. 3, №1. – С. 19–24. – DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-1-19-24. – EDN WMZLBX.
8. Пикуза О.И., Закиров А.М., Пикуза А.В., Закирова А.М., Максимов М.Л. Слагаемые успеха терапии различных вариантов поражений кожи в практике врача // РМЖ. – 2020. – №2. – С. 15–18.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
10. Левомеколь® (Levomecol). Инструкция по применению // Справочник Видаль. – https://www.vidal.ru/drugs/levomecol_1655
11. Левосин® (Levosin). Инструкция по применению // Справочник Видаль. – https://www.vidal.ru/drugs/levosin_2139
12. Блатун Л.А., Терехова Р.П. Мазь Офломелид: активность в отношении госпитальных штаммов микроорганизмов // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – Т. 59, №1–2. – С. 15–19.
13. Офломелид® (Oflovelid). Инструкция по применению // Справочник Видаль. – https://www.vidal.ru/drugs/oflovelid_21700
14. Банеоцин® (Baneocin®). Инструкция по применению // Справочник Видаль. – https://www.vidal.ru/drugs/baneocin_6785
15. Привольнев В.В., Забросаев В.С., Даниленков Н.В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран // Вестник Смоленской гос. мед. академии. – 2015. – Т. 14, №3. – С. 85–88.
16. Аргосульфан® (Argosulfan). Инструкция по применению // Справочник Видаль. – https://www.vidal.ru/drugs/argosulfan_1925
17. Дермазин® (Dermazin®). Инструкция по применению // Справочник Видаль. – https://www.vidal.ru/drugs/dermazin_6809
18. Зиновьев Е.В. и др. Применение серебросодержащих кремов и раневого покрытия как пути улучшения системы местного лечения ран у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2010. – №59. – С. 42–48.
19. Хлоргексидин (Chlorhexidine). Инструкция по применению // Справочник Видаль. – https://www.vidal.ru/drugs/chlorhexidine_21449
20. Привольнев В.В., Зубарева Н.А., Каракулина Е.В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, №2. – С. 131–138.
21. Мирамистин® (Miramistin®). Инструкция по применению // Справочник Видаль. – https://www.vidal.ru/drugs/miramistin_38124
22. Дунаевский А.М., Кириченко И.М. Клиническое обоснование использования препарата Мирамистин в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы. Обзор литературы // Поликлиника. – 2013. – №5–3. – С. 6–12.
23. Дунаевский А.М., Кириченко И.М. Местная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы // Лечащий врач. – 2014. – №10. – С. 65. – EDN SUDVBB.
24. Барвинская А.С., Ващук В.В., Бутырский А.Г., Байдала Р.П. Опыт применения препарата Ацербин® в лечении «проблемных» ран // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченко. – 2015. – №4. – С. 39–44.

25. Перекись водорода (Hydrogen peroxide). Инструкция по применению // Справочник Видаль. — https://www.vidal.ru/drugs/hydrogen_peroxide_33316
26. Казарян Н.С., Козлов К.К., Быков А.Ю. Роль и способ применения протеолитических ферментов в процессе лечения гнойных ран // Омский научный вестник. — 2013. — №2(124). — С. 20–21. — EDN RKNNGF.
27. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран // Сибирское медицинское обозрение. — 2013. — №1(79). — С. 18–24. — EDN RFWQMR.
28. Красильников И.В., Лыско К.А., Отрашевская Е.В., Лобастова А.К. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). — 2011. — Т. 26, №2–2. — С. 33–37. — EDN NUPZGZ.
29. Суковатых Б.С., Григорьян А.Ю., Бежин А.И. и др. Эффективность иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран // Новости хирургии. — 2015. — Т. 23, №2. — С. 138–144. — DOI: 10.18484/2305-0047.2015.2.138. — EDN TUFTDN.
30. Прилепина Е.В. Эффективность местного лечения гнойных ран с применением мази Офломелид // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. — 2017. — Т. 2, №3(18). — С. 139–142. — EDN SLNKWQ.

ANALYSIS OF WOUND HEALING AGENTS USED IN MODERN CLINICAL PRACTICE FOR LOCAL TREATMENT OF INFECTED WOUNDS (REVIEW OF RUSSIAN LITERATURE)

A.Sh. Baimashev^{1,3}, A.Yu. Mikhailov¹, M.A. Javakhyan², I.V. Markin¹, N.V. Varlamova¹, P.A. Ovchinnikov¹

¹ Federal State Autonomous Institution «ERA Military Innovation Technopolis» of the Ministry of Defense of the Russia, Anapa, Krasnodar Territory, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

The article addresses the problem of purulent wound treatment in modern surgery. Despite the wide range of available methods, none is universally optimal. Data indicate that 30–45% of surgical patients suffer from purulent wounds, with a growing trend due to an increase in high-risk surgeries and the spread of multidrug-resistant pathogens. The main causative agents of surgical infections and their resistance profiles are described. Emphasis is placed on the importance of local treatment using medicated dressings. A comparative analysis of commonly used agents — including Levomekol, iodine and silver preparations, chlorhexidine, Miramistin, and combination formulations such as Oflomelid — is presented based on recent Russian clinical and experimental studies. The need for a personalized, stage-specific approach to wound management is highlighted.

Keywords: wound, wound healing, local treatment, infected wound, antiseptics, antibiotics

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 повторений.

- 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 ОБСУЖДЕ-

НИЕ; 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 бо-

лее 50. В список литературы не включают неопубликованные работы.

10. Нумерацию источников литературы начинают с цифры 1. В тексте статьи ссылки даются в ква-

дратных 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.

