

Научно-практический журнал

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Периодичность 6 номеров в год

Том 8, Выпуск 1, 2020

Свидетельство регистрации СМИ:
ПИ №ФС77–67428 от 13.10.2016 г.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Главный редактор

Петров Владимир Иванович академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Заместители главного редактора

Озеров Александр Александрович доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Воронков Андрей Владиславович доктор медицинских наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Редакционная коллегия

Фармакогнозия, ботаника

Куркин Владимир Александрович доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Зилфикаров Ифрат Назимович профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Фармацевтическая технология и биотехнология

Саканян Елена Ивановна доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Фармацевтическая и токсикологическая химия / Информационные технологии в фармации

Вавер Илона PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Фармакология и клиническая фармакология

Ханферьян Роман Авакович доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Буске Паскаль MD, профессор, г. Страсбург, Франция

Кампизи Коррадино профессор, MD, PhD, г. Генуя, Италия

Организация и экономика фармацевтического дела / Экономика и менеджмент медицины

Наркевич Игорь Анатольевич доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Сомасундарам Субраманиан MD, Россия/Индия

Статьи, представленные в разделы **Обзоры, лекции / Фармацевтическое образование / Краткие сообщения / Дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии** могут быть рассмотрены любыми членами редакционной коллегии.

Ответственный секретарь: Корянова Ксения Николаевна, кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Переводчик: Давыденко Любовь Григорьевна, кандидат филологических наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

Технический редактор: Доценко Марина Александровна, г. Пятигорск, Россия

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Адрес издательства: 357532, г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Телефон: +7 (8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183

Формат А4, тираж 1000 экз. Цена свободная.

Журнал «Фармация и фармакология» включен в перечень рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК), Scopus, Web of Science (ESCI), РИНЦ, eLibrary, ВИНТИ, РГБ, КиберЛенинка, Соционет, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «Амирит», 410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 88.

© ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2020

© Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, 2020

© Авторы, 2020

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

Scientific and practical journal

Volume VIII, Issue 1, 2020

The mass media registration certificate:
ПИ №ФС77-67428 от 13.10.2016

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Editor-in-Chief

Vladimir I. Petrov

Academician RAS, PhD (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov

PhD (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Andrew V. Voronkov

PhD (Medicine), Professor, Pyatigorsk, Russia

Editorial Board

Pharmacognosy, Botany

Vladimir A. Kurkin

PhD (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

Ifrat N. Zilfikarov

PhD (Pharmacy), Professor of the RAS, Moscow, Russia

Pharmaceutical Technology and Biotechnology

Elena I. Sakanyan

PhD (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Pharmaceutical and Toxicological Chemistry / Information Technologies in Pharmacy

Iwona Wawer

PhD, Professor, Warsaw (Poland)

Pharmacology and Clinical Pharmacology

Roman A. Khanfer`yan

PhD (Medicine), Professor, Moscow, Russia

Pascal Bousquet

MD, PhD Professor, Strasbourg, France

Campisi Corradino

Professor, MD, PhD, Genoa, Italy

Organization and Economy of Pharmacy / Economy and Management of Medicine

Igor A. Narkevich

PhD (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia

Somasundaram Subramanian

MD, Russia/India

Manuscripts presented in sections **Reviews, Lectures / Pharmaceutical Education / Brief Reports / Discussions, Referee Reports, Anniversaries, School of Thought, History of Pharmacy and Pharmacology** can be considered by any members of the editorial board.

Executive Editor: Koryanova Ksenia N., PhD (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

Translator: Davydenko Lubov G., PhD (Philology), Associate Professor, Pyatigorsk, Russia

Technical editor: Dotsenko Marina A., Pyatigorsk, Russia

Founder: Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

Editors office address: 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

Phone number: +7(8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Union catalogue. Russian Press / Newspapers and journals. Code 94183

A4 size, 1000 issues circulation. Price free

Journal "Pharmacy & Pharmacology" is recommended International Committee Of Medical Journal Editors and included in Higher Attestation Commission, Scopus, Web of Science (ESCI), Russian citation database, eLibrary, ARISTI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RSL (Russian State Library), CyberLeninka, Socionet, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Printed in the LLC "Amirit" in accord with provided materials, 410004, Saratov, 88, Chernishevsky Str.

© Volgograd State Medical University, 2020

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2020

©Authors, 2020

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS**Оригинальные статьи / Research Articles****Обзоры, лекции / Reviews, Lectures**

*Е.В. Звездина, Ж.В. Дайронас, И.И. Бочкарева,
И.Н. Зилфикаров, Е.Ю. Бабаева, Е.В. Ферубко,
З.А. Гусейнова, Ф.К. Серебряная, С.Р. Каибова,
Т.А. Ибрагимов*

ПРЕДСТАВИТЕЛИ СЕМЕЙСТВА LAMIACEAE LINDL.
КАК ИСТОЧНИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО
СЫРЬЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ
(ОБЗОР).....4

*E.V. Zvezdina, J.V. Dayronas, I.I. Bochkareva,
I.N. Zilfikarov, E.Yu. Babaeva, E.V. Ferubko,
Z.A. Guseynova, F.K. Serebryanaya, S.R. Kaibova,
T.A. Ibragimov*

MEMBERS OF THE FAMILY LAMIACEAE LINDL.
AS SOURCES OF MEDICINAL PLANT
RAW MATERIALS
TO OBTAIN NEUROTROPIC DRUGS4

Фармацевтическая и токсикологическая химия / Pharmaceutical and Toxicological Chemistry

*С.В. Горяинов, А.В. Хромов, Г. Бакуреца,
Эспарса Сесар, В.А. Ивлев, А.Н. Воробьев,
Р.А. Абрамович, О.Г. Потанина, О.О. Новиков*

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
СОСТАВА МАСЕЛ СЕМЯН NIGELLA SATIVA L.29
*П.Ю. Мыльников, И.В. Черных, А.В. Шулькин,
Н.М. Попова, Е.Н. Якушева*

*S.V. Goryainov, A.V. Khromov, G. Bakureza,
Esparsa Cesar, V.A. Ivlev, A.N. Vorobyev,
R.A. Abramovich, O.G. Potanina, O.O. Novikov*
RESULTS OF A COMPARATIVE STUDY OF NIGELLA
SATIVA L. SEEDS OILS COMPOSITION29
*P.Yu. Mylnikov, I.V. Chernykh, A.V. Shchulkin,
N.M. Popova, E.N. Yakusheva*

ВЭЖХ-МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА
ФЕКСОФЕНАДИНА В ПЕЧЕНИ КРОЛИКОВ40

HPLC METHODS OF FEXOFENADINE QUANTITATIVE
ANALYSIS IN RABBITS' LIVER.....40

Фармакология и клиническая фармакология / Pharmacology and Clinical Pharmacology

*О.Н. Карымов, А.А. Воробьев,
С.А. Калашникова, Л.В. Полякова, М.Н. Выход*

ПРИМЕНЕНИЕ БЕТАМЕТАЗОНА
В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНЫХ
ПОСТТАТУАЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ48

*O.N. Karymov, A.A. Vorobyov,
S.A. Kalashnikova, L.V. Polyakova, M.N. Vyskub*
BETAMETHASONE ADMINISTRATION
AS A TREATMENT OF CHOICE
IN LOCAL POST-TATTOO COMPLICATIONS48

*А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников,
Е.А. Егорова, Е.И. Коняева*

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КАРТ-ИЗВЕЩЕНИЙ
О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ АНТИБИОТИКОВ
ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА С ПРИМЕНЕНИЕМ
МЕТОДА СИСТЕМЫ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ
С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ.....57

*A.V. Matveev, A.E. Krashenninnikov,
E.A. Egorova, E.I. Koniaeva*
RETROSPECTIVE ANALYSIS OF ADVERSE DRUG
REACTION REPORTING FORMS ASSOCIATED
WITH PENICILLIN FAMILY ANTIBIOTICS
(PCNE-DRP 9.0) BASED
ON DRUG-RELATED APPROACH.....57

Организация и экономика фармацевтического дела / Organization and Economy of Pharmacy

*И.Н. Тюренок, Ю.С. Князева,
Л.М. Ганичева, Н.Ш. Кайшева*

ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
НАСЕЛЕНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМИ
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ
НА ПРИМЕРЕ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ.....65

*I.N. Tyurenkov, Yu.S. Knyazeva,
L.M. Ganicheva, N.Sh. Kaysheva*
PROBLEMS OF PHARMACEUTICAL PROVISION
OF POPULATION WITH HYPOLIPIDEMIC DRUGS:
THE CASE OF THE VOLGOGRAD REGION
(THE RUSSIAN FEDERATION)65

УДК 615.322:582.929.4:615.21



ПРЕДСТАВИТЕЛИ СЕМЕЙСТВА *LAMIACEAE* LINDL. КАК ИСТОЧНИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР)

Е.В. Звездина¹, Ж.В. Дайронас², И.И. Бочкарева³, И.Н. Зилфикаров^{1,3}, Е.Ю. Бабаева¹,
Е.В. Ферубко⁴, З.А. Гусейнова⁴, Ф.К. Серебряная², С.Р. Каибова⁵, Т.А. Ибрагимов^{5,6}

¹ ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» ВИЛАР)

117216, Российская Федерация, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

² Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

357532, Российская Федерация, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

³ ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет»

385000, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Первомайская, д. 191

⁴ ФГБУН «Горный ботанический сад» Дагестанского ФИЦ РАН

367000, Российская Федерация, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. М. Гаджиева, д. 45

⁵ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России

367000, Российская Федерация, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1

⁶ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет» Минобрнауки России

367000, Российская Федерация, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Батырая, д. 4

E-mail: catterina@inbox.ru

Получено 14.11.2019

Рецензия (1) 23.12.2019

Рецензия (2) 25.12.2019

Принята к печати 30.12.2019

Цель работы – обзор и анализ опубликованных в современной научной литературе данных, полученных в ходе фармакологических, фармакогностических и фармако-технологических исследований образцов лекарственного растительного сырья (ЛРС), заготавливаемого от различных представителей сем. *Lamiaceae* Lindl. (яснотковые), из которых получены биологически активные вещества (БАВ), фармацевтические субстанции, суммарные извлечения и лекарственные препараты, обладающие нейротропной активностью.

Материалы и методы. Для обзора использовали сведения научной литературы из открытых и доступных источников последних двадцати лет, размещенных в научно-технических библиотеках учреждений, а также в электронных базах данных: *Elibrary*, *PubMed*, *Scopus*, Киберленинка, *Google-академия*, *J-stage*. Поисковые запросы – названия видов растений сем. *Lamiaceae* (русские и латинские), заготавливаемых от них образцов ЛРС, а также наименования фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов и БАВ.

Результаты. При работе с источниками научной информации основное внимание уделено фармакологическим тестам, проведенным в ходе специализированных исследований на лабораторных животных, подтверждающим наличие нейротропной активности у исследуемых объектов – эфирных масел и извлечений из ЛРС (водных, водно-спиртовых, метанольных). Установлено, что потенциал лечебного и лечебно-профилактического применения фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, получаемых из ЛРС представителей 30 родов семейства *Lamiaceae*, остается нереализованным, несмотря на пристальное внимание исследователей.

Заключение. Данный обзор охватил 71 вид из 30 родов. При значительном уровне изученности, который можно отметить при анализе данной публикации, остается не затронутым огромный пласт ресурсных видов данного семейства. В дальнейшем они могут представлять фармакогностический интерес и иметь практическое использование, в частности, для создания на их основе новых лекарственных препаратов нейротропного действия.

Ключевые слова: обзор литературы, яснотковые, *Lamiaceae*, фитотерапия, лекарственное растительное сырье (ЛРС), экстракт, фитопрепарат, лекарственный препарат, фармакогнозия, фармакология, стресс, нейротропная активность, анксиолитический эффект, седативное действие, антидепрессивное действие, ГАМК-α-рецепторы, бензодиазепиновые рецепторы

Для цитирования: Е.В. Звездина, Ж.В. Дайронас, И.И. Бочкарева, И.Н. Зилфикаров, Е.Ю. Бабаева, Е.В. Ферубко, З.А. Гусейнова, Ф.К. Серебряная, С.Р. Каибова, Т.А. Ибрагимов. Представители семейства *Lamiaceae* Lindl. как источники лекарственного растительного сырья для получения нейротропных средств (обзор). *Фармация и фармакология*. 2020;8(1):4-28. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-4-28

© Е.В. Звездина, Ж.В. Дайронас, И.И. Бочкарева, И.Н. Зилфикаров, Е.Ю. Бабаева, Е.В. Ферубко, З.А. Гусейнова, Ф.К. Серебряная, С.Р. Каибова, Т.А. Ибрагимов, 2020

For citation: E.V. Zvezdina, J.V. Dayronas, I.I. Bochkareva, I.N. Zilfikarov, E.Yu. Babaeva, E.V. Ferubko, Z.A. Guseynova, F.K. Serebryanaya, S.R. Kaibova, T.A. Ibragimov. Members of the family *Lamiaceae* Lindl. as sources of medicinal plant raw materials to obtain neurotropic drugs. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(1):4-28. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-4-28

MEMBERS OF THE FAMILY *LAMIACEAE* LINDL. AS SOURCES OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS TO OBTAIN NEUROTROPIC DRUGS

E.V. Zvezdina¹, J.V. Dayronas², I.I. Bochkareva³, I.N. Zilfikarov^{1,3}, E.Yu. Babaeva¹,
E.V. Ferubko¹, Z.A. Guseynova⁴, F.K. Serebryanaya², S.R. Kaibova⁵, T.A. Ibragimov^{5,6}

¹All-Russia Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR)

7 (Bldg 1), Green St., Moscow, Russian Federation, 117216

²Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University

11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

³Maykop State Technological University

191, May Day St., Maykop, Republic of Adygea, Russian Federation, 385000

⁴Mountain Botanical Garden, Dagestan FIC RAS

45, M. Gadzhiev St., Makhachkala, Republic of Dagestan, Russian Federation, 367000

⁵Dagestan State Medical University

1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russian Federation, 367000

⁶Dagestan State Medical University

4, Batyraya St., Makhachkala, Republic of Dagestan, Russian Federation, 367000

E-mail: catterina@inbox.ru

Received 14 November 2019 Review (1) 23 December 2019

Review (2) 25 December 2019

Accepted 30 December 2019

The aim of this work is to review and analyze the data published in the modern scientific literature obtained in pharmacological, pharmacognostic and pharmacotechnological studies of various types of raw materials obtained from members of the family *Lamiaceae* L., which were sources of biologically active substances, pharmaceutical substances, total extracts and the drugs – with a neurotropic activity.

Materials and methods. For the review, we used the information of scientific literature from open and accessible sources of the last twenty years, located in the scientific and technical libraries of institutions, as well as in electronic databases: Elibrary, PubMed, Scopus, Cyberleninka, GoogleAcademy, J-Stage. The search inquiries were: the species of the family *Lamiaceae* (Russian and Latin), the samples of medicinal plant materials based on them as well as the names of the drugs and biologically active substances obtained from these raw materials.

Results. When working with the sources of scientific information, the main attention was paid to pharmacologic tests performed during the studies on laboratory animals and proving the presence of neurotropic activity in the studied objects – essential oils and extracts from plant raw materials: aqueous, aqueous alcoholic, and methanol ones. It has been established that the potential of the therapeutic and preventive application of pharmaceutical substances and drugs based on the medicinal plant materials obtained from 30 genera members of the *Lamiaceae* family, remains unrealized despite the close attention of various researchers.

Conclusion. This review comprised 71 species from 30 genera. Despite the significant level of the previous study presented in the analysis of this publication, an enormous potential of this family's species remains unexplored. In the future, they can be of both – pharmacognostic and practical interest, in particular, in creation of new medicinal preparations of the neurotropic action based on them.

Keywords: Literature review, *Lamiaceae* L., herbal medicine, medicinal plant materials, extract, herbal formulation фитопрепарат, medicinal preparation, pharmacognosy, pharmacology, stress, neurotropic activity, anxiolytic effect, sedative action, antidepressant action, GABA- α -receptors, benzodiazepine receptors

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире в условиях чрезмерного, интенсивного и неадекватно длительного стрессового воздействия различных внешних факторов, организм человека нуждается в лечебных или лечебно-профилактических средствах, оказывающих защитное нейротропное, или нейропротективное, действие. В развитии многих патологий стресс, особенно хронический, обоснованно считается одним из главных факторов [1–3]. Психоэмоциональные нагрузки и постоянное переутомление приводят к появлению различных симптомов, вынуждающих обращаться за медицинской помощью. В период стресса наблюдаются адаптационные изменения на физиологическом, психическом и поведенческом уровнях. В частности, канадский ученый Ганс Селье

описал триаду изменений, характерную для любого выраженного стресса: гипертрофия коры надпочечников, инволюция тимуса, образование язв в желудочно-кишечном тракте [4]. Стресс характеризуется чрезвычайной сложностью, связанной с индивидуальными особенностями человека, и подлежит коррекции только при сочетании этиотропного лечения с продолжительной фармакотерапией лекарственными растительными препаратами. Для всех видов стресса, который рассматривается как совокупность экзогенных и эндогенных негативных факторов, создающих напряжение в организме человека, свойственны неспецифические реакции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы и нарушения вегетативных функций сердечно-сосудистой и кроветворной систем. Повышение уровня эмоцио-

нальной напряженности в современном мире в сочетании с сопутствующими негативными факторами вывело сердечно-сосудистые заболевания, в частности, инсульты, инфаркт миокарда, склероз коронарных сосудов, атеросклеротический кардиосклероз и др. на первое место среди причин смертности. По данным Всемирной Организации Здравоохранения каждый год от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирает 17,5 миллиона человек [5]. Помочь преодолеть разрушительные последствия хронического стресса способны лекарственные средства, корректирующие результаты восприятия человеком экзогенных факторов, а также оказывающие регулирующее влияние на эндогенные механизмы стресса. Преимуществом лекарственных растительных препаратов, созданных с учетом современных достижений науки, является наличие в их составе широкого спектра биологически активных веществ (БАВ), обладающих многовекторным лечебным и лечебно-профилактическим воздействием в сочетании в большинстве случаев с безопасностью и возможностью длительного применения.

Широко известны экстракционные (суммарные) лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище, отдельные фракции БАВ и стандартизованные лекарственные препараты, полученные из лекарственного растительного сырья (ЛРС) представителей семейств *Valerianaceae* (корневищ с корнями валерианы лекарственной), *Paeoniaceae* (травы и корневищ и корней пиона уклоняющегося), *Hypericaceae* (травы зверобоя продырявленного), *Passifloraceae* (травы пассифлоры инкарнатной), *Polemoniaceae* (корневищ с корнями синюхи голубой), *Lamiaceae* (травы пустырника сердечного), которые обладают выраженной нейротропной, преимущественно седативной, активностью [6]. Вместе с тем, анализ результатов многочисленных научных исследований ЛРС, проводимых с целью расширения ассортимента лекарственных препаратов с седативной и анксиолитической активностью, показывает, что наибольшее внимание уделяется представителям сем. *Lamiaceae*. Возможности создания новых лекарственных препаратов и биологически активных добавок, лечебно-профилактических средств, содержащих БАВ из ЛРС видов растений сем. *Lamiaceae*, остаются нереализованными и нуждаются в дальнейших комплексных исследованиях.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – обзор и анализ опубликованных в современной научной литературе данных, полученных в ходе фармакологических, фармакогностических и фармако-технологических исследований образцов лекарственного растительного сырья (ЛРС), заготавливаемого от различных представителей сем. *Lamiaceae* Lindl. (яснотковые), из которых получены биологически активные вещества (БАВ), фармацевтические субстанции, суммарные извлечения и лекарственные препараты, обладающие нейротропной активностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для обзора использовали сведения научной литературы из открытых и доступных источников

последних двадцати лет, размещенных в научно-технических библиотеках учреждений, а также в электронных базах данных: *Elibrary*, *PubMed*, *Scopus*, Киберленинка, *Google-академия*, *Istage*. Поисковые запросы – названия видов растений сем. *Lamiaceae* (русские и латинские), заготавливаемых от них образцов ЛРС, а также наименования фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов и БАВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ публикаций, посвященных сырьевым объектам – представителям сем. *Lamiaceae*, извлечениям или отдельным классам БАВ из них, позволяет заключить, что они охватывают около 30 родов.

Данные фармакологических испытаний на наличие нейротропного действия БАВ из ЛРС видов сем. *Lamiaceae*, получены исследователями в основном в ходе изучения эфирных масел, их компонентов, водных и водно-спиртовых извлечений с использованием тестов: «открытое поле», «темно-светлая камера», «приподнятый крестообразный лабиринт», «лестница», «подвешивание за хвост», «принудительное плавание», «платформа с отверстиями», «вращающийся стержень» [7–10].

Кроме проведения стандартных тестов, изучались локомоторная активность животных и продолжительность действия барбитуратов, наблюдаемые на фоне приема изучаемых фармацевтических субстанций, экстрактов, лекарственных препаратов и др. В ходе этих исследований экспериментально обнаружены выраженные в разной степени нейротропные эффекты – анксиолитический, седативный, антидепрессантный, снотворный или эффект пролонгирования сна. Установлено, что лекарственные препараты, получаемые из ЛРС представителей сем. *Lamiaceae* и обладающие нейротропным действием, усиливают сродство гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) к ГАМК-рецепторам в подкорковых образованиях, прежде всего в ретикулярной формации, ослабляя при этом ее возбуждающее влияние на кору головного мозга [11].

В ходе испытаний на наличие нейротропной активности объектами исследований являются суммарные неочищенные извлечения, отдельные классы БАВ и соединения, выделенные в чистом виде и полученные синтетическим и полусинтетическим способом. Наиболее часто в этом контексте исследуются флавоноиды, тритерпеновые кислоты (урсоловая и олеаноловая), фенилпропаноиды (розмариновая и кофейные кислоты), терпеноиды и ароматические соединения как компоненты эфирного масла (линалоол, линалоил ацетат, тимол, карвакрол и др.), алкалоиды, алкалоидоподобные соединения и иридоиды.

Флавоноиды, в большинстве случаев флавоны, способны взаимодействовать с различными зонами ГАМК-α-рецепторов и, благодаря этому, влиять на их функционирование.

Выраженные в той или иной степени нейротропные свойства обнаружены у следующих флавонов – гиспидулин (5,7,4'-тригидрокси-6-метоксифлавоны), апигенин (5,7,4'-тригидроксифлавоны), хризозери-

ол (5,7,4)-тригидрокси-3-метоксифлавоны), лютеолин (5,7,3,4)-тетрагидроксифлавоны), скутеллареин (5,6,7,4)-тетрагидроксифлавоны), байкалин (7-О-глюкуронид 5,6,7-тригидроксифлавоны), байкалеин (5,6,7-тригидроксифлавоны) и др.

Флавоны взаимодействуют с ГАМК- α -рецепторами, как и бензодиазепины – это одни из наиболее часто используемых лекарственных препаратов. Известно, что при взаимодействии с аллостерическими сайтами ГАМК- α , также называемыми бензодиазепиновыми сайтами, увеличивается поступление хлорид-ионов в цитоплазму, повышается тормозной постсинаптический потенциал и снижается возбудимость нейронов. По этому механизму бензодиазепины и флавоны действуют как анксиолитики, оказывая седативный, снотворный и анксиолитический эффекты [12].

Кофейная (3,4-диоксибензойная) кислота в экспериментах на крысах самцах *Wistar* в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг при внутрибрюшинном введении оказывает анксиолитическое действие без изменений локомоторной активности в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт», а также протективное при повреждениях тканей головного мозга пероксидом водорода (1 и 8,0 мг/кг) [13].

Розмариновая кислота (димер кофейной кислоты) в дозах 2-4 мг/кг обладает анксиолитическим действием, которое при повышении дозы до 8 мг/кг сменяется стимулирующим эффектом. Влияние на долговременную и кратковременную память не обнаружено [14].

Нейрохимическое исследование показало, что кофейная и розмариновая кислоты не влияют на поглощение моноаминов или активность моноаминоксидазы; но ни одно исследование не выявило, что эти соединения изменяют передачу моноаминов прямым действием на их рецепторы [15].

Нейротропная активность установлена и для отдельных компонентов эфирных масел. Цитраль при внутрибрюшинном введении оказывает седативное (100 и 200 мг/кг) и миорелаксантное действие (200 мг/кг), в дозах 100 и 200 мг/кг увеличивает продолжительность барбитуратного сна [16]. Цинеол в эксперименте на мышах оказывает противотревожное (400 мг/кг) и антидепрессивное действие (200 и 400 мг/кг), не влияя на двигательную активность, снижает латентность сна, вызванного введением пентобарбитала [17].

Обзор родов и видов – источников ЛРС для получения лекарственных средств, обладающих нейротропными свойствами

Род *Agastache* J. Clayton ex Gronov. (многоколосник, лофант)

Род *Agastache* J. Clayton ex Gronov. насчитывает 22 вида многолетних лекарственных ароматических растений [18], обитающих преимущественно на территории Северной Америки [19]. Некоторые из этих видов используются как пряно-ароматические, декоративные и медоносные растения, другие – в качестве сырьевых источников для получения эфирного масла и лекарственных препаратов [20].

В надземной части *Agastache mexicana* Kunth. (Link. et Epling) (многоколосника мексиканского) обнаружены яблочная кислота, флавоноиды лютеолина 7-О- β -D-глюкозид, лютеолина 7-О- β -D-(6"-О-малонил)-глюкозид, диосметина 7-О- β -D-глюкозид, диосметина 7-О- β -D-(6"-О-малонил)-глюкозид, акацетина 7-О- β -D-глюкозид, акацетина 7-О- β -D-(6"-О-малонил)-глюкозид, акацетин, диосметин, гарденин, 5,6,7,8,3-пентагидрокси-4-метоксифлавоны, 8-гидроксисальвигоенин [21].

Водное извлечение из листьев *A. mexicana* проявляет антидепрессантную активность, так как усиливает действие дезипрамина [22]. Результаты трех различных тестов («приподнятый крестообразный лабиринт», «принудительное плавание» и «открытое поле») показали анксиогеноподобную активность. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» извлечение сокращало время нахождения животных в открытых рукавах. Результаты теста на принудительное плавание не показали антидепрессантного эффекта извлечения (в дозе 12,0 мг/кг) в сравнении с результатами, полученными при использовании пентилентетразола (в дозе 15 мг/кг) и дезипрамина (в дозе 32 мг/кг) в качестве контрольных веществ. Извлечение усиливало антидепрессантный эффект дезипрамина при совместном ведении аналогично эффекту комбинации пентилентетразола и дезипрамина. Тест «открытое поле» не выявил седативного эффекта водного извлечения из листьев *A. mexicana* в используемых дозах [23].

Род *Ajuga* Benth. (живучка, аюга)

Род *Ajuga* Benth. насчитывает 71 вид однолетних и многолетних травянистых растений, распространенных преимущественно в зонах с умеренным климатом [18].

Большой интерес для исследователей представляют *Ajuga reptans* L. (живучка ползучая) и *A. Remota* Benth. – син. *A. integrifolia* Buch.-Ham. (ж. расставленная). В водно-спиртовом извлечении из надземной части *A. remota* обнаружены иридоиды (гарпагид, 8-О-ацетилгарпагид, 2,3-диацетилгарпагид, 6,8-диацетилгарпагид-О-2,3-диацетилгликозид, 6-рамнозилгарпагид, 6-галоид-7,8-дегидрокарпагид) и стероиды (циастерон, эргостерон-5,8-эндопероксид) [24].

Наличие анксиолитического эффекта установлено для стероидов цистерона и эргостерон-5,8-эндопероксида из корней *A. remota* [24].

Пероральное введение цистерона и эргостерон-5,8-эндопероксида (в дозах по 5 мг/кг), выделенных из метанольных извлечений из подземных органов *A. remota*, приводило к увеличению продолжительности исследования животными открытого рукава в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» и числа погружений головы в отверстия в тесте «платформа с отверстиями» ($P \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Эти же соединения (в дозах 25 и 50 мг/кг, соответственно) показали дозозависимое увеличение ($P \leq 0,01$) числа и длительности погружения головы в отверстия, что сопоставимо с анксиолитическим эффектом диазепама и указывает

на потенциальную возможность использования для купирования состояния тревожности [24].

Род *Anisomeles* L. (анизомелес)

Anisomeles L. – род травянистых растений, внешне схожих с представителями рода *Nepeta* L., произрастающих преимущественно в странах Юго-Восточной Азии, в частности, Китае, Индии, а также Новой Гвинее, Австралии и др.

Наибольший интерес для исследований представляет *Anisomeles indica* (L.) Kuntze – анизомелес индийский (синоним котовник индийский, индийская кошачья мята). Его химический состав представлен соединениями: педальитин, апигенин, метилгаллат, 3,4-дигидроксibenзойная кислота, кальцеолариозид, бетониозид А, кампнеозид II, актеозид, изоактеозид и тернифлорин [25].

Метанольное извлечение, полученное из надземной части *A. indica*, было исследовано на мышах альбиносах линии *Swiss* на наличие седативных свойств в тестах «открытое поле» и «доска с отверстиями», и анксиолитических свойств – в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». В тестах «открытое поле» и «доска с отверстиями» было отмечено дозозависимое снижение локомоторной активности. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» животные под воздействием исследуемого извлечения продемонстрировали увеличение продолжительности времени пребывания в открытых рукавах установки. Исследуемое извлечение в меньшей степени, чем диазепам, потенцировало типопенталовый сон [25].

Род *Ballota* L. (белокудренник)

Представители рода *Ballota* L. (около 30 видов) – многолетние травянистые растения, встречающиеся главным образом в Средиземноморском регионе [26]. Наиболее изученным из них является *Ballota nigra* L. (белокудренник черный), распространённый в европейской части России. В составе водно-спиртовых извлечений из травы *B. nigra* обнаружены флавоноиды (рутин, дигидрокверцетин), фенилпропаноиды (вербаскозид, форситозид В, аренариозид, баллотетрозид, изоферуловая, феруловая, цикориевая, коричная, кофейная, хлорогеновая кислоты), кумарины, дубильные вещества (эпикатехин, эпигаллокатехингаллат, катехин, галловая кислота) [27–30]. Травя *B. nigra* официальна и входит в фармакопеи Британии, Франции, а также в Европейскую фармакопею [31].

Антидепрессивную активность водно-спиртового извлечения из надземной части *B. nigra* связывают с фенилпропаноидами [29]. Смесь фенилпропаноидных гликозидов (вербаскозид, орабанчозид) значительно продлевала сон, вызванный пентобарбиталом, уменьшала локомоторную активность у мышей и вызывала замедление электроэнцефалографического следа [32]. Антидепрессивная активность извлечений из надземной части *B. nigra* была доказана поведенческими тестами («принудительное плавание» и «приподнятый крестообразный лабиринт») у крыс альбиносов [33]. Для исследования способности фенилпропаноидов,

полученных из водно-спиртового извлечения из надземной части *B. nigra*, связываться с бензодиазепиновыми, дофаминергическими и морфиновыми рецепторами, применяли тесты на аффинность с крысиными стриатами, мозгом целиком и биопрепаратами, богатыми рецепторами. Результаты показали, что четыре фенилпропаноида из пяти обнаруженных (вербаскозид, форситозид В, аренариозид, баллотетрозид и кофейной кислоты) способны связываться с изученными рецепторами, оказывая нейроседативное действие в дозах от 0,4 до 4,7 мг/мл [29].

Фенилпропаноидные производные, выделенные из надземной части *B. nigra* subsp. *anatolica*, представляют интерес как имеющие также антиоксидантную активность [34, 35].

Нейроседативные свойства водного и водно-спиртовых извлечений из надземной части *B. saxatilis* Sieberex C. Presl. широко используются в европейской медицине [36].

Водное извлечение из надземной части *B. larendana* Boiss. et Heldr., введенное внутривенно крысам самцам альбиносам, показало анксиолитическую активность, а его антидепрессантная активность сравнима с амитриптилином и экстрактом пассифлоры инкарнатной [33].

Род *Clerodendrum* L. (клеродендрум)

Род растений подсем. *Ajugoide* сем. *Lamiaceae*, включающий в себя около 300 видов – листопадных кустарников, небольших деревьев, иногда лиан, которые произрастают в тропиках и субтропиках, преимущественно в странах Африки, Центральной Америки, Юго-Восточной Азии. Некоторые виды выращиваются как декоративные культуры [37].

Этанольное извлечение из листьев *Clerodendrum serratum* (L.) Moon (клеродендрума пальчатого) оказывает антидепрессантное действие, не снижая двигательную активность, при остром стрессе и индуцированном депрессивном поведении мышей. Антидепрессантную и анксиолитическую активность экстракта исследовали в тестах «принудительное плавание» и «подвешивание за хвост». Также оценивали параметры оксидантного влияния острого стресса и биохимические изменения в мозговой ткани. Предварительное применение извлечения в течение 7 дней позволяет снижать разрушающее оксидантное влияние острого стресса и быстро восстанавливать уровень норадреналина и 5-гидрокситриптамина в мозговой ткани. В бутанольной и этилацетатной фракциях извлечения из листьев *C. serratum* методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) обнаружены флавоноиды, производные апигенина и лютеолина [37].

Род *Clinopodium* L. (пахучка)

Род высокорослых травянистых растений высотой до 100 см *Clinopodium* L. насчитывает около 150 видов. В научной литературе упоминается *Clinopodium mexicanum* (Benth.) Govaerts (пахучка мексиканская), извлечения из ЛРС которого используется в качестве обезболивающих и успокаивающих средств в традиционной медицине Мексики [38].

В водном и метанольном извлечениях из листьев *C. mexicanum* обнаружен флавоновый гликозид 2S-неопинцирин [(2S)-5-гидрокси-4'-метоксифлавонон-7-O-β-глюкопиранозил-(1→6)-β-рамнозид]], который оказывал в опытах («доска с отверстиями», «открытое поле» и пролонгирование сна, вызванное пентобарбиталом натрия) на мышах *Swiss Webster* анксиолитическое действие, связанное с влиянием на ГАМК-рецепторы [38].

Род *Dracocephalum* L. (змееголовник)

Род травянистых растений *Dracocephalum* L. насчитывает около 60 видов, встречающихся в умеренной климатической зоне северного полушария [39]. В наибольшей степени исследуется *Dracocephalum moldavica* L. (змееголовник молдавский), который представляет интерес как перспективное лекарственное растение. Вид повсеместно произрастает в причерноморском регионе, европейской части России, в Сибири, Средней Азии, на Дальнем Востоке, в Китае, Монголии и др. Введен в культуру как пряно-ароматическое, декоративное и лекарственное растение. Травя *D. moldavica* накапливает до 0,15% эфирного масла, в котором содержится до 70% цитраля, а также гераниол, тимол, нерол [40].

Водное извлечение из надземной части *D. moldavica* дозозависимо уменьшало количество переходов в тесте «избегание». Эффект может считаться анксиолитическим; однако те же самые дозы также вызвали значительное сокращение общей активности мышей в тесте «открытое поле» по сравнению с контрольной группой. Это влияние на поведение является следствием уменьшения активности животных из-за седативного действия лекарственных препаратов. Полученные результаты аналогичны тем, которые наблюдаются при высокой дозе диазепама; в них диазепам также вызывал снижение количества переходов между светлым и темным отсеками в тесте «избегание» и общей активности в тесте «открытое поле».

Водное извлечение из травы *D. moldavica* обладает седативной и миорелаксирующей активностью, снижает у подопытных животных локомоторную активность и приводит к общему ингибированию активности нейронов в центральной нервной системе (ЦНС). Седативному эффекту, вероятнее всего, способствуют присутствующие в извлечении гликозиды флавонов [41].

Род *Eremostachys* Bunge (*Phlomoideis* Bunge) (эремостаксис, пустынноколосник, огневик)

Род травянистых растений *Eremostachys* Bunge включает около 140 видов, произрастающих преимущественно в Средней Азии. Наиболее изученным видом является *Eremostachys laciniata* (L.) Bunge – син. *Phlomoideis laciniata* (L.) Kamelin et Makhm. (пустынноколосник рассеченный). Выраженные седативные свойства обнаружены у его водно-спиртового извлечения из надземной части, в котором идентифицированы флавоноиды (лютеолин, апигенин, 5,8-дигидрокси-6,7-диметоксифлавонон, 5,7-дигидрокси-6,8-диметоксифлавонон, лютеолин 7-O-β-глюкозид) [42].

У водного извлечения надземной части *E. laciniata in vivo* с использованием теста «принудительное плавание» в низких дозах обнаружено антидепрессантное действие, а в более высоких дозах – депрессивное. Авторы исследования считают, что антидепрессантное свойство связано с наличием в извлечении флавоноидов производных апигенина; а депрессивное, выраженное в увеличении продолжительности неподвижности и наблюдаемое в более высоких дозах извлечения, обусловлено седативным эффектом лютеолина. Травя *E. laciniata* может быть потенциальным лекарственным растительным сырьем для получения лекарственных препаратов с антидепрессантными свойствами [42].

Род *Hyptis* Jacq. (хиптис)

Представители многочисленного рода *Hyptis* Jacq. (до 300 видов) представлены однолетними и многолетними травами, кустарниками и небольшие деревьями, распространенными преимущественно в тропических и умеренных областях Северной и Южной Америки [43].

Водное извлечение из листьев *Hyptis spicigera* Lam. (хиптиса колосконосного) обладает седативным действием, увеличивает продолжительность сна, вызванного диазепамом. Седативная активность извлечения может быть связана с присутствием компонентов, потенцирующих бензодиазепин и/или активирующих ГАМК-рецепторы [43].

Род *Hyssopus* L. (иссоп)

Род *Hyssopus* L. насчитывает не менее 7 видов многолетних растений, среди которых встречаются травы и полукустарники, произрастающие в Средиземноморье, Малой и Средней Азии, на Кавказе, на юге Сибири [40]. Некоторые представители введены в культуру как источники пряно-ароматического сырья и эфирного масла. Наиболее изученным является *Hyssopus officinalis* L. (иссоп лекарственный) – полукустарник высотой до 80 см, произрастающий преимущественно в Африке, Западной Азии [44]. Культивируется как эфиромасличное и пряно-ароматическое растение. Травя содержит эфирное масло (до 2%), флавоноиды (гесперидин, иссопин и др.), тритерпеновые кислоты, горькие вещества и др.

H. officinalis является официальным в ряде стран Европы. Извлечения из травы и эфирное масло издавна используют при заболеваниях верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а также как антисептик. В настоящее время травя *H. officinalis* является объектом многочисленных фармакологических исследований. Установлено, в частности, что извлечение из травы, полученное экстракцией спиртом 70%, при интрагастральном введении белым крысам приводит к достоверному увеличению продолжительности сна – на 55% относительно контроля (нембутал) и 52% относительно объекта сравнения (спирт+нембутал) [40].

Род *Lagochilus* Bunge (зайцегуб)

Представитель рода – *Lagochilus inebrians* Bunge (лагохилус (зайцегуб) опьяняющий) – известное ле-

карстенное растение народной и официальной медицины. *L. inebrians* – полукустарник, произрастающий в Средней Азии, ареал его очень ограничен. Цветки и листья *L. inebrians* содержат характерный для вида четырехатомный спирт лагохиллин, дубильные вещества (до 14%), витамины, органические кислоты, эфирное масло (около 0,03%). Водные извлечения из травы *L. inebrians* обладают адаптогенной, гипотензивной и седативной активностью, противосудорожным свойством, снижают болевую чувствительность, оказывают спазмолитическое действие. Настой и настойка усиливают свертываемость крови [45].

При использовании лекарственных препаратов из травы *L. inebrians* получены положительные результаты при лечении неврозов. Определено, что они нормализуют баланс между торможением и возбуждением в нервной системе, тормозят вестибулярный анализатор, что успешно используется при лечении болезни Меньера. Благодаря седативному действию, извлечения из *L. inebrians* понижают артериальное давление [45]. Ранее препараты зайцеграда успешно применялись в медицинской практике, однако в современный Государственный реестр лекарственных средств России они не входят [6].

Род *Lallemantia* L. (ляллеманция)

Род *Lallemantia* L. включает несколько видов, из которых наиболее известные: *Lallemantia iberica* (M. Bieb.) Fisch. et C. A. Mey. (ляллеманция иберийская или грузинская), *L. royleana* (Benth.) (л. Ройля) и *L. canescens* (L.) Fisch. et C. A. Mey. (л. седоватая) [46].

Родиной ляллеманции считают Малую Азию, Закавказье, Иран и горные районы Туркменистана, где она издавна распространена как дикорастущее и сорнополевое растение, чаще всего в посевах льна. В диком виде ляллеманция встречается в Сирии, Месопотамии, Афганистане, а также в Крыму, на юге Украины, по восточному побережью Каспийского моря и на Северном Кавказе [46]. Плоды ляллеманции содержат жирное масло, поэтому л. иберийская – масличная культура, широко возделываемая в странах Ближнего Востока.

В водно-метанольном извлечении из плодов *L. royleana* обнаружены сахара (маннит 14,78%, сахароза 9,36%), жирное масло и жирные кислоты, эфирное масло, кумарины, флавоноиды, алкалоиды [47]. В жирном масле содержатся кислоты: линолевая (до 26%), пальмитиновая (до 10%), олеиновая (до 60%), стеариновая (около 3%) и др. Водные и водно-спиртовые извлечения из плодов используют при бессоннице, повышенном нервном возбуждении, а также при заболеваниях желудочно-кишечного тракта [47].

В исследовании Hyder N. с соавторами на мышах изучали анксиолитические и седативные эффекты водно-метанольного извлечения из плодов *L. royleana* (после удаления экстрагента). Для проверки анксиолитической активности использовали тесты «открытое поле», «платформа с отверстиями», «приподнятый крестообразный лабиринт», «темно-светлая камера» и «лестница», препарат сравнения – диазепам. Результаты показали, что исследуемое извлечение обладает анксиолитическим

действием, максимально выраженным в дозе 250 мг/кг [47].

Род *Lavandula* L. (лаванда)

Род *Lavandula* L. представлен многолетниками, в основном полукустарниками, насчитывает около 50 видов, распространенных преимущественно в Средиземноморье [48].

Наиболее распространенный и активно исследуемый вид – *Lavandula angustifolia* Mill. (лаванда узколистная), син. – *L. officinalis* Chaix (л. лекарственная). Это многолетний, вечнозеленый сильноветвистый полукустарник, высотой 60–70 см, широко выращивается как ароматическая и лекарственная культура. Побеги, листья и соцветия содержат эфирное масло до 2%, в составе которого обнаружены линалоол (до 80%) и его эфиры, линалилацетат, терпинен-4-ол, лавандулола ацетат, оцимен, цинеол; в составе водно-спиртового извлечения обнаружены антоцианы, фитостеролы, дубильные вещества [48]. Извлечения из цветков и эфирное масло *L. angustifolia* применяют в народной медицине при мигрени, невралгии, как противосудорожное и успокаивающее средство. Исследованием, проведенным на свиньях, подтверждена анксиолитическая активность. Заметное снижение укачивания и стресса у животных при их транспортировке (измерена концентрация кортизола в слюне) наблюдалось, когда пол был покрыт лавандой [49].

Водные и водно-спиртовые извлечения из надземной части *L. angustifolia* (в дозах 100–400 мг/кг), которые изучались в сравнении с флуоксетином, оказывали антидепрессантное действие. У мышей значительно уменьшалась длительность неподвижности в тестах «принудительное плавание» и «подвешивание за хвост». Ингаляция эфирного масла из цветков *L. angustifolia* вызывала увеличение содержания уровня серотонина и его метаболитов в плазме у беременных женщин при родах [50].

Клинические испытания по изучению снотворных свойств эфирного масла цветков *L. angustifolia* показали, что ароматерапия с его использованием приводит к увеличению времени сна. Было проведено клиническое исследование группы из 245 человек. 72% пациентов, вдыхавших лавандовое масло, испытали здоровый сон, в отличие от 11% таковых в контрольной группе; около 80 % участников исследования сообщили об общем хорошем самочувствии, в отличие от 25% таковых в контрольной группе [49].

Кроме *L. angustifolia*, интерес представляет *L. spica* L. (син. *L. latifolia* Medik.) – лаванда колосковая (широколистная), извлечения из надземной части которой применяют в народной медицине при астении и депрессии. Цветки *L. spica* содержат эфирное масло с более высоким содержанием камфоры и цинеола по сравнению с маслом из цветков *L. angustifolia*. Из цветков *L. spica* получен жидкий экстракт (экстрагент – 40% спирт этиловый), для которого установлена седативная активность. Отмечено, что активность экстракта связана с присутствием в его составе фенилпропаноида лавандозида (4-О-β-D-глюкопиранозида 4-гидрокси-3-метокси коричной кислоты). Кроме ука-

занного компонента, в цветках *L. spica* обнаружены флавоноиды – цинарозид и космосин [51–53].

Еще одним видом, исследуемым как перспективное лекарственное растение, является *L. stoechas* L. (л. стэхадская), который распространен и культивируется в странах Средиземноморья. У водно-метанольного извлечения (после удаления экстрагента) из цветков *L. stoechas* установлено седативное и снотворное действие – оно способствовало увеличению продолжительности пентабарбиталового сна у мышей по аналогии с диазепамом [54].

Род *Leonotis* L. (леонотис)

Род многолетних травянистых растений, насчитывающий 9 видов, большинство из которых произрастает в тропиках, преимущественно в Южной Африке [55]. Наиболее изученный вид – *Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br. (леонотис котовниколистный), который распространен в тропической Африке и Южной Индии. Извлечения из его стеблей применяют в традиционной медицине в качестве седативного средства.

На мышах исследовано метанольное извлечение (после удаления экстрагента), полученное из стеблей *L. nepetifolia* при внутрибрюшинном введении в дозах 37,5 мг/кг, 75 мг/кг и 150 мг/кг. Было установлено, что LD₅₀ составляет 3,8 г/кг. Результаты показали, что при всех дозах извлечение не оказывало заметного влияния на исследовательскую активность и координацию движений животных. Однако в дозе 150 мг/кг оно вызывало значительное снижение количества собранных зёрен в тесте «лестница», что также наблюдалось при введении анксиолитической дозы диазепама, а также значительно увеличивало продолжительность сна, вызванного диазепамом. Предварительный фитохимический анализ показал наличие в извлечении алкалоидов, сапонинов, гликозидов и тритерпеноидов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что неочищенное метанольное извлечение из стеблей *L. nepetifolia* обладает анксиолитической активностью, что объясняет традиционное использование отвара этого растения в качестве седативного и транквилизирующего средства [55].

Род *Leonurus* L. (пустырник)

Род многолетних или двулетних растений *Leonurus* L. включает около 25 видов, произрастающих по всему миру: в Европе, Азии, Африке и Америке; 13 видов встречаются на территории России [56]. Наиболее известными европейскими представителями рода являются *Leonurus cardiaca* L. (п. сердечный) и *L. quinquelobatus* Gilib. (п. пятилопастный), а в Восточной Азии – *L. japonicus* Houtt. (п. японский).

Лекарственные препараты, получаемые из травы этих видов, с давних времен широко применяются в традиционной и официальной медицине при тревожности, неврозах, бессоннице, в качестве седативного средства, при эпилепсии, а также для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [57]. В водно-спиртовых извлечениях из травы пустырника обнаружены ответственные за седативные и снотворные свойства иридоиды – монотерпеновые соединения, имеющие в своей структуре частично гидрати-

рованную циклопентан/с/пирановую систему (аюгол, аюгозид, гарпагид, гарпагида ацетат), фенилпропаноиды (кофейная, феруловая, гидроксикоричная кислоты), флавоноиды (рутин, гиперозид, кверцитрин), азотистые основания (леонурин и стахидрин или леонурикардин) и дубильные вещества [58–60].

В Государственный реестр лекарственных средств России входят ЛРС «Пустырника трава», предназначенная для экстенпорального приготовления настоя, и лекарственные препараты: «Пустырника настойка», «Пустырника экстракт», «Ландышево-пустырниковые капли», «Корвалол Нео» (дифенгидрамин+мяты перечной листьев масло+пустырника травы настойка+этилбромизовалерианат), «Корвалол Фито» (мяты перечной листьев масло+пустырника травы настойка+этилбромизовалерианат), «Пустырник Форте Эвалар» (пустырника трава+[магния аспарагинат+пиридоксин]), «Успокоительный сбор № 3» (валерианы лекарственной корневища с корнями+донника трава+душицы обыкновенной трава+пустырника трава+тимьяна ползучего трава) [6].

Лекарственные препараты из травы *L. quinquelobatus* обладают седативными свойствами, регулируют функциональное состояние центральной нервной системы, понижают артериальное давление, замедляют ритм и увеличивают силу сердечных сокращений [61]. Механизм неврологического действия экстрактов травы *L. cardiaca* и *L. japonicus* основан на взаимодействии с ГАМК-α-рецепторами [62]. Нейромодулирующий и нейропротекторный эффекты экстракта *L. japonicus* связывают с наличием в их составе азотистых оснований (леонурин, стахидрин) и тритерпеноидов (леонурузолеанолид А), седативный – с иридоидами (стегиозид). Настойка травы *L. japonicus* также ингибирует 5-HT_{3A}-рецепторы, антагонистом которых является леонурин с IC₅₀ 2,17±0,15 мМ. Так как этот рецептор участвует в расстройстве моторики желудочно-кишечного тракта, можно предположить возможность использования препаратов из травы пустырника для лечения рвоты и тошноты [63].

В связи со способностью снижать психическое напряжение, лекарственные препараты из травы пустырника применяют как успокаивающее средство при повышенной нервной возбудимости, в ранней стадии гипертонической болезни, нарушениях сна. Как и другие седативные средства, они способны облегчать наступление естественного сна.

Нейропротекторное действие синтезированного алкалоидоподобного азотистого основания леонурин на нервные клетки в модели ишемического инсульта у крыс обусловлено, главным образом, снижением образования активных форм кислорода, благодаря чему поддерживается правильное функционирование митохондрий и, следовательно, происходит ингибирование апоптоза. Предполагается, что леонурин может применяться для профилактики и лечения ишемических инсультов, благодаря его антиоксидантным свойствам и участию в механизме апоптоза [64].

Лекарственные препараты из травы *L. quinquelobatus* обладают не только седативным, но

и антидепрессантным действием [61, 65]. В экспериментах на кроликах и мышах подтверждено седативное действие настоя и настойки травы пустырника. Из бутанольной фракции извлечения из травы *L. cardiaca* var. *vulgaris* Briquet. был выделен фенолпропаноид лавандулифолиозид, который обладает выраженной отрицательной хронотропной активностью (снижает частоту сердечных сокращений), способностью изменять параметры электрокардиограммы (ЭКГ), а именно, продлевать интервалы P-Q и Q-T QRS-комплекса (желудочкового комплекса) и снижать артериальное давление. При его исследовании установлено также, что он не ответственен за седативный эффект, так как даже в дозах 800 и 1600 мг/кг лишь незначительно снижал подвижность мышей [64]. В отличие от суммарного бутанольного экстракта, лавандулифолиозид не снижает спонтанную локомоторную активность, поэтому его свойства не отражают все фармакологические эффекты препаратов из травы *L. cardiaca* [66]. Значительный седативный эффект наблюдался под влиянием извлечения из травы *L. cardiaca*, полученного 30% этиловым спиртом. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» извлечение в 4 раза увеличивало время, проведенное мышами в открытых рукавах, в 2 раза уменьшало спонтанную активность, в 3 раза увеличивало продолжительность сна, вызванного барбитуратами. Аналогичным образом было исследовано водное извлечение из травы *L. cardiaca*, которое при внутрибрюшинном введении вызывало у мышей снижение двигательной активности [64]. В исследовании [67] сравнивали седативную активность настоек травы пустырника и корневищ с корнями валерианы на кроликах, которым на задние лапки помещали электроды. Измеряли значения интенсивности постоянного тока, необходимого для сокращения мышц-сгибателей после введения настоек. Было установлено, что под влиянием настойки пустырника происходит увеличение измеренных значений в большей степени, чем под влиянием настойки корневищ с корнями валерианы, что связано с сильным ингибирующим влиянием настойки на ЦНС [67].

Из травы пустырника (*L. cardiaca*, *L. quinquelobatus*) разработан масляный экстракт «Иридол», стандартизованный по содержанию в нём иридоидов и расфасованный в мягкие желатиновые капсулы. В опытах на беспородных крысах-самцах установлена анксиолитическая активность «Иридола», сопоставимая с эффектом диазепама. В ходе клинических наблюдений установлено, что исследуемый экстракт увеличивает эффективность комплексной терапии артериальной гипертензии, которая сопровождается психоэмоциональными нарушениями, позволяет уменьшить дозы антигипертензивных средств, при этом активность нового препарата превосходит таковую настойки травы пустырника [59].

Масляный экстракт травы пустырника сердечного (по 300 мг 4 раза в день в течение 28 дней) вводили 50 пациентам с первой (22 пациента) и второй (28 пациентов) степенью гипертензии и такими симптомами, как тревога и нарушения сна.

У пациентов с гипертензией первой степени было достигнуто уменьшение симптомов тревоги, эмоцио-

нальной нестабильности, головных болей и нарушений сна. Через 21 день наблюдалось значительное снижение и нормализация артериального давления (с 145/96 до 130/87), у пациентов улучшилось самочувствие, настроение, повысилась активность и уменьшилась усталость. Вместе с тем, наблюдаемое при этом снижение частоты сердечных сокращений (с 81,7 до 75,4) не было статистически значимым. Значительное снижение артериального давления (с 153/103 до 142/92) у пациентов со второй степенью гипертензии произошло на неделю позже, чем в первой группе. Психоэмоциональное состояние пациентов (тревожность, эмоциональность, головная боль и нарушения сна) улучшилось за семь дней до снижения артериального давления. Гипотензивный, анксиолитический и успокаивающий эффект могли быть вызваны иридоидами экстракта травы *L. cardiaca* [64].

Клинические исследования. Арушанян Э.Б. с соавторами [68] изучали влияние настойки травы пустырника и бензодиазепинового анксиолитика грандаксина на тревожность и световосприятие в клинических испытаниях на 26 добровольцах с повышенной тревожностью, разделенных на три группы, и контрольной группе, состоящей из 12 пациентов без эмоциональных расстройств. Установлено, что грандаксин по своей активности незначительно превосходил настойку травы пустырника.

В рандомизированных клинических исследованиях установлено седативное действие лекарственных препаратов из травы пустырника, которое выражалось в улучшении качества сна, уменьшении частоты пробуждений и ночных кошмаров, а также общего психоэмоционального состояния. Нейротропные эффекты сопровождались понижением артериального давления [64].

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании седативные эффекты таблеток, содержащих экстракты травы пустырника (50 мг), корневищ с корнями валерианы (170 мг), листьев мелиссы (50 мг) и соплодий хмеля (50 мг), сравнивали с плацебо. В основную группу вошли 50 мужчин (средний возраст 45,6 лет), страдающих синдромом отмены алкоголя с нарушениями сна (от легкой до тяжелой бессонницы), тревожностью и раздражительностью. Пациенты, разделенные на две группы, получали таблетки за час до сна, один раз в день, а на следующий день им давали плацебо. Значительное улучшение качества сна и уменьшение частоты пробуждений и ночных кошмаров, по сравнению с плацебо, доказали мягкий седативный эффект используемого средства; однако на следующий день проявлялась сонливость. Поэтому был сделан вывод, что исследуемый препарат из травы пустырника в некоторой степени может помочь при расстройствах, вызванных воздержанием от употребления алкоголя.

Исследовалось также влияние успокоительных средств, включая настойку травы пустырника, на нарушение способности сетчатки различать цвета, вызванное состоянием тревоги. В эксперименте приняли участие 26 здоровых добровольцев с диагностированным состоянием тревоги, разделенных на три группы, и контрольная группа, состоящая из 12

пациентов без эмоциональных расстройств. Отмечено снижение тревожности и улучшение способности различать цвета, как после применения тофизопама (производного бензодиазепамина) в течение 10 дней, так и при приеме настойки пустырника. Однако анксиолитический эффект тофизопама сохранялся дольше (до одного месяца) после прекращения приема по сравнению с настойкой. Положительное влияние лечения на зрение могло быть результатом воздействия на ГАМК-ергическую систему сетчатки и связанных с ней структур мозга.

В другом эксперименте молодым пациентам (разделенным на три группы) с легкими симптомами тревоги и депрессии вводили мелатонин (7 пациентов), настойку травы пустырника (7 пациентов) или плацебо (7 пациентов) в течение 10 дней (10 здоровых добровольцев составляли контрольную группу). Качество сна и эмоциональное состояние пациентов, а также функции их сетчатки, то есть порог возбудимости световых раздражителей и время сенсомоторной реакции процесса зрения, оценивали до и после применения препаратов. Введение мелатонина приводило к повышенной чувствительности сетчатки к свету и ускоренной сенсомоторной реакции. Влияние на процесс зрения после введения настойки травы пустырника было статистически незначимым, и качество сна улучшилось только у некоторых пациентов. Анксиолитическая активность настойки травы пустырника была подтверждена, но оказалась слабее по сравнению с мелатонином.

Род *Leucas* L. (леукас)

Род *Leucas* L. насчитывает более 130 видов травянистых растений, широко распространенных в странах Африки, Южной и Восточной Азии, в Индии, Китае, Японии, на островах Индийского океана. В научной литературе упоминаются исследования метанольного извлечения *Leucas lavandulifolia* Sm. (леукаса лавандолистного) на мышах и крысах с использованием моделей психофармакологических профилей. Оно содержит алкалоиды, флавоноиды, фенолы, дубильные вещества, углеводы, белки и аминокислоты, и в опытах продемонстрировало снижение у животных спонтанной двигательной, поисковой и мышечной активности, а также потенцирование пентабарбиталового сна у мышей [69].

Род *Lycopus* L. (зюзник)

Род *Lycopus* L. насчитывает 21 вид многолетних травянистых растений. Наиболее известным и изученным из них является *Lycopus europaeus* L. (зюзник европейский), который встречается по всей Европе, на европейской территории России и в Сибири [70].

Метанольное извлечение из надземной части *L. europaeus* (после удаления экстрагента), содержащее флавоноиды, терпены, сапонины, оказывает выраженное седативное действие в дозах 200, 400 и 600 мг/кг (перорально) в эксперименте с использованием теста «доска с отверстиями», в котором в качестве препарата сравнения использовали диазепам. В дозах 800 и 1000 мг/кг извлечение увеличивает продолжительность тиопенталового сна, обладает выраженными седативным и снотворным эффектами, что

подтверждает возможность его терапевтического использования при бессоннице [70].

Род *Melissa* L. (мелисса)

Род *Melissa* L. включает, по данным разных авторов, от 2 до 10 видов [71–72]. Наибольшее применение в качестве пряно-ароматической, пищевой и лекарственной культуры находит *Melissa officinalis* L. (мелисса лекарственная). Родиной *M. officinalis* является район восточного Средиземноморья, где она встречается в дикой природе [73–76], ее также культивируют во многих странах мира, где она входит в реестры фармакопейных и пряно-ароматических растений [73, 77–80]. В России она также официальна и включена в Государственную фармакопею XIV изд. [81]. Тысячелетиями исчисляется история медицинского использования водных извлечений из травы *M. officinalis*, которые обладают седативным, анксиолитическим, антидепрессивным, спазмолитическим, иммуномодулирующим, противовирусным, антимикробным, антиоксидантным и антиаллергическим свойствами [82–83].

В надземной части *M. officinalis* содержится эфирное масло (0,02–0,20%), основными компонентами которого являются цитраль, гераниаль, цитронеллаль, нераль, гераниол [84]. Кроме эфирного масла, в надземной части растения содержатся фенилпропаноиды (розмариновая и кофейная кислоты и др.), флавоноиды (апигенин, космоциин, лютеолин, цинарозид и др.), дубильные вещества и кумарины [71, 74, 85–91].

Седативное действие извлечений из надземной части *M. officinalis* впервые было обнаружено французскими учеными в опытах на мышах в 1889 г. [92]. Суммарный неочищенный экстракт, полученный из травы мелиссы, вызывал сон при введении предгипнотической дозы пентобарбитала и удлинял сон после введения гипнотической дозы пентобарбитала [78, 79, 93]. В работе Lin S. H. с соавторами [94] установлена антидепрессивная активность водного извлечения из травы *M. officinalis* по его влиянию на поведение крыс в условиях теста «принудительное плавание».

Поведенческие эффекты, острые и подострые, перорального введения этанольного извлечения из травы *M. officinalis* (после удаления экстрагента) оценивали на самцах крыс линии Wistar в тестах «приподнятый крестообразный лабиринт», «принудительное плавание» и «открытое поле». В качестве препаратов сравнения использовали диазепам и флуоксетин. В результате установлено, что психоактивные свойства извлечений из травы *M. officinalis* могут обеспечить уникальную фармакологическую альтернативу для терапии некоторых психических расстройств; однако эффективность, по-видимому, зависит как от пола, так и от продолжительности их введения [95].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании оценивали эффективность и безопасность сухого лиофильно высушенного водного извлечения из листьев *M. officinalis* на взрослых людях, страдающих легкой формой тахикардии. Результаты показали,

что 14-дневный курс лечения исследуемым извлечением снижает частоту сердечных сокращений и значительно уменьшает тревожность у пациентов по сравнению с плацебо. Установлено, что постоянное применение высушенного водного извлечения снимает стресс. Кроме того, оно не имеет каких-либо выраженных побочных эффектов [96]. В другом исследовании изучалось влияние постоянного введения такого же извлечения, для которого при умеренных стрессовых факторах было установлено наличие анксиолитического эффекта, не изменяющего уровень активности [97].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании выявлена способность суммарного извлечения из травы *M. officinalis* в однократной дозе 600 мг ослаблять симптомы лабораторно-индуцированного стресса у здоровых лиц. Наиболее вероятный механизм действия – угнетение ацетилхолинэстеразы в ЦНС и снижение активности никотиновых и мускариновых рецепторов в коре больших полушарий головного мозга [98].

Род *Mentha* L. (мята)

Род *Mentha* L. включает 22 вида многолетних травянистых растений [19]. Надземная часть представителей рода характеризуется высоким содержанием эфирного масла, в составе которого обнаружены ментол, его эфиры и родственные соединения, а также α -пинен, лимонен, цинеол, дипентен, пулегон, β -фелландрен и др. [99, 100]. В надземной части и в водно-спиртовых извлечениях из нее обнаружены флавоноиды (нарингенин, гесперидин), дубильные вещества, органические кислоты, каротиноиды и др. [101, 102]. Растения этого рода широко распространены по всему миру, используются в кулинарии и пищевой промышленности как пряно-ароматические культуры. Наиболее изученной и широко культивируемой является *Mentha piperita* L. (мята перечная) – фармакопейный вид, полученный путем гибридизации и насчитывающий множество сортов. Листья *M. piperita* служат источником эфирного масла и ментола. Настой листьев мяты перечной и сборов, содержащих листья, обладают седативным, спазмолитическим, желчегонным, антисептическим и противовоспалительным свойствами. Введение лабораторным животным извлечения из листьев *M. piperita* в течение 5 недель нивелирует влияние стресса на уровень кортикостерона в плазме и метаболизм серотонина и дофамина в мозге, также у животных наблюдалось снижение беспокойства. Полученные результаты согласуются с антистрессовым эффектом лекарственных препаратов из ЛРС *M. piperita* и предполагают влияние на уровни серотонина и дофамина в мозге [103].

Из дикорастущих видов мяты большой научный интерес представляет *Mentha arvensis* L. (м. полевая или луговая), которая характеризуется полиморфизмом. Она очень широко распространена на территории России и сопредельных государств в умеренной климатической зоне. Настой из травы *M. arvensis* применяют в традиционной народной медицине в качестве успокоительного и улучшающего аппетит средства.

Химический состав надземной части *M. arvensis* представлен эфирным маслом (монотерпеноиды и сесквитерпеноиды: ментол, изоментол, пинен, мирцен, линалоол, гераниаль, камфен, сабинен, лимонен), флавоноидами (линарин), высшими жирными кислотами (линоленовая, линолевая, олеиновая) [60].

Отмечено, что метанольное извлечение из листьев *M. arvensis* потенцирует сон, индуцированный пентабарбиталом [104].

Еще одним представителем рода, исследуемым на наличие нейротропной активности, является *M. aquatica* L. (м. водная), которая растет на влажных почвах или вдоль ручьев и широко распространена в Европе, Северо-Западной Африке, средней полосе России и в Азии.

Нарингенин (5,7,4'-тригидроксифлаванон), полученный из надземной части *M. aquatica*, обладает выраженным анксиолитическим эффектом. Введенный внутривентриально в дозе 100 мг/кг, нарингенин приводил к значительному уменьшению основной и мелкой моторики ($P < 0,05$). Сочетание нарингенина в дозе 100 мг/кг с мидазолом в дозе 1,5 мг/кг приводило к более значительному анксиолитическому эффекту по сравнению с комбинацией нарингенина в дозе 100 мг/кг с флумазенилом в дозе 3 мг/кг ($P < 0,05$) [105].

Род *Nepeta* L. (котовник)

Род однолетних и многолетних трав *Nepeta* L. насчитывает около 250 видов, встречающихся в умеренной климатической зоне Европы, в Азии, Северной Африке, в горах тропической Африки и др. [72]. Основное внимание исследователей привлекает *Nepeta cataria* L. (котовник кошачий) – многолетнее травянистое растение, которое встречается в дикой природе, а также введено в культуру. Надземная часть *N. cataria* накапливает до 3,0% эфирного масла, содержащего более 70% непетолактона, а также терпинеол, борнеол, ментол, изоментол, пинен, цитраль, линалоол, гераниаль, камфен, сабинен, лимонен. В составе водно-спиртового извлечения из травы *N. cataria* обнаружены танины, флавоноиды, фенилпропаноиды, иридоиды (непеталактон, эпинеппета-лактон, метилнепетонат), терпеноиды, сапонины [60, 106]. Выращивают как пряно-ароматическую культуру, настой травы применяют в народной медицине.

Кроме *N. cataria*, интерес представляют *N. grandiflora* M. Bieb. (к. крупноцветковый) и *N. persica* Boiss. (к. персидский), из надземной части которых получены водно-спиртовые извлечения, обладающие анксиолитической активностью [107]. *N. persica* также содержит эфирное масло, в котором обнаружены непетолактоны и линалоол [108, 109].

Непетолактоны, содержащиеся в эфирном масле из травы представителей рода *Nepeta* L., обладают анксиолитической, седативной и гипнотической активностью [108, 109].

В работе M. Rabbani с соавторами [107] исследовали влияние водно-спиртового извлечения из надземной части *N. persica* на поведение лабораторных животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». При внутривентриальном введении самцам мышей линии NMRI исследуемое извлечение в

дозе 50 мг/кг значительно увеличивало число входов и время нахождения в открытом рукаве. Эта доза не влияла на локомоторную активность животного и на продолжительность сна, вызванного кетамин. В дозе 100 мг/кг извлечение увеличивало локомоторную активность. Таким образом, установлено, что извлечение из травы *N. persica* в дозе 50 мг/кг обладает анксиолитическим действием с менее выраженными седативным и гипнотическим эффектами, чем у диазепама, и вызывает неспецифическую стимуляцию при 100 мг/кг.

Эфирное масло *N. cataria* и непetalовая кислота значительно продлевали сон, вызванный гексobarбиталом [110]. Водно-спиртовые извлечения из травы *N. cataria* показали двухфазные эффекты на поведение цыплят: низкие и умеренные уровни дозы (25–1800 мг/кг) приводили к увеличению числа засыпающих цыплят, в то время как высокие уровни дозы вызывали уменьшение их количества [111].

Объектом исследований Formisano C. с соавторами [112] была *N. sibthorpii* Benth. (к. Сибторпа) – син. *N. argolica* Boryet Chaub. – многолетнее травянистое растение, распространенное в Греции, на юге Албании и в юго-восточной части бывшей Югославии (ныне Северная Македония). В опытах на грызунах на наличие нейрофармакологической активности изучались полученные из травы *N. sibthorpii* метанольное извлечение (после удаления экстрагента), эфирное масло и его фракция, содержащая эпинепетолактон. Все препараты вносили изменения в общую картину поведения и потенцировали сон, вызванный пентобарбиталом натрия. Угнетение ЦНС наиболее вероятно связано с ГАМК-опосредованным влиянием эпинепетолактона. Также оценивалась на мышцах седативная активность урсоловой кислоты, выделенной из надземной части *N. sibthorpii*. При пероральном применении в дозе 2,3 мг/кг урсоловая кислота оказывала значительное депрессивное действие на ЦНС, что выражалось в снижении спонтанной двигательной активности.

Урсоловая кислота обладает седативным и противосудорожным эффектами, ее активность может быть опосредована через ГАМК-энергическую систему, поскольку она увеличивает время ожидания приступов, вызванных пентилентетразолом (PTZ), антагонист ГАМК-α-рецепторов. Кроме того, урсоловая кислота проявляет умеренное сродство к бензодиазепиновому сайту ГАМК-α-рецепторов [112].

В работе Hosseini A. с соавторами [113] приводятся данные исследования извлечений из травы *N. glomerulosa* Boiss. (к. клубочкового) – суммарного извлечения и его фракций – водной, этилацетатной и бутанольной. Исследования проводились на мышцах, было установлено, что все исследуемые извлечения в дозе 50–200 мг/кг увеличивали продолжительность сна, индуцированного диазепамом.

Клинические исследования. Лиофилизированное водное извлечение *N. menthoides* Boiss. ex Buhse (котловника мятовидного) использовали в лечении депрессии. Двадцать два пациента из двух психиатрических клиник Ширазского медицинского университета (Республика Иран) участвовали в двой-

ном слепом рандомизированном контролируемом исследовании в период с апреля по сентябрь 2015 г. На основе структурированного клинического опроса, как определено в «Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам» (5-е изд.), пациенты соответствовали основным критериям депрессии. Пациенты были сгруппированы случайным образом для приема извлечения из травы *N. menthoides* или сертралина в течение 4 недель. По сравнению с контрольной группой, у группы, принимавшей извлечение из травы *N. menthoides*, средние значения опросника Бека на выявление депрессии были значительно выше. В этой группе, которая обследовалась в течение 2 недель после вмешательства, была выявлена и более низкая частота рецидивов. Извлечение, как фитопрепарат, может успешно применяться для нормализации настроения у пациентов с выраженной депрессией, так как установлено, что оно обладает антидепрессивным эффектом и препятствует рецидиву депрессии [114].

Род *Ocimum* L. (базилик)

Представители рода *Ocimum* L. – однолетние, реже короткоживущие многолетние травянистые растения, иногда полукустарники, в диком виде произрастающие в Южной Америке, Иране, Китае, на юге европейской территории России, на Кавказе, в Средней Азии и на Дальнем Востоке. Культивируются в Западной Европе, Азии, Африке, Америке. Род насчитывает около 70 видов. Наибольшее внимание исследователей привлекают *Ocimum basilicum* L. (базилик душистый, камфорный или обыкновенный), *O. sanctum* L. – син. *O. tenuiflorum* L. (б. священный (тонкоцветный или туласи)) и *O. gratissimum* L. (б. эвгенольный, привлекательнейший) [115].

Цветущая надземная часть (трава) *O. basilicum* содержит 1,0–1,5% эфирного масла, основными компонентами которого являются монотерпены фенольной природы, антоцианы, а также фенольные гликозиды, органические кислоты, витамины и др. [115]. Нейротропные свойства извлечений из надземной части *O. basilicum* связывают с фенольными соединениями и эфирным маслом, содержащим метилхавикол (42,8%), гераниаль (13,0%), нераль (12,2%) и β-кариофиллен (7,2%) [116]. Растение повсеместно выращивается как пряноароматическое, водное извлечение из надземной части находит применение в народной медицине.

В экспериментах на животных установлены анксиолитический, седативный, антидепрессантный, антистрессорный эффекты эфирного масла и извлечений из сырья видов рода *Ocimum* L.

В экспериментах по изучению анксиолитической и седативной активности самцам мышей *Syrian* за 30 мин до начала испытаний внутрибрюшинно вводили водно-спиртовое извлечение из травы *O. basilicum* в дозах 100, 150 и 200 мг/кг и эфирное масло в дозе 200 мг/кг. Было установлено, что анксиолитический и седативный эффекты эфирного масла выше, чем таковые у водно-спиртового извлечения с теми же дозами. Извлечение при дозах 150 и 200 мг/кг и эфирное масло при дозе 200 мг/кг значительно увеличивали вре-

мя, которое проводили мыши в открытых рукавах, по сравнению с контрольной группой. Ни одна из доз не оказала существенного влияния на количество входов в открытые рукава. Водно-спиртовые извлечения, как и эфирное масло, уменьшали локомоцию мышей по сравнению с контрольной группой [116].

Водно-спиртовое извлечение из листьев *O. basilicum* (в авторском обозначении «*Sent-Ocim*») предотвращает депрессивное поведение у крыс, сенситизированных овальбумином [117]. Животных разделили на три группы: первая была контрольной, ей вводили физиологический раствор, вторую сенситизировали овальбумином без использования извлечения. Третья группа была разделена на три подгруппы, которым на фоне сенситизации овальбумином вводили водно-спиртовое извлечение в дозах 50, 100 и 200 мг/кг (*Sent-Ocim* 50, *Sent-Ocim* 100 и *Sent-Ocim* 200). В тесте «открытое поле» наблюдали число пересечений центральной зоны, избегание которой напрямую связывают с депрессивностью. Число пересечений центральной зоны животными сенситизированной группы ниже, а число пересечений в периферийной зоне было выше, чем в контрольной группе ($P < 0,05 - 0,01$). Влияние извлечения *Sent-Ocim* 200 достоверно увеличивало количество пересечений центральной зоны ($P < 0,05$), а в подгруппах *Sent-Ocim* 50, *Sent-Ocim* 100 и *Sent-Ocim* 200 количество пересечений в периферической зоне было ниже, чем у сенситизированной группы ($P < 0,01 - 0,001$). В тесте «принудительное плавание» время неподвижности у сенситизированных крыс было более продолжительным, а время плавания и восхождения – менее продолжительным, чем в контрольной группе ($P < 0,01 - 0,001$). У животных группы *Sent-Ocim* 200 подвижность была выше, как и продолжительность плавания и восхождения по сравнению с сенситизированными животными ($P < 0,01 - 0,001$) [117].

O. gratissimum – ароматическое лекарственное растение, произрастающее в дикой природе, а также культивируемое в тропической и субтропической зонах. Оно является лекарственной и пряно-ароматической культурой, используется в официальной и народной медицине. В свежих листьях и соцветиях *O. gratissimum* содержится до 0,6% эфирного масла, основным компонентом которого является эвгенол и его эфиры [118].

Исследование на самцах мышей-альбиносов показало, что метанольная фракция извлечения, полученного из свежих листьев *O. gratissimum*, обладает анксиолитическими свойствами [118]. С целью определения эффектов, наблюдаемых под влиянием эфирного масла *O. gratissimum* на мышей – седативных, анксиолитических, антидепрессантных и координирующих моторику, – использовали тесты «открытое поле», «темно-светлая камера», «вращающийся стержень» и «подвешивание за хвост». Эфирное масло показало успокаивающий, анксиолитический и антидепрессантный эффекты и отсутствие вредных воздействий на двигательную координацию у мышей, что авторы связывают с синергетическим влиянием компонентов эфирного масла *O. gratissimum* [119].

Спонтанный седативный эффект был обнаружен у эфирного масла из *O. gratissimum* тимолового хемотипа, которое было богато тимолом и п-цимолем и не содержало эвгенола или 1,8-цинеола. Авторы также связывают обнаруженный эффект с синергетическим взаимодействием компонентов эфирного масла [120].

O. sanctum широко распространен в Индии как пряно-ароматическая культура. Из его надземной части в аюрведической медицине получают лекарственное средство. В водно-спиртовом извлечении из надземной части *O. sanctum* обнаружены флавоноиды (цирцилинеол, цирцимаритин, изотимусин, апигенин) и фенилпропаноиды (розмариновая кислота). В составе эфирного масла обнаружен эвгенол [117].

Извлечение из листьев *O. sanctum* вызывает снижение продолжительности состояния неподвижности у грызунов. Этот эффект усиливался под влиянием бромкриптина – агониста дофамина D2-рецептора, и блокировался галоперидолом и сульпиридом – антагонистами дофамина D2-рецептора, что указывает на то, что антидепрессивная активность исследуемого извлечения связана с вовлечением дофаминовой системы и ослаблением индуцированных стрессом изменений, связанных со снижением уровня серотонина в мозге у грызунов [121].

Извлечение из травы *O. sanctum*, полученное этиловым спиртом 70%, показало антистрессовую активность у крыс, подвергнутых воздействию шума. В этом исследовании крысы-альбиносы штамма *Wistar* подвергались широкополосному белому шуму на 100 дБ, по 4 часа в день в течение 15 дней. Анализ содержания норэпинефрина, адреналина, дофамина и серотонина в дискретных областях мозга крыс, проведенный методом ВЭЖХ, указывает на то, что 15-дневное воздействие шумового стресса способно изменять концентрацию биогенных аминов мозга. Введение исследуемого извлечения оказало нормализующее действие на дискретные области мозга, контролировало изменение уровней нейротрансмиттеров, возникающее из-за шумового стресса, подтвердив тем самым наличие у него антистрессовой активности [122].

Метанольное извлечение из корней *O. sanctum* после удаления экстрагента на модели «принудительное плавание». Внутривентрикулярное введение извлечения в дозе 400 мг/кг увеличивало продолжительность плавания, что связывают с антистрессорной активностью извлечения, при этом эффект был сравним с таковым антидепрессанта деципрамина [123].

В эксперименте *in vitro* установлено, что антистрессовая активность извлечений из надземной части *O. sanctum* связана с ингибированием высвобождения кортизола, блокированием рецептора $CRHR_1$ и ингибированием активности 11β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 и катехол-О-метилтрансферазы [124].

Род *Origanum* L. (душица)

Рода *Origanum* L. насчитывает около 40 видов и 18 гибридов, большинство из которых многолетние тра-

вянистые растения и полукустарники, распространённые по Восточно-Средиземноморскому региону [125].

Наибольшее применение в медицине получили лекарственные препараты из травы *Origanum vulgare* L. (душицы обыкновенной). В надземной части, собранной в стадии цветения, обнаружены эфирное масло (в его составе тимол, карвакрол, тимилацетат, эвгенол, терпинеол и др.), фенилпропаноиды (кислоты розмариновая, феруловая, кофейная, протокатеховая), флавоноиды (лютеолин, апигенин, кверцетин, нарингенин, галангин, таксифолин), тритерпеноиды (скален, урсоловая и олеаноловая кислоты), стероиды (ситостерин, даукостерин), лигнаны (оригалигнол), углеводы, высшие жирные кислоты и др. [60]. Лекарственные препараты, полученные из травы *O. vulgare*, действуют успокаивающе на центральную нервную систему, применяются при неврозах, бессоннице, гипертонии.

Водное извлечение из травы *O. vulgare* при внутрибрюшинном введении мышам в дозе 200 мг/кг в тесте «открытое поле», обладая анксиолитическим, а также седативным эффектами, увеличивало количество выходов на открытые поля ($P < 0,05$) и продолжительность времени, проведенного в них ($P < 0,001$), по сравнению с животными, которым вводили физиологический раствор. Кроме того, извлечение уменьшало локомоторную активность мышей ($P < 0,05$), но, в отличие от диазепама, не вызывало миорелаксирующего действия [126].

В исследовании Rezaie A. с соавторами [127] приводится оценка анксиолитического действия извлечения из травы *O. majorana* (майорана) на крысах самцах в сравнении с диазепамом. Извлечение вводили крысам внутрибрюшинно за 30 минут до начала эксперимента в условиях теста «приподнятый крестообразный лабиринт». Результаты показали значительное увеличение продолжительности времени, которое животные проводили в открытых рукавах, при введении извлечения в дозах 200 мг/кг и 400 мг/кг. Кроме того, было обнаружено, что извлечение увеличивает продолжительность сна, вызванного кетаминем. Установлено, что извлечение *O. majorana* в дозе 200 мг/кг проявляет седативный и анксиолитический эффекты, превышающие таковые у диазепама в дозе 1,2 мг/кг.

Род *Perilla* L. (перилла)

Perilla L. – монотипный род, единственный представитель которого – *Perilla frutescens* (L.) Britton имеет две разновидности: *P. frutescens* var. *crispa* (Thunb.) H. Deane и *Perilla frutescens* var. *hirtella* (Nakai) Makino [18].

Перилла – однолетнее травянистое растение, выращивается с давних пор как масличная и пищевая культура, первоначально в Китае и странах Дальнего Востока, затем по всему миру. Трава применяется в народной медицине. В водно-спиртовом извлечении из надземной части *P. frutescens* обнаружены розмариновая и кофейная кислоты [128].

Листья *P. frutescens* обычно встречаются в традиционных восточных сборах, водные извлечения которых в основном используются для лечения де-

прессий и расстройств, связанных с беспокойством. Поведенческие исследования и химический анализ показали, что извлечения из травы *P. frutescens*, которые проявляли антидепрессивный эффект в тесте «принудительное плавание», содержали розмариновую кислоту. Было установлено, что выделенные в чистом виде розмариновая и кофейная кислоты вызывают антидепрессивный эффект и проявляют анксиолитическую активность в стрессовом тесте. Нейрохимические исследования показали, что ни розмариновая, ни кофейная кислота не влияют на поглощение моноаминов или активность моноаминоксидазы, что лежит в основе терапевтической ценности существующих клинически эффективных антидепрессантов. Ранее было обнаружено, что кофейная кислота проявляет антидепрессивный и анксиолитический эффект посредством модуляции сигналов, опосредованных альфа-1-адренорецептором, а также ослабляет понижающую регуляцию транскрипции белка BDNF (нейротрофического фактора мозга – *Brain-Derived Neurotrophic Factor*), которая возникает в результате воздействия принудительного плавания. Эти результаты свидетельствуют о том, что розмариновая и кофейная кислоты могут оказывать антидепрессивное и анксиолитическое действие по механизму, отличному от механизма действия препаратов, используемых в настоящее время в клинической практике [128].

Род *Rosmarinus* L. (розмарин)

Род *Rosmarinus* L. насчитывает пять видов вечнозеленых кустарников, из которых наиболее известным является *Rosmarinus officinalis* L. (розмарин лекарственный (обыкновенный)) – полукустарник или полукустарничек, листья черешковые, вечнозеленые, форма листовой пластинки линейная, по краям листовая пластинка завернутая. Родина *R. officinalis* – западная часть Средиземноморья. Культивируют его широко, по всему миру: в Италии, Франции, Испании, Малой Азии, выращивают также на Южном берегу Крыма, Черноморском побережье Кавказа, в Азербайджане и Средней Азии. *R. officinalis* – одно из древнейших лекарственных растений, листья которого применяют в пищу, а также для получения лекарственных препаратов и совершения ритуалов [129, 130].

В надземной части *R. officinalis* содержится до 1,2% эфирного масла, в котором обнаружены α -пинен, 1,8-цинеол, камфора, борнеол, борнилацетат, в водно-спиртовых извлечениях из листьев содержатся дитерпен карнозол, карнозоловая и розмариновая кислоты, салвиголин, розманолин и цирсимаритин, флавоноиды (апигенин), тритерпены и танины [131].

Настои из листьев *R. officinalis* издавна находят применение в медицине в качестве средства, улучшающего пищеварение, желчегонного, тонизирующего, снимающего стресс, а также в постинсультный период, благодаря способности улучшать мозговое кровообращение. Водно-спиртовое извлечение из листьев *R. officinalis* дозозависимо увеличивает выход и время нахождения мышей в открытом рукаве, при высоких дозах оказывает аналогичное диазепаму

му действие. При этом оно не оказывает существенного влияния на локомоторную активность. Комплекс флавоноидов из листьев *R. officinalis*, особенно апигенин, способен проникать сквозь гематоэнцефалический барьер и, в качестве положительного и аллостерического регулятора, усиливать воздействие ГАМК на ГАМК-рецепторы. Лютеолин оказывает седативный и анксиолитический эффекты, напрямую взаимодействуя с ГАМК-рецепторами [132].

Выделенные из листьев *R. officinalis* вещества (дитерпен розманола, флавоноиды салвигенин и цирсимаритин) исследовали на мышах на наличие острой токсичности, антиноцицептивное и антидепрессантное действие (в тестах «подвешивание за хвост» и «принудительное плавание»), влияние на тревожность (тесты «лабиринт» и «темно-светлая камера»). Проведенные исследования выявили у изучаемых соединений антиноцицептивные, антидепрессантные и анксиолитические свойства, реализуемые путем двухфазной модуляции ГАМК_A-рецепторов. Анксиолитическая активность всех трех соединений не усиливалась под влиянием антагониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенила, однако была ингибирована под влиянием аналептики петилентетразола (коразола), что указывает на механизм действия через ГАМК_A-рецепторы на участке связывания, отличном от участка, обладающего афинностью к бензодиазепину. Также было установлено, что выделенные соединения не вызывают признаков острой токсичности в дозах от 50 до 200 мг/кг [131].

Другие исследования показали, что суммарное извлечение из листьев *R. officinalis* благоприятно влияет на память, устраняет тревожность, депрессию и бессонницу. Улучшение памяти объясняется ингибированием ацетилхолинэстеразы в головном мозге, остальные свойства извлечения связывают с его влиянием на ГАМК-рецепторы [129, 133].

Род *Salvia* L. (шалфей)

Salvia L. – один из самых крупных родов сем. *Lamiaceae*, насчитывающий около 900 видов, которые в основном представлены многолетними травянистыми растениями, кустарниками и полукустарниками [134]. Все представители рода являются эфирномасличными. Наиболее изученным лекарственным растением является *Salvia officinalis* L. (шалфей лекарственный). Водное и водно-спиртовое извлечения из листьев, а также эфирное масло с давних пор применяют в медицине. Это многолетнее травянистое растение или полукустарник, в диком виде распространенное в странах Средиземноморья и Балканского полуострова, повсеместно выращивают как лекарственную и пряно-ароматическую культуру. Листья *S. officinalis* содержат эфирное масло (до 2,5%), а также ди- и тритерпены, фенилпропаноиды, производные кофейной кислоты, в т.ч. розмариновую и литоспермовую кислоты, флавоноиды, дубильные вещества и др. [135]. Лекарственные препараты из листьев *S. officinalis* обладают дезинфицирующим, противовоспалительным, вяжущим, кровоостанавливающим, смягчительным и мочегонным свойствами,

уменьшают потоотделение. Отвар листьев обладает стресспротекторной активностью.

Карнозол и карнозловая кислота, выделенные из листьев *S. officinalis*, ингибируют связывание трет-бутилбикарбоната-[³⁵S]-тионата в хлоридном канале ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса в ткани головного мозга (при значениях IC₅₀ 57±4 мкМ и 33±3 мкМ, соответственно), но не оказывают никакого влияния на связывание [³H]-мусцимола, [³H]-дiazепама или [³H]-флунизатрапама. Поэтому место действия этих соединений, по-видимому, находится непосредственно на хлоридном канале и, следовательно, отличается от милтирона [136]. В другом исследовании в результате фракционирования метанольного извлечения из листьев *S. officinalis* выявлены три флавонола и два абиетановых дитерпена, функционирующие как активные в отношении бензодиазепиновых рецепторов вещества. Некоторые флавонолы, такие как апигенин [137], лютеолин [93], линарин [138] и гиспидулин проявляют анксиолитические эффекты через ГАМК-ергический механизм, аналогичный с бензодиазепинами [139]. Апигенин, гиспидулин и цирсимаритин конкурентно ингибируют связывание [³H]-флумазенила к бензодиазепиновому рецептору с IC₅₀ значениями 30, 1,3 и 350 мМ, соответственно. Величина IC₅₀ абиетановых дитерпенов, 7-метоксисманола и галдозола составляла 7,2 и 0,8 мМ, соответственно [140].

Кроме фармакопейного вида, научный интерес также представляют *S. aethiopsis* L. (ш. эфиопский), *S. sclarea* L. (ш. мускатный), *S. plebeia* R. Br. (ш. обыкновенный), *S. daghestanica* Sosn. (ш. дагестанский) – син. *S. canescens* var. *daghestanica* (Sosn.) Menitsky, *S. elegans* Vahl (ш. стройный) и др. [60, 141].

В водно-спиртовом извлечении из листьев *S. elegans* обнаружены и выделены урсоловая кислота и флавоноид 5-О-(6-рамнозилглюкозид)-7-гидрокси-4'-метоксифлавонон [142], которые проявляли антидепрессивную активность у мышей [143]. В исследовании М. Herrera-Ruiz и др. [144] оценивали анксиолитическую и антидепрессивную активность водно-спиртовых извлечений (экстрагент – спирт этиловый 60%), полученных из цветков и листьев *S. elegans*, на мышах. Извлечение, введенное перорально, увеличивало время нахождения мышей на освещенной стороне в тесте «темно-светлая камера» и неподвижности животных, подвергнутых принудительному плаванию, а также время, проведенное животными в открытом рукаве, и входы в открытые рукава в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». То же извлечение не влияло на спонтанную локомоторную активность, изученную в тесте «открытое поле».

Водно-спиртовое извлечение из листьев *S. reuteriana* Boiss. (шалфей нахичеванского (Рейтера) (100 мг/кг) оказывало анксиолитический эффект у мышей в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» [145].

В исследовании N. Javdan и др. [146] на крысах линии *Wistar* установлен нейрофармакологический эффект извлечения из листьев *S. hypoleuca* Benth. Вводимое в течение 10 дней в дозе 150 мг/кг/сут.,

оно потенцировало вызванный пентобарбиталом сон, уменьшало количество выходов животных в открытые рукава.

Водное извлечение из листьев *S. leriifolia* Benth. (ш. лериелистного) увеличивало сон, вызванный пентобарбиталом в дозах от 1,15 и 1,57 г/кг, но его действие было слабее, чем у диазепама [147].

Эфирное масло *S. sclarea* (ш. мускатного) заметно усиливало наркотические эффекты гексобарбитала (препарат «Эвипан») в дозах менее 20% LD₅₀ (520 мг/кг у самцов мышей), но не оказало существенного влияния на спонтанную двигательную активность и статокINETические рефлексы [148].

Биологически активные вещества эфирного масла *S. triloba* L. – син. *S. fruticosa* Mill. (ш. кустарникового) пролонгируют у крыс сон, вызванный гексобарбиталом. Этанольное извлечение *S. triloba* показало умеренное сродство с участком бензодиазепинового ГАМК_A-рецептора [149].

S. guaranitica A. St.-Hil. ex Benth. (ш. гуарани) – син. *S. coerulea* Benth. является официальным лекарственным растением в Латинской Америке, препараты из его ЛРС используют в качестве седативного средства. Было показано, что обнаруженные в этанольном извлечении из надземной части растения соединения – флавоны цирцилиол (5,3',4'-тригидрокси-6,7-диметоксифлавоны) и этиловый эфир кофейной кислоты, являются лигандами с конкурентно низким сродством к бензодиазепиновым рецепторам [150]. В другом исследовании цирцилиол проявлял дозозависимое потенцирующее действие на сон, вызванный пентобарбиталом. Он оказался более сильным конкурентом в связывании ³H-золпидема (K_i = 20 мкМ), чем в связывании ³H-флунитразепама (K_i = 200 мкМ) с бензодиазепиновыми рецепторами коры головного мозга крысы. Следовательно, цирцилиол обладает седативным и снотворным свойствами, вероятно, действующим на так называемый бензодиазепиновый рецептор типа I [151].

Этанольное извлечение из надземной части *S. haematodes* L. – син. *S. pratensis subsp. haematodes* (L.) Arcang. обладает антидепрессантной активностью, значительно увеличивало продолжительность сна, вызванного у мышей пентобарбиталом, и уменьшало возбуждение крыс, вызванное амфетамином. Седативное действие также очевидно из результатов, которые показали увеличение времени гипоксической выживаемости у мышей [152, 153].

Корень *S. miltiorrhiza* Bunge (ш. краснокорневищного) широко используется в Китае для получения препаратов, используемых при лечении неврастенической бессонницы [154]. Из извлечения, полученного диэтиловым эфиром из корней этого растения, были выделены десять дитерпеновых хинонов, которые в исследовании, проведенном радиолигандным методом, ингибируют связывание [³H]-флунитразепама с центральными бензодиазепиновыми рецепторами с IC₅₀ от 0,3 до 36,2 мкМ. Среди выделенных соединений наибольшую активность (IC₅₀=0,3 мкМ) проявляет милтирон, который показывал увеличение аффинитета в присутствии 100 мкМ ГАМК. Милтирон вызывал мышечную релаксацию, седацию, за-

висимость и абстинентный синдром у мышей в дозах 10–60 мг/кг, эффективных в поведенческом испытании. Следовательно, производные милтирона могут представлять собой новый класс транквилизаторов растительного происхождения [155].

В водно-спиртовом извлечении из надземной части *S. plebeia* содержатся флавоноиды (гиспидулин, гомоплантагинин, непетин, непетрин, 6-гидроксильтеолин, апигенин, лютеолин, гиспидулин) и розмариновая кислота [155].

Johnston G.A. с соавт. [156] проводили эксперименты на животных, используя соединения, выделенные из *S. plebeia*. Этилацетатные фракции извлечения, полученного из надземной части, более активны, чем метанольные, вследствие более высокого содержания розмариновой кислоты, которая активна при 10 мг/кг на модели в пентобарбитал-индуцированного сна у мышей. Флавоны гиспидулин (5,7,4'-тригидрокси-3'-метоксифлавоны), выделенный из *S. plebeia*, обладает агонистической активностью к ГАМК-рецепторам.

Род *Satureja* L. (чабер)

Род *Satureja* L. насчитывает до 50 видов, представленных однолетними растениями, полукустарниками и кустарниками, которые распространены преимущественно в странах Азии, Ближнего Востока и Средиземноморья [157].

Наибольшее применение в народной и официальной медицине получили лекарственные препараты из травы *Satureja hortensis* L. (чабера садового (огородного)), однолетнего травянистого растения, которое произрастает и культивируется на юге Европы, в Средней Азии, Турции, на Кавказе. Водные извлечения и эфирное масло из надземной части чабера обладают инсектицидной, антибактериальной и антигельминтной активностью, применяются при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, головной боли, головокружении, тахикардии и др. Химический состав эфирного масла представлен преимущественно терпенами и ароматическими соединениями (карвакрол, тимол, п-цимен, γ-терпинен, α- и β-пинен, сабинен, лимонен, карвон, кариофилленоксид), водно-спиртовое извлечение содержит фенилпропаноиды (розмариновую, кофейную, изоферуловую, хлорогеновую кислоты) и флавоноиды (нарингенин, кверцетин, апигенин, кемпферол, лютеолин и их гликозиды) [157].

Водно-спиртовое извлечение из травы *S. hortensis* исследовали на наличие антидепрессивной активности на моделях «приподнятый крестообразный лабиринт», «принудительное плавание» и в тестах по принудительной иммобилизации на крысах линии *Wistar*. Было установлено, что исследуемое извлечение снижает депрессию у испытуемых животных в дозе 400 мг/кг [158].

Карвакрол, присутствующий в эфирном масле *S. hortensis*, введенный мышам внутрь в дозах 12,5, 25 и 50 мг/кг, проявил в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» анксиолитический эффект, который нивелировался под влиянием антагониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенила. Вме-

сте с тем, карвакрол не проявил седативных или миорелаксирующих свойств и не повлиял на двигательную активность [159].

Род *Schizonepeta* (Benth.) Briq. (схизонепета)

Род *Schizonepeta* (Benth.) Briq. состоит из 3 видов многолетних или однолетних травянистых растений, произрастающих преимущественно в Сибири, Приморье и Северном Китае [160].

Наиболее изученным видом является *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. – syn. *Nepeta multifida* L. (схизонепета многонадрезанная, или рассеченокотовник) – многолетнее травянистое растение, произрастающее в травостое луговых степей, остепненных и лесных суходольных лугов на юге Сибири, в Якутии, на Дальнем Востоке, в Средней Азии и Монголии. В надземной части растения содержится до 1,6% эфирного масла [160].

Сухой экстракт из травы *S. multifida* в диапазоне доз 50–300 мг/кг увеличивает количество взятий воды в методике конфликтной ситуации по Vogel. При этом эффективность экстракта (в диапазоне доз 100–300 мг/кг) по ряду параметров превосходила таковую лекарственных препаратов корневищ с корнями валерианы [161].

Сухой экстракт из травы *S. multifida* в диапазоне доз 50–200 мг/кг обладает выраженной анксиолитической, антидепрессивной, ноотропной и противосудорожной активностью, в дозе 300 мг/кг – умеренными седативными свойствами. Анксиолитический эффект в большей степени реализуется за счет входящих в его состав эфирного масла и лютеолин-7-О-глюкозида, в меньшей степени – урсоловой кислоты. Экстракт травы *S. multifida* в экспериментально-терапевтической дозе обеспечивает выраженную фармакотерапевтическую эффективность при хронических стрессовых ситуациях, уменьшает чувство страха и тревоги, восстанавливает эмоциональный статус, способствует сохранению памятного следа, ограничивает выраженность стрессорных изменений во внутренних органах животных, а также образование регрессивных форм нейронов в структурах головного мозга. Основными фармакологическими механизмами, определяющими анксиолитическое, антидепрессивное и нейропротективное влияние сухого экстракта травы *S. multifida* являются: ограничение гиперактивации симпатно-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем, ингибирование свободнорадикальных процессов, активация антиоксидантной системы организма и ГАМК-ергической нейротрансмиссии, нормализация энергетического метаболизма, при одновременной способности оказывать антиоксидантное, мембраностабилизирующее, стресс-протективное и антигипоксическое действие [160].

Род *Scutellaria* L. (шлемник)

Scutellaria L. – один из крупных родов, объединяющий около 350 видов, широко распространенных в умеренных субтропических и тропических регионах, включая Европу, Северную Америку и Восточную Азию [162]. Большинство из них – многолетние, редко

однолетние, травянистые растения, реже кустарники и кустарнички. В отличие от большинства представителей сем. *Lamiaceae*, которые являются эфирномасличными и относятся к подсемейству *Nepetoideae* (котовниковые), представители рода *Scutellaria* образуют подсемейство *Scutellarioideae* (шлемниковые) и относятся к числу красильных растений. Наиболее известным представителем рода является *Scutellaria baicalensis* Georgi (ш. байкальский), многолетнее травянистое растение, ареал которого охватывает российские Прибайкалье, Приамурье, Приморский край, а также Монголию, Китай, Корею.

Корни *S. baicalensis* содержат флавоноиды (байкалин, скутелларин, байкалеин, апигенин, лютеолин и др.), халконы, изофлавоны, бифлавоны, лигнотифлавоноиды, фенилпропаноиды, фитостерины, сапонины и др. Этот вид относят к числу самых популярных лекарственных растений в народной медицине Китая, Монголии и Дальнего Востока. Препараты из его корней оказывают выраженное седативное и противоэпилептическое действие [163].

В качестве основных активных компонентов *S. baicalensis* обычно рассматриваются флавоноиды байкалин и вогонин.

Байкалин (7-О-глюкуронид 5,6,7-тригидроксифлавона) в экспериментах на крысах и мышах (7,5–30 мг/кг) оказывал анксиолитический эффект, но не влиял на двигательную активность мышей [169]. Байкалин взаимодействует предпочтительно с субтипами ГАМК- α -рецепторов, содержащих субъединицы α -2 и α -3, в отличие от бензодиазепинов, не обладающих подобной специфичностью [12].

Вогонин – главный компонент *S. baicalensis*, вызывающий в дозе 7,5–30 мг/кг анксиолиз у самцов мышей в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» [164]. Вогонин проявляет нейропротекторное и анксиолитическое действие и, обладая выраженным сродством к активным бензодиазепиновым центрам ГАМК-эргических рецепторов, ингибирует активацию микроглии [165, 166].

В медицине стран Европы надземную часть *S. lateriflora* L. (ш. бокоцветного), более 200 лет широко применяют для получения лекарственных препаратов – мягкого релаксанта и средства для лечения беспокойства, нервного напряжения и судорог [167]. Флавоноиды байкалин и байкалеин считаются главными активными соединениями в траве *S. lateriflora*. Байкалеин определен, как лиганд бензодиазепинового рецептора (со слабой аффинностью), и продемонстрировал седативное и анксиолитическое действие, которое осуществляется через ГАМК- α -небензодиазепиновые участки [168].

Водно-спиртовое извлечение из травы *S. lateriflora* исследовали в поведенческих тестах *in vivo* на крысах. Извлечение (после удаления этанола) вводили в смеси с молоком: в испытуемой группе вводили по 100 мг суммы экстрактивных веществ в 1 мл молока, в контрольной – только 1 мл молока. Было обнаружено, что крысы, получавшие извлечение демонстрировали более рискованное и менее тревожное поведение, чем крысы в контрольной группе [169].

Род *Stachys* L. (чистец)

Род *Stachys* L. состоит из более чем 270 видов, распространенных по всему миру многолетних, реже однолетних травянистых растений или полукустарников [170]. Среди них активно исследуются *Stachys officinalis* (L.) Trevis. (чистец аптечный или лекарственный) – син.: *Betonica officinalis* L. – буквица лекарственная), *S. palustris* L. (ч. болотный), *S. lavandulifolia* Vahl. (ч. лавандолистный), *S. tibetica* Vatke. (ч. тибетский), *S. betoniciflora* Rupr. (ч. буквицецветный) – син. *Betonica foliosa* Rupr. (буквица облиственная), *S. sylvatica* L. (ч. лесной) и др.

В водно-спиртовых извлечениях из травы различных видов *Stachys* обнаружены флавоноиды (лютеолин, апигенин, скутелларин, стахифлазид, витексин), хиноны, иридоиды (гарпагид, гарпагозид, ацетилгарпагид, аюгол, аюгозид), фенольные кислоты, дитерпеноиды (стахизовая кислота, абиетатриен, аюанон, стахилон), в составе эфирного масла – D-гермакрен, β-фелландрен, α- и β-пинены, мирцен [60, 170, 171]. В водно-спиртовых извлечениях из надземной части *S. tibetica* присутствует флавоноидный гликозид апигенин-7-глюкозид, в эфирном масле – аципилен (66,4%), фенхильный спирт (8,9%), α-пинен (8,2%), оксид карифиллена (4,7%), ментол (1,7%) и гераниол (1,3%) [172]. В надземных частях *S. betoniciflora* содержатся флавоноиды, производные апигенина, азотистое основание стахидрин, иридоиды, эфирное масло [173].

Извлечения из травы различных видов *Stachys* издавна применяются в народной медицине, в частности, при гинекологических кровотечениях. Водно-спиртовое извлечение из травы *S. sylvatica* проявляет выраженные гипотензивное и седативное действия, причем по последнему превосходит такое же настойки из травы пустырника [173, 174].

Фракции, полученные из надземной части *S. lavandulifolia* экстракцией петролейным эфиром, этилацетатом, бутанолом и водой, испытывали на спонтанную двигательную активность и поведение мышей в модели «приподнятый крестообразный лабиринт». Исследуемые образцы (после удаления органических растворителей) вводили внутривентально самцам мышей в различных дозах за 30 мин до оценки поведения. Водно-спиртовое извлечение (50 мг/кг), фракции, полученные петролейным эфиром (25 и 50 мг/кг), этилацетатом (25 и 50 мг/кг) и водой (50 мг/кг), значительно увеличивали время проведения и число входов в открытые рукава. Бутанольная фракция до 50 мг/кг не оказывала существенного влияния ни на один из измеренных параметров. Спонтанная локомоторная активность значительно снижалась у животных, которым вводили каждую фракцию, по сравнению с физиологическим раствором. Этилацетатная и водная фракции показали минимальное и максимальное снижение активности, соответственно. Анксиолитические эффекты фракций этилацетатной, петролейноэфирной и водной могут быть связаны с содержанием флавоноидов, фенилпропаноидов или терпеноидов [174].

Водно-спиртовое извлечение из травы *S. lavandulifolia* и его эфирное масло вводили внутривентально самцам мышей в различных дозах за

30 мин перед оценкой поведения. В дозе 100 мг/кг и выше оно увеличивало количество входов и продолжительность времени, проводимого животными в открытых рукавах, и уменьшало количество входов и продолжительность времени, проводимого животными в закрытых рукавах. В дозах ниже 100 мг/кг извлечение не оказывало существенного влияния ни на один из параметров, измеряемых на модели «приподнятый крестообразный лабиринт». В дозе 100 мг/кг извлечение продлевало продолжительность сна, вызванного кетаминном, и уменьшало локомоторную активность у мышей. Оно обладает анксиолитическим эффектом с относительно более низкой седативной активностью, чем диазепам. Эфирное масло *S. lavandulifolia* в дозах до 100 мг/кг не оказывало существенного влияния на поведение мышей [175].

Метанольные извлечения (после удаления экстрагента), полученные из корней и травы *S. tibetica* в дозах 200 и 400 мг/кг, значительно увеличивали количество входов и продолжительность пребывания в открытых рукавах ($P < 0,01$), и уменьшали количество входов и продолжительность пребывания в закрытых рукавах. В то же время извлечения сокращали продолжительность пребывания животных в центре лабиринта (латентность) [176].

Kumar D. и др. [176] выделили из *S. tibetica* флавоноиды и оценили их анксиолитическую активность на крысах линии *Wistar*. В группе, получавшей апигенин-7-глюкозид, количество входов животных в открытые рукава и продолжительность пребывания в них увеличивались, в то время как эти показатели применительно к закрытым рукавам снижались. Это соединение в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» проявило анксиолитический потенциал, сравнимый с эталонными препаратами – апигенином и диазепамом.

В тесте на социальное взаимодействие влияние апигенин-7-глюкозида в дозах 25 и 50 мг/кг уменьшало агрессивное поведение крыс-альбиносов, при этом значительно увеличивалось время их социального взаимодействия при ярком свете, в знакомых и незнакомых условиях.

Эфирное масло, полученное из надземной части *S. tibetica*, в тесте «платформа с отверстиями» значительно увеличивало количество заглядываний животных в отверстия, число входов и время, проведенное в открытых рукавах в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». В тесте «темно-светлая камера» наблюдалось увеличение числа выходов животных на светлую сторону и продолжительность их пребывания на ней. Результаты указывают на то, что исследуемое эфирное масло обладает анксиолитическим действием [177].

Влияние метанольных извлечений из травы четырех балканских эндемичных таксонов *Stachys*: *S. anisochila* Vis. Et Pancic, *S. beckeana* Dorfl. Et Hayek, *S. plumosa* Griseb. (ч. оперенный) и *S. alpina* subsp. *dinarica* L. (ч. альпийский), вводимых внутривентально в диапазоне 100–400 мг/кг, на поведенческую активность исследовано на взрослых крысах-самцах линии *Wistar* в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», в ходе наблюдения спонтанной локомо-

торной активности, в тестах на прочность и сжатие, в основном предсказывающих анксиолитическое, седативное и миорелаксантное действия. В результате установлено, что исследованные извлечения из травы *Stachys* не обладают анксиолитической или миорелаксантной активностью, а *S. beckeana* при 400 мг/кг оказывает анксиогеноподобный эффект. Исследование, проведенное с использованием селективного антагониста бензодиазепиновых рецепторов – β -карболин-3-карбоксилат-трет-бутиловым эфиром, показало, что седативный эффект метанольного извлечения *S. alpina* subsp. *dinarica* частично опосредовался ГАМК- α -рецепторами, содержащими α -1-субъединицу. Поведенческие эффекты извлечений из надземных частей *S. anisochila* и *S. plumosa* не отличались. Во всех извлечениях были обнаружены хлорогеновая кислота и вербаскозид. Флавоноидная фракция *S. anisochila*, *S. beckeana* и *S. alpina* subsp. *dinarica* состояла из изоскутелларина и гипохлорогеновых гликозидов, тогда как фракция *S. plumosa* содержала апигениновые гликозиды. Результаты показывают психотропный потенциал флавоноидов четырех эндемичных таксонов *Stachys*, из которых *S. alpina* subsp. *dinarica* оказался наиболее перспективным для получения препарата седативного действия [178].

Род *Thymus* L. (тимьян)

Род *Thymus* L. – один из наиболее крупных в сем. *Lamiaceae*, к нему относят несколько сотен видов, распространенных преимущественно в Евразии и Северной Африке. На территории России и сопредельных государств насчитывается около 170 видов [56]. Представители рода – низкорослые кустарнички и полукустарнички, принадлежащие к эфирномасличным растениям. В составе эфирного масла из различных образцов травы видов рода *Thymus* обнаружены: тимол (12–61%), карвакрол (0,4–20,6%), 1,8-цинеол (0,2–14,2%), п-цимен (9,1–22,0%), линалоол (2,2–4,8%), борнеол (0,6–7,5%), альфа-пинен (0,9–6,6%), камфора (до 7,3%) и др. [179]. Наиболее изученными видами являются *T. vulgaris* L. (т. обыкновенный) и *T. serpyllum* L. (т. ползучий (чабрец)), последний имеет большее распространение в природе. Трава обоих видов используется для получения лекарственных препаратов, которые широко применяются в медицине.

В исследовании F. Komaki и др. [180] водно-спиртовое извлечение из листьев *T. vulgaris* при недельном пероральном введении крысам-самцам линии *Wistar* проявило анксиолитический эффект на модели «приподнятый крестообразный лабиринт».

Тимол (монотерпеновый фенол – 2-изопропил-5-метилфенол) – доминирующий компонент эфирного масла *T. vulgaris*, в дозе 20 мг/кг значительно

увеличивает продолжительность пребывания мышей альбиносов линии *Swiss* в открытых рукавах в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» [181].

Метанольные извлечения и эфирные масла из надземных частей *T. fallax* Fisch. et C. A. Mey. (т. обманчивого), *T. kotschyanus* Boiss. et Hohen. (т. Кочи), *T. pubescens* Boiss. et Kotschy ex Celak. (т. пушистого) в тесте «принудительное плавание» значительно уменьшали период неподвижности животных, по сравнению с контролем, и проявляли дозозависимую антидепрессантную активность. Результаты испытаний показали, что извлечение и эфирное масло из травы *T. fallax* обладают большей антидепрессантной активностью, чем таковые из травы *T. kotschyanus* и *T. pubescens* [182].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре приведены некоторые итоги научных исследований фармакологической активности различных фракций БАВ, эфирных масел и отдельных соединений, полученных преимущественно из надземных частей растений, представителей семейства *Lamiaceae*.

Большинство рассматриваемых видов растений играют важную роль в традиционной медицине разных стран и имеют лечебное и лечебно-профилактическое значение в стресс-корректирующей терапии. Многие из них, будучи фармакопейными, являются источниками ЛРС в современной фармации и медицине.

Представители семейства *Lamiaceae* часто становятся объектами научных исследований, в которых ведется поиск новых седативных, анксиолитических и нейропротекторных средств, при этом большое внимание уделяется как сравнительно хорошо изученным видам растений (например, из родов *Salvia*, *Stachys*, *Thymus*), так и малоизученным родам, включая тропические и субтропические, не представленные во флоре России (*Agastache*, *Clerodendrum*, *Clinopodium*, *Eremostachys*, *Leucas* и др.).

Данный обзор охватил 71 вид из 30 родов семейства. При достаточно значительном уровне изученности, который можно отметить при анализе данной публикации, большое число потенциально ресурсных видов остается не затронутым. В дальнейшем они могут представлять фармакогностический интерес и иметь практическое использование, в частности, для создания новых лекарственных препаратов нейротропного действия.

Проведенный аналитический обзор позволяет оценить современный уровень изученности нейротропной активности различных субстанций, полученных из сырья растений семейства *Lamiaceae*, и наметить перспективные направления научных исследований для создания новых лекарственных препаратов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. М.: Медицина, 1991. 319 с.
2. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология. М.: Медицина, 1997. 282 с.
3. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Пер. с англ. В.И. Кандоры и А.А. Рогова. М.: Медгиз, 1969. 253 с.
4. Аляутдин Р.Н., Гусейнов М.Д., Зилфикаров И.Н., Романов Б.К. Стресс-протекторная фитотерапия // Биомедицина. 2011. №3. С. 115–119.
5. Всемирная организация здравоохранения. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / Карманное пособие по оценке и снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Женева, 2007. 22 с.
6. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения 16.12.2019).
7. Кукес В.Г., Булаев В.М., Колхир В.К. Методические указания по доклиническому изучению новых препаратов, разрабатываемых из природного сырья // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. С. 346–348.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. 944 с.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО Издательство «Медицина», 2015. 832 с.
10. Бахтиярова Ш.К., Капышева У.Н., Аблайханова Н.Т., Баимбетова А.К., Жаксымов Б.И., Корганбаева А.А., Ыдырыс А., Болатхан М.Б., Даутова М.Б. Поведение животных в различных тестах // Междунар. журн. прикладн. и фунд. иссл. 2017. №8. С. 92–96.
11. Зупанец И.А., Бездетко Н.В. Фармацевтическая опека: симптоматическое лечение тревожных состояний // Провизор. 2002. № 24. С. 35.
12. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пущино: Synchrobook, 2013. 310 с.
13. Pereira P., de Oliveira P.A., Ardenghi P., Rotta L., Henriques J.A., Picada J.N. Neuropharmacological Analysis of Caffeic Acid in Rats // Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. 2006. N 99. P. 374–378. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_533.x.
14. Lallemand-Guilbert N., Bézanger-Beauquesne L. Recherches sur les flavonoides quelques Labiees medicinales (romarin, menthe poivrée, suage officinale) // Plantes Médicinales et Phytothérapie. 1970. Vol. 4. P. 92–107.
15. Pereira P., Tysca D., Oliveira P., da Silva L.F., Brum L.F., Picada J.N., Ardenghi P. Neurobehavioral and genotoxic aspects of rosmarinic acid // Pharmacological Research. 2005. Vol. 52. Is. 3. P. 199–203. DOI: 10.1016/j.phrs.2005.03.003.
16. Gurgel do Vale T., Couto Furtado E., Jr. Santos J.G., Viana G.S.B. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* // Phytomedicine. 2002. Vol. 9. No. 8. P. 709–714. DOI: 10.1078/094471102321621304.
17. Gomes P.B., Feitosa M.L., Silva M.I., Noronha E.C., Moura B.A., Venâncio E.T., Rios E.R., de Sousa D.P., de Vasconcelos S.M., Fonteles M.M., de Sousa F.C. Anxiolytic-like effect of the monoterpene 1,4-cineole in mice. Pharmacol Biochem Behav. 2010. Vol. 96(3). P. 287–293. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.05.019.
18. The Plant List (2013). Version 1.1. URL: <http://www.theplantlist.org> (дата обращения 16.12.2019).
19. Флора СССР. Т. 20 / Ред. Шишкин Б.К. М.–Л.: Изд-во АН СССР, 1954. 556 с.
20. Fuentes-Granados R., Widrlechner M.P., Wilson L.A. An overview of *Agastache* research // Journal of Herbs, Spices and Medicinal Plants. 1998. Vol. 6 (1). P. 69–97.
21. Estrada-Reyes R., López-Rubalcava C., Ferreyra-Cruz O.A., Dorantes-Barrón A.M., Heinze G., Moreno Aguilar J., Martínez-Vázquez M. Central nervous system effects and chemical composition of two subspecies of *Agastache mexicana*; an ethnomedicine of Mexico // Journal of Ethnopharmacology. 2014. Vol. 153(1). P. 98–110. DOI:10.1016/j.jep.2013.12.057.
22. Molina-Hernandez M., Tellez-Alcantara P., Martinez E. *Agastache mexicana* may produce anxiogenic-like actions in the male rat // Phytomedicine. 2000. Vol. 7(3). P. 199–203. DOI: 10.1016/S0944-7113(00)80004-5.
23. Zielińska S., Matkowski A. Phytochemistry and bioactivity of aromatic and medicinal plants from the genus *Agastache* (Lamiaceae) // Phytochemistry Reviews. 2014. Vol. 13. P. 391–416. DOI: 10.1007/s11101-014-9349-1.
24. Luvah G.M., Ochieng C.O., Ishola I.O., Manguro L.O.A., Owuor P.O. Anxiolytic-Like Effect of Underground Parts of *Ajuga remota* Benth (Lamiaceae) and Its Bioactive Constituents in Mice: A Behavioral Study // The Natural Products Journal. 2014. Vol. 4(3). P. 211–216. DOI: 10.2174/221031550403141210114012.
25. Uddin M.J., Ali Reza A.S.M., Abdullah-Al-Mamun M., Kabir M.S.H., Nasrin M.S., Akhter S., Arman M.S.I., Rahman M.A. Antinociceptive and Anxiolytic and Sedative Effects of Methanol Extract of *Anisomeles indica*: An Experimental Assessment in Mice and Computer Aided Models // Front Pharmacol. 2018. Vol. 9. P. 246. DOI: 10.3389/fphar.2018.00246.
26. Citoglu G., Tanker M., Sever B., Englert J., Anton R., Altanlar N. Antibacterial activities of diterpenoids isolated from *Ballota saxatilis* subsp. *saxatilis* // Planta Med. 1998. Vol. 64. P. 484–485.
27. Круглая А.А. Фенольные соединения травы белокудренника черного (*Ballotanigra* L.), произрастающего на Северном Кавказе // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013. Т.21. № 4 (147). С. 226–228.
28. Яницкая А.В., Митрофанова И.Ю. Состав и содержание фенольных соединений в надземной части белокудренника черного, произрастающего в Волгоградской области // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013. № 4 (48). С. 70–71.
29. Daels-Rakotoarison D.A., Seidel V., Gressier B., Brunet C., Tillequin F., Bailleul F., Luyckx M., Dine T., Cazin M., Cazin J.C. Neurosedative and antioxidant activities of phenylpropanoids from *Ballota nigra* // Arzneimittelforschung. 2000. Vol. 50 (1). P. 16–23. DOI: 10.1055/s-0031-1300158.
30. Citoglu G., Tanker M., Sever B. Note Flavonoid Aglycones from *Ballota saxatilis* subsp. *saxatilis* // Pharmaceutical biology. 1999. Vol. 37. No. 2. P. 158–160.
31. European Pharmacopoeia, 8th edition (Ph.Eur. 2013). Strasbourg (FR): Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe (EDQM), 2013. P. 1185–1186.
32. Pieretti S., Di Giannuario A., Capasso A., Nicoletti M. Pharmacological effects of phenylpropanoid glycosides from *Orobanchaceae* // Phytother Res. 1992. Vol. 6 (2). P. 89–93.
33. Vural K., Ezer N., Erol K., Sahin F.P. Anxiolytic and antidepressant activities of some *Ballota* species // J. Pharm. Gazi. 1996. Vol. 13 (1). P. 29–32.
34. Bertrand M.C., Tillequin F., Bailleul F. Two major flavonoids from *Ballota nigra* // Biochemical Systematics and Ecology. 2000. Vol. 28. P. 1031–1033. DOI: 10.1016/S0305-1978(00)00015-6.
35. Vrchovska V., Spilkova J., Valentao P., Sousa C., Andrade P.B., Seabra R.M. Antioxidative properties and phytochemical composition of *Ballota nigra* infusion // Food Chemistry. 2007. Vol. 105. P. 1396–1403. DOI: 10.1016/j.foodchem.2007.05.016.

36. Chaudhary M.A., Ahmed D., Khan S.R. A Study of Ballota limbata as an Alternative Medicine for Eye Diseases // Ethnobotanical Leaflets. 2009. Vol. 13. P. 1088–1095.
37. Vazhayil B.K., Rajagopal S.S., Thangavelu T., Swaminathan G., Rajagounder E. Neuroprotective effect of Clerodendrum serratum Linn. leaves extract against acute restraint stress-induced depressive-like behavioral symptoms in adult mice // Indian J Pharmacol. 2017. Vol. 49(1). P. 34–41. DOI: 10.4103/0253-7613.201028.
38. Cassani J., Escalona G.A.A., Martínez-Vázquez M., Manjarrez N., Moreno J., Estrada-Reyes R. Anxiolytic-Like and Antinociceptive Effects of 2(S)-Neoponcirin in Mice // Molecules. 2013. Vol. 18. P. 7584–7599. DOI: 10.3390/molecules18077584.
39. Wu Z.Y., Li X.W. Flora reipublicae popuplaris sinicae (Zhongguo Zhiwu Zhi) // Beijing Science Press. 1977. Vol. 65.
40. Попова О.И., Никитина А.С. Змееголовник молдавский и иссоп лекарственный: современный взгляд на растение. Волгоград: Издательство ВолгГМУ, 2014. 224.
41. Martínez-Vázquez M., Estrada-Reyes R., Martínez-Laurabaquio A., López-Rubalcava C., Heinze G. Neuropharmacological study of Dracoccephalum moldavica L. (Lamiaceae) in mice: Sedative effect and chemical analysis of an aqueous extract // Journal of Ethnopharmacology. 2012. Vol. 141. P. 908–917. DOI: 10.1016/j.jep.2012.03.028.
42. Nisar M., Khan S., Dar A., W. Rehman, Khan R., Jan I. Antidepressant screening and flavonoids isolation from Eremostachys laciniata (L) Bunge // African Journal of Biotechnology. 2011. Vol. 10 (9). P. 1696–1699.
43. Ngo Bum E., Taiwe G.S., Nkainsa L.A., Moto F.C.O., Seke Etet P.F., Hiana I.R., Bailabar T., Rouyatou, Papa Seyni, Rakotonirina A., Rakotonirina S.V. Validation of anticonvulsant and sedative activity of six medicinal plants // Epilepsy and Behavior. 2009. Vol. 14. P. 454–458. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.12.022.
44. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 4. СПб.–М.: Товарищество научных изданий КМК, 2011. 630 с.
45. Кароматов И.Д., Жумаева Х.Х. Лагохилус опьяняющий // Биология и интегративная медицина. 2017. №1. С. 277–282.
46. Ведмедева Е.В., Тарасова Я.А., Лебедь З.И. Изучение коллекции ляллеманции института масличных культур // Научно-технический бюллетень Института олійних культур НААН. 2010. № 15. С. 39–44.
47. Hyder N., Musharraf S.G., Shyum Naqvi S.B. Diazepam-Like Effects of Lallmantia Royleana Benth. (Lamiaceae) seeds in anxiety disorder // Journal of the Neurological Sciences. 2017. Vol. 381. P. 561–756. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.1713.
48. Манушкина Т.Н., Бугаенко Л.А. Способы размножения лаванды (Lavandula angustifolia Mill.) // Научный журнал Куб ГАУ. 2015. №108 (04). С. 2–11.
49. Prusinowska R., Smigielski K.B. Composition, biological properties and therapeutic effects of lavender (Lavandula angustifolia L.). A review // Herba Polonica. 2014. Vol. 60. No. 2. P. 56–66. DOI: 10.2478/hepo-2014-0010.
50. Rabiei Z., Rabiei S. A review on antidepressant effect of medicinal plants // Bangladesh J Pharmacol. 2017. Vol. 12. P. 1–11. DOI: 10.3329/bjpr.v12i1.29184.
51. Ламрини М., Куркин В.А., Мизина П.Г., Беляева М.В., Арутюнов Ю.И., Онучак Л.А. Флавоноиды и терпеноиды цветков лаванды колосовой // Химия растительного сырья. 2008. № 1. С. 77–80.
52. Ламрини М., Куркин В.А., Мизина П.Г., Беляева М.В., Арутюнов Ю.И., Онучак Л.А. Флавоноиды и эфирное масло цветков лаванды колосовой // Фармация. 2008. № 1. С. 16–19.
53. Kurkin V.A., Lamrini M., Klochkov S.G. Lavandaside from Lavandula spica flowers // Chemistry of Natural Compounds. 2008. T. 44. № 2. С. 169–170.
54. Gilani A.H., Aziz N., Khan M.A., Shaheen F., Jabeen Q., Siddiqui B.S., Herzig J.W. Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of Lavandula stoechas L // Journal of Ethnopharmacology. 2000. Vol. 71(1-2). P. 161–167. DOI: 10.1016/S0378-8741(99)00198-1.
55. Ayanwuyi L.O., Kwanashie H.O., Hussaini I.M., Yaro A.H. Preliminary studies on the behavioural effects of the methanol extract of Leonotis nepetifolia Linn stem in mice // Afr J Tradit Complement Altern Med. 2016. Vol. 13(4). P. 15–21. DOI: 10.21010/ajtcam.v13i4.3.
56. Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР). СПб., 1995. 989 с.
57. Данилов С.А., Штрыголь С.Ю., Степанова С.И. Пустырник: фитохимические особенности и новые грани фармакологических свойств // Провизор. 2011. № 9. С. 27–30.
58. Евдокимова Н.И., Пулатова Т.П., Исамухамедова Г.П. Иридоиды растений семейства яснотковых как фармакологически активные вещества // Орг. и экон. фармации, технол. и фармакол. нектор. лекарств. препаратов. Сб. науч. тр. Ташкент: Ташк. гос. мед. ин-т., 1990. С. 50–53.
59. Макаров В.Г., Александрова А.Е., Шиков А.Н., Шилер Л.В., Рыженков В.Е. Экспериментальное и клиническое изучение влияния препарата иридол на центральную нервную систему // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2006. Т. 69. №3. С. 23–25.
60. Серебряная Ф.К. Эколого-ботанические и фитохимические исследования представителей семейства Lamiaceae в рамках проведения комплексного мониторинга перспективных ресурсных видов флоры Северного Кавказа // Флора и заповедное дело на Кавказе: история и современное состояние изученности: материалы Международной конференции (22–25 мая 2019 г. Пятигорск). Пятигорск, 2019. С. 76–84.
61. Датхаев У.М., Капсаямова Э.Н., Елеуова Э.И., Оразбеков Е.К. Наличие седативного свойства ЛР пустырник // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014. № 1. С. 339–341.
62. Rauwald H.W., Savtschenko A., Merten A., Rusch C., Appel K., Kuchta K. GABAA Receptor Binding Assays of Standardized Leonurus cardiac and Leonurus japonicas Extracts as Well as Their Isolated Constituents // Planta Med. 2015. Vol. 81 (12/13). P. 1103–1110. DOI: 10.1055/s-0035-1546234.
63. Zhang R.-H., Liu Z.-K., Yang D.-S., Zhang X.-J., Sun H.-D., Xiao W.-L. Phytochemistry and pharmacology of the genus Leonurus: The herb to benefit the mothers and more // Phytochemistry. 2018. Vol. 147. P. 167–183. DOI: 10.1016/j.phytochem.2017.12.016.
64. Wojtyniak K., Szymański M., Matławska L. Leonurus cardiaca L. (motherwort): a review of its phytochemistry and pharmacology // Phytother Res. 2013. Vol. 27 (8). P. 1115–1120. DOI: 10.1002/ptr.4850.
65. Кароматов И.Д., Халилова Р.С. Пустырник сердечный – известное лекарственное растение // Биология и интегративная медицина. 2017. №11. С. 236–243.
66. Miłkowska-Leyck K., Filipek B., Strzelecka H. Pharmacological effects of lavandulifolioside from Leonuruscadiaca // J Ethnopharmacol. 2002. Vol. 80(1). P. 85–90.
67. Polyakov N.G. Investigation into biological activity of valerian and motherwort (Leonurus) tinctures on rabbits // Farmakol Toksikol. 1962. Vol. 25. P. 423–427.
68. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б., Щуровская И.Ю. Влияние грандаксина и настойки пустырника на тревожность и световосприятие у молодых людей // Психофармакология и биологическая наркология. 2004. Т. 4. №1. С. 608–611.

69. Islam A., Hussain Md.S., Sen N., Abedin F., Millat Nd. S., Islam M.S., Das A., Kar A., Hussain Md.M. Investigation of in vitro thrombolytic and anti-helminthic activity and in vivo anxiolytic and antidepressant potentiality with phytochemical nature of methanolic extract of *Leucas lavandulifolia* // *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2017. Vol. 6. P. 61–66. DOI: 10.1016/j.scp.2017.09.001.
70. Abdul A., Ahmad K.I. Pharmacological evaluation of Sedative and Hypnotic activities of methanolic extract of *Lycopus europaeus* in mice // *The Journal of Phytopharmacology*. 2013. Vol. 2(4). P. 8–12.
71. Попова Н.В., Литвиненко В.И. Вопросы стандартизации лекарственного растительного сырья – мелиссы листьев // *Фармаком*. 2009. № 2. С. 45–50.
72. Флора Европейской части СССР / под ред. А.А. Федорова. Т. 3. Л.: Наука, 1978. 259 с.
73. Алексеева А.В., Мазур Л.И., Куркин В.А. Мелисса лекарственная: перспективы использования в педиатрической практике // *Педиатрия*. 2011. Т. 90. № 1. С. 90–95.
74. Moradkhani H., Sargsyan E., Bibak H., Naseri B., Sadat-Hosseini M., Fayazi-Barjin A., Meftahizade H. *Melissa officinalis* L., a valuable medicine plant: A review // *J. of Medicinal Plants Research*. 2010. Vol. 4. No. 25. P. 2753–2759.
75. Ondrejovič M., Kraic F., Benkovičová H., Šilhár S. Optimisation of antioxidant extraction from lemon balm (*Melissa officinalis*) // *Czech J. Food Sci.* 2012. Vol. 30. No. 4. P. 385–393.
76. Patora J., Klimek B. Flavonoids from lemon balm (*Melissa officinalis* L., Lamiaceae) // *Acta Polonica Pharmacutica*. 2002. Vol. 59. No. 2. P. 139–143.
77. Воскобойникова И.В., Колхир В.К., Минеева М.Ф., Стрелкова Л.Б. Фито Ново-Сед – новое лекарственное средство растительного происхождения с анксиолитическими и седативными свойствами // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2008. № 1. С. 38–45.
78. Зузук Б.М., Куцник Р.В. Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis* L.): Аналитический обзор // *Провизор*. 2002. № 1. С. 36–39.
79. Зузук Б.М., Куцник Р.В. Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis* L.): Аналитический обзор // *Провизор*. 2002. № 2. С. 21–25.
80. Awad R., Muhammad A., Durst T., Trudeau V.L., Arnason J.T. Bioassay-guided Fractionation of Lemon Balm (*Melissa officinalis* L.) using an In Vitro Measure of GABA Transaminase Activity // *Phytother. Res.* 2009. Vol. 23. P. 1075–1081.
81. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 т. 2018. XIV изд. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения 16.12.2019).
82. Meftahizade H., Sargsyan E., Moradkhani H. Investigation of antioxidant capacity of *Melissa officinalis* L. essential oils // *J. of Medicinal Plant Research*. 1993. Vol. 4. No. 14. P. 1391–1395.
83. Koksai E., Bursal E., Dikici E., Tozoglu F., Gulcin I. Antioxidant activity of *Melissa officinalis* leaves // *J. Med. Plant. Res.* 2011. Vol. 5. No. 2. P. 217–222.
84. Sari A.O., Ceylan A. Yield characteristics and essential oil composition of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) grown in the Aegean region of Turkey // *Turk. J. Agric. For.* 2002. Vol. 26. P. 217–224.
85. Bağdatlı B., Coşge B. The essential oil of lemon balm (*Melissa officinalis* L.), its components and using fields // *J. of Fac. of Agric.* 2006. Vol. 21. No. 1. P. 116–121.
86. Sharafzadeh S., Khosh-Khui M., Javidnia K. Aroma profile of leaf and stem of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) Grown under Greenhouse Conditions // *Advances in Environmental Biology*. 2011. Vol. 5. No. 4. P. 547–550.
87. Sharafzadeh S., Khosh-Khui M., Javidnia K. Effect of nutrients on essential oil components, pigments and total phenolic content of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) // *Advances in Environmental Biology*. 2011. Vol. 5. No. 4. P. 639–646.
88. Куркин В.А., Дубищев А.В., Ежков В.Н., Титова И.Н. Антидепрессантная активность некоторых фитопрепаратов и фенилпропаноидов // *Химико-фармацевтический журнал*. 2006. Т. 40. № 3. С. 33–38.
89. Oniga I., Vlase L., Toiu A., Benedec D., Duda M. Evaluation of phenolic acid derivatives and essential oil content in some *Melissa officinalis* L. varieties // *Farmacia*. 2010. Vol. 58. No. 6. P. 764–769.
90. Patora J., Majda T., Gora J., Klimek B. Variability in the content and composition of essential oil from lemon balm (*Melissa officinalis* L.) cultivated in Poland // *Acta Polonica Pharmacutica*. 2003. Vol. 60. No. 5. P. 395–400.
91. Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Пономарева Н.И., Рябинин С.В. Сравнительное исследование мелиссы лекарственной и шалфея лекарственного на содержание полифенолов // *Вестник ВГУ*. 2009. № 2. С. 49–53.
92. Koch-Heitzmann I., Schultze W. 2000 Jahre *Melissa officinalis* // *Z. Phytotherapie*. 1988. Vol. 9. No. 3. P. 77–85.
93. Coleta M., Campos M.G., Cotrim M.D., Proença da Cunha A. Comparative evaluation of *Melissa officinalis* L., *Tilia europaea* L., *Passiflora edulis* Sims. and *Hypericum perforatum* L. in the elevated plus maze anxiety test // *Pharmacopsychiatry*. 2001. Vol. 34. Suppl. 1. P. 20–21.
94. Lin S.H., Chou M.L., Chen W.C., Lai Y.S., Lu K.H., Hao C.W., Sheen L.Y. A medicinal herb, *Melissa officinalis* L. ameliorates depressive-like behavior of rats in the forced swimming test via regulating the serotonergic neurotransmitter // *J. Ethnopharmacol.* 2015. Vol. 175. P. 266–272. DOI: 10.1016/j.jep.2015.09.018.
95. Taiwo A.E., Leite F.B., Lucena G.M., Barros M., Silveira D., Silva M.V., Ferreira V.M. Anxiolytic and antidepressant-like effects of *Melissa officinalis* (lemon balm) extract in rats: Influence of administration and gender // *Indian J Pharmacol.* 2012. Vol. 44(2). P. 189–192. DOI: 10.4103/0253-7613.93846.
96. Cases J., Ibarra A., Feuillère N., Roller M., Sukkar S.G. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances // *Med J Nutrition Metab.* 2011. Vol. 4(3). P. 211–218. DOI: 10.1007/s12349-010-0045-4.
97. Ibarra A., Feuillere N., Roller M., Lesburgere E., Beracochea D. Effects of chronic administration of *Melissa officinalis* L. extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice // *Phytomedicine*. 2010. Vol. 17(6). P. 397–403. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.01.012.
98. Токарева М.Г., Прожогина Ю.Э., Каленикова Е.И., Джавахян М.А. Фармакогностические и фармакологические аспекты создания новых седативных препаратов на основе лекарственного растительного сырья // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2018. Т. 21. № 3. С. 3–9.
99. Elansary H.O., Ashmawy N.A. Essential oils of mint between benefits and hazards // *J. Essent. Oil Bear. Plants*. 2013. Vol. 16. P. 429–438.
100. Lawrence, B.M. *Mint – The Genus Mentha Medicinal and Aromatic Plants. Industrial Profiles*. CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2007. 547 p.
101. Олисаев В.А., Кадиева Л.С. Дары леса и их использование. Орджоникидзе: 1984. 184 с.
102. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. М., 1993. 464 с.
103. Parveen T., Amin N., Saleem D., Razi F., Haider S., Haleem D.J. Antistress effect of *Mentha piperita* in rats and the role of brain serotonin and dopamine // *Asian Journal of Pharmaceutical and Biological Research (AJPRB)*. 2012. Vol. 2. Is. 1. P. 73–78.
104. Verma S.M., Arora H., Dubey R. Anti-inflammatory and sedative-hypnotic activity of the methanolic extract of the leaves of *Mentha arvensis* // *Ancient Science of Life*. 2003. Vol. 23(2). P. 95–99.

105. Anderson W., Barrows M., Lopez F., Rogers S., Ortiz-Coffie A., Norman D., Hodges J., McDonald K., Barnes D., McCall S., Don J.A., Ceremuga T.E. Investigation of the anxiolytic effects of naringenin, a component of *Mentha aquatica*, in the male Sprague-Dawley rat // *Holist Nurs Pract*. 2012. Vol. 26(1). P. 52–57. DOI: 10.1097/HNP.0b013e31823c003a.
106. Naguib A.M., Ebrahim M.E., Aly H.F., Metawaa H.M., Mahmoud A.H., Mahmoud E.A., Ebrahim F.M. Phytochemical screening of *Nepeta cataria* extracts and their in vitro inhibitory effects on free radicals and carbohydrate-metabolising enzymes // *Nat Prod Res*. 2012. Vol. 26 (23). P. 2196–2198. DOI: 10.1080/14786419.2011.635342.
107. Rabbani M., Sajjadi S. E., Mohammadi A. Evaluation of the Anxiolytic Effect of *Nepeta persica* Boiss. in Mice // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2008. Vol. 5 (2). P. 181–186. DOI: 10.1093/ecam/nem017.
108. Aydin S., Beis R., Ozturk Y., Baser K.H. Nepetalactone: a new opioid analgesic from *Nepeta caesarea* Boiss. // *J Pharm Pharmacol*. 1998. Vol. 50. P. 813–817.
109. Chiej R. The McDonald Encyclopedia of Medicinal Plants. London: McDonald and Co Ltd, 1998. 204 p.
110. Harney J.W., Barofsky I.M., Leary J.D. Behavioral and toxicological studies of cyclopentanoid monoterpenes from *Nepeta cataria* // *Lloydia*. 1978. Vol. 41. P. 367.
111. Sherry C.J., Hunter P.S. The effect of an ethanol extract of catnip (*Nepeta cataria*) on the behavior of the young chick // *Experientia*. 1979. Vol. 35. P. 237.
112. Formisano C., Rigano D., Senatore F. Chemical Constituents and Biological Activities of *Nepeta* Species // *Chemistry and Biodiversity*. 2011. Vol. 8(10). P. 1783–1818. DOI: 10.1002/cbdv.201000191.
113. Hosseini A., Forouzanfar F., Rakhshandeh H. Hypnotic Effect of *Nepeta glomerulosa* on Pentobarbital-Induced Sleep in Mice // *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2016. Vol. 11 (1). P. 25063. DOI: 10.17795/jjnpp-25063.
114. Kolouri S., Firoozabadi A., Salehi A., Zarshenas M.M., Dastgheib S.A., Heydari M., Rezaeizadeh H. *Nepetamenthoides* Boiss. et Buhse freeze-dried aqueous extract versus sertraline in the treatment of major depression: A double blind randomized controlled trial // *Complementary Therapies in Medicine*. 2016. Vol. 26. P. 164–170.
115. Писарев Д.И., Севрук И.А., Малютин А.Ю., Крикун Е.Н., Новикова М.Ю., Гурьев И.В. Исследование состава антоцианов травы *Ocimum basilicum* L. в рамках научно-направленного «Фармацевтический ремейк» // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2016. Т. 2. №2. С. 44–49.
116. Rabbani M., Sajjadi S.E., Vaezi A. Evaluation of anxiolytic and sedative effect of essential oil and hydroalcoholic extract of *Ocimum basilicum* L. and chemical composition of its essential oil // *Res Pharm Sci*. 2015. Vol. 10(6). P. 535–543.
117. Neamati A., Talebi S., Hosseini M., Boskabady M.H., Beheshti F. Administration of Ethanol Extract of *Ocimum basilicum* Leaves Attenuates Depression Like Behavior in the Rats Sensitized by Ovalbumin // *Current Nutrition and Food Science*. 2016. Vol. 12. No. 1. P. 72–78. DOI: 10.2174/1573401311666151030213446.
118. Okoli C.O., Ezike A.C., Agwagah O.C., Akah P.A. Anticonvulsant and anxiolytic evaluation of leaf extracts of *Ocimum gratissimum*, a culinary herb // *Pharmacognosy Res*. 2010. Vol. 2(1). P. 36–40.
119. Tankam J.M., Ito M. Sedative, anxiolytic and antidepressant-like effects of inhalation of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. from Cameroon in mice // *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2014. Vol. 2 (5). P. 1–9.
120. Orafidiya L.O., Agbani E.O., Iwalewa E.O., Adelusola K.A.A., Oyedapo O.O. Studies on the acute and sub-chronic toxicity of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. leaf // *Phytomedicine*. 2004. Vol. 11. P. 71–76.
121. Kumari R., Agrawal A., Dubey G.P. Role of medicinal plants with antidepressant action and its mechanism: a review // *Pharmaceutical and Biological Evaluations*. 2016. Vol. 3. Is. 1. P. 70–82.
122. Ravindran R., Rathinasamy S.D., Samson J., Senthilvelan M. Noise stress-induced brain neurotransmitter changes and the effect of *Ocimum sanctum* (Linn) treatment in albino rats // *J Pharmacol Sci*. 2005. Vol. 98 (4). P. 354–360.
123. Maity T.K., Mandal S., Saha B., Madhumangal P. Effect of *Ocimum sanctum* roots extract on swimming performance in mice // *Phytotherapy research*. 2000. Vol. 14 (2). P. 120–121. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1573(200003)14:2<120::AID-PTR557>3.3.CO;2-S.
124. Jothie R.E., Illuri R., Bethapudi B., Anandhakumar S., Bhaskar A., Chinampudur Velusami C., Mundkinajeddu D., Agarwal A. Anti-stress Activity of *Ocimum sanctum*: Possible Effects on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis // *Phytotherapy Research*. 2016. Vol. 30. P. 805–814. DOI: 10.1002/ptr.5584.
125. Tepe B., Cakir A., Sihoglu Tepe A. Medicinal Uses, Phytochemistry, and Pharmacology of *Origanum onites* (L.): A Review // *Chem. Biodiversity*. 2016. Vol. 13. P. 504–520. DOI: 10.1002/cbdv.201500069.
126. Mombeini T., Mazloumi S., Shams J. Pharmacological Effects of *Origanum vulgare* L. in the Elevated Plus-Maze and Open Field Tests in the Rat // *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology*. 2015. Vol. 3. No. 2. P. 29–36. DOI: 10.22070/JBCP.2015.229
127. Rezaei A., Jafari B., Mousavi G., Nazeri M., Ebadi A., Ahmadi C., Habibi E. Comparative Study of Sedative, Pre-Anesthetic and Anti-Anxiety Effect of *Origanum majorana* Extract with Diazepam on Rats // *Research Journal of Biological Science*. 2011. Vol. 6(11). P. 611–614. DOI: 10.3923/rjbsci.2011.611.614.
128. Tsuji M., Miyagawa K., Takeuchi T., Takeda H. Pharmacological characterization and mechanisms of the novel antidepressive- and/or anxiolytic-like substances identified from *Perillae Herba* // *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2008. Vol. 28 (4). P. 159–167.
129. Ribeiro-Santos R., Carvalho-Costa D., Cavaleiro C., Costa H.S., Gonçalves Albuquerque T., Castilho M.C. A novel insight on an ancient aromatic plant: the rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) // *Trends Food Sci. Technol*. 2015. Vol. 45. P. 355–368. DOI: 10.1016/j.tifs.2015.07.015.
130. Begum A., Sandhya S., Vinod K.R., Reddy S., Banji D. An in-depth review on the medicinal flora *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae) // *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment*. 2013. Vol. 12. P. 61–73.
131. Abdelhalim A., Karim N., Chebib M., Aburjai T., Khan I., Johnston G.A., Hanrahan J. Antidepressant, anxiolytic and antinociceptive activities of constituents from *Rosmarinus officinalis* // *J. Pharm. Pharm. Sci*. 2015. Vol. 18(4). P. 448–459. DOI: 10.18433/j3pw38.
132. Noori A.A.M., Mortazavi M., Kalani N., Marzouni H.Z., Kooti W., Ali-Akbari S. Effect of Hydroalcoholic Extract of *Rosmarinus officinalis* L. Leaf on Anxiety in Mice // *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2016. Vol. 21(4). P. 85–90. DOI: 10.1177/2156587216642101.
133. Miraj, S. An evidence-based review on herbal remedies of *Rosmarinus officinalis* // *Pharm. Lett*. 2016. Vol. 8. P. 426–436.
134. Байкова Е.В. Род шалфей: морфология, эволюция, перспективы интродукции. Новосибирск: Наука, 2006. 248 с.
135. Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Ветрова Е.Н., Пономарева Н.И. Сравнение химико-аналитических методов определения танидов и антиоксидантной активности растительного сырья // *Аналитика и контроль*. 2011. Т. 15. № 2. С. 202–208.
136. Rutherford D.M., Nielsen M.P., Hansen S.K., Witt M.R., Bergendorff O., Stemer O. Isolation and identification from *Salvia officinalis* of two diterpenes which inhibit t-butylbicyclophosphoro-[35S]-thionate binding to chloride channel of rat cerebrocortical membranes in vitro // *Neurosci Lett*. 1992. Vol. 135. P. 224–226.

137. Jäger A.K., Krydsfeldt K., Rasmussen H.B. Bioassay-guided isolation of apigenin with GABA-benzodiazepine activity from *Tanacetum parthenium* // *Phytother. Res.* 2009. Vol. 23. P. 1642–1644. DOI: 10.1002/ptr.2816.
138. Fernández S., Wasowski C., Paladini A.C., Marder M. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis* // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2004. Vol. 77. P. 399–404. DOI: 10.1016/j.pbb.2003.12.003.
139. Kavadias D., Sand P., Youdim K.A., Qaiser M.Z., Rice-Evans C., Baur R., Sigel E., Rausch W.D., Riederer P., Schreier P. The flavone hispidulin, a benzodiazepine receptor ligand with positive allosteric properties, traverses the blood-brain barrier and exhibits anticonvulsive effects // *Br J Pharmacol.* 2004. Vol. 142 (5). P. 811–820. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705828.
140. Kavadias D., Monschein V., Sand P., Riederer P., Schreier P. Constituents of sage (*Salvia officinalis*) with in vitro affinity to human brain benzodiazepine receptor // *Planta Med.* 2003. Vol. 69. P. 113–117. DOI: 10.1055/s-2003-37712.
141. Каибова С.Р., Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н. Перспективы использования видов семейства Lamiaceae флоры Дагестана в медицине // Сб. матер. 24-го Нац. конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докл. М.: Видокс. 2017. С. 142.
142. Lu Y., Foo Y. Polyphenolics of *Salvia* – a review // *Phytochemistry.* 2002. Vol. 59. P. 117–140. DOI: 10.1016/S0031-9422(01)00415-0.
143. González-Cortazar M., Maldonado-Abarca A.M., Jiménez-Ferrer E., Marquina S., Ventura-Zapata E., Zamilpa A., Tortoriello J., Herrera-Ruiz M. Isosakuranetin-5-O-rutinoside: a new flavanone with antidepressant activity isolated from *Salvia elegans* Vahl. // *Molecules.* 2013. Vol. 18 (11). P. 13260–13270. DOI: 10.3390/molecules181113260.
144. Herrera-Ruiz M., García-Beltrán Y., Mora S., Díaz-Vilíz G., Viana G.S.B., Tortoriello J., Ramírez G. Antidepressant and anxiolytic effects of hydroalcoholic extract from *Salvia elegans* // *Journal of Ethnopharmacology.* 2006. Vol. 107(1). P. 53–58. DOI: 10.1016/j.jep.2006.02.003.
145. Rabbani M., Sajjadi S.E., Jafarian A., Vaseghi G. Anxiolytic effects of *Salvia reuterana* Boiss. on the elevated plus-maze model of anxiety in mice // *Journal of Ethnopharmacology.* 2005. Vol. 101. Issue 1–3. P. 100–103. DOI: 10.1016/j.jep.2005.03.034.
146. Javdan N., Estakhr J. Neuropharmacological and antidiarrhoeal activity of ethanolic extract of *Salvia hypoleuca* in rat // *Pharmacology online.* 2011. Vol. 2. P. 905–910.
147. Hosseinzadeh H., Hassanzadeh A.R. Muscle relaxant and hypnotic effects of *Salvia leriifolia* Benth. leaves extract in mice // *Iran J Basic Med Sci.* 2001. Vol. 4. No. 3 (11). P. 130–138.
148. Atanasova-Shopova S., Rusinov K. Effects of the *Salvia sclarea* essential oil on the central nervous system // *Izv Inst Fiziol.* 1970. Vol. 13. P. 89–95.
149. Salah S.M., Jager A.K. Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities // *J Ethnopharmacol.* 2005. Vol. 97. P. 145–149.
150. Marder M., Viola H., Wasowski C., Wolfman C., Waterman P.G., Medina J.H., Paladini A.C. Cirsiliol and caffeic acid ethyl ester, isolated from *Salvia guaranitica*, are competitive ligands for the central benzodiazepine receptors. *Phytomedicine.* 1996. Vol. 3 (1). P. 29–31. DOI: 10.1016/S0944-7113(96)80006-7.
151. Viola H., Wasowski C., Marder M., Wolfman C., Paladini A.C., Medina J.H. Sedative and hypnotic properties of *Salvia guaranitica* St. Hil. and of its active principle, Cirsiliol. // *Phytomedicine.* 1997. Vol. 4 (1). P. 47–52. DOI: 10.1016/S0944-7113(97)80027-X.
152. Akbar S., Tariq M., Nisa M. A study on CNS depressant activity of *Salvia haematodes* Wall. // *Int J Crude Drug Res.* 1984. Vol. 22. P. 41–44.
153. Imanshahidi M., Hosseinzadeh H. The pharmacological effects of *Salvia* species on the central nervous system // *The Phytotherapy research.* 2006. Vol. 20 (6). P. 427–437.
154. Chang H.M., Chui K.Y., Tan F.W., Yang Y., Zhong Z.P., Lee C.M., Sham H.L., Wong H.N. Structure-activity relationship of miltirone, an active central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen) // *J Med Chem.* 1991. Vol. 34. P. 1675–1692. DOI: 10.1021/jm00109a022.
155. Lee C.M., Wong H.N., Chui K.Y., Choang T.F., Hon P.M., Chang H.M. Miltirone, a central benzodiazepine receptor partial agonist from a Chinese medicinal herb *Salvia miltiorrhiza* // *Neurosci Lett.* 1991. Vol. 127. P. 237–241. DOI: 10.1016/0304-3940(91)90802-z.
156. Johnston G.A., Beart P.M. Flavonoids: some of the wisdom of sage? // *Br. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 142. P. 809–810. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705827.
157. Fierascu I., Dinu-Pirvu C.E., Fierascu R.C., Velescu B.S., Anuta V., Ortan A., Jinga V. Phytochemical Profile and Biological Activities of *Satureja hortensis* L.: A Review of the Last Decade // *Molecules.* 2018. Vol. 23 (10). P. 2458. DOI: 10.3390/molecules23102458.
158. Fatemeh M., Masoumeh A.R. Anxiolytic and antidepressant effects of summer savory (*Satureja hortensis*) hydroalcoholic extract in male rats exposed to chronic restraint stress // *Daneshvar medicine.* 2016. Vol. 24. No. 125. P. 31–38.
159. Melo F.H., Venâncio E.T., de Sousa D.P., de França Fonteles M.M., de Vasconcelosa S.M., Viana G.S., de Sousa F.C. Anxiolytic-like effect of Carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement with GABAergic transmission // *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 2010. Vol. 24. P. 437–443. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00788.x.
160. Разуваева Я.Г., Харжеев Д.В., Торопова А.А., Оленников Д.Н. Стресс-протективное и антиоксидантное действие экстракта сухого *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018. № 21(7). P. 5DOI10. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-07-02>.
161. Разуваева Я.Г., Харжеев Д.В., Гармаев Д.Э. Фитотерапия тревожных расстройств // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2015. №12. С. 91–95.
162. Каримов А., Юлдашев М.П., Ботиров Э.Х. Флавоноиды *Scutellaria adenostegia* Briq. // Химия растительного сырья. 2015. №1. С. 63–68.
163. Ким В.Э., Правдюк М.Ф., Коновалов Д.А. Хромато-масс-спектрометрическое исследование фитоэкстракта на основе травы пустырника, корней шлемника байкальского, корневищ с корнями синюхи голубой // Вестник ВГУ, Серия: Химия, Биология, Фармация. 2015. №1. С. 129–131.
164. Gilhotra N., Dhirga D.A review on antianxiety plants // *Natural product radiance.* 2008. Vol. 7. No. 5. P. 476–483.
165. Hui K.M., Huen M.S., Wang H.Y., Zheng H., Sigel E., Baur R., Ren H., Li Z.W., Wong J.T., Xue H. Anxiolytic effect of wogonin, a benzodiazepine receptor ligand isolated from *Scutellaria baicalensis* Georgi // *Biochem Pharmacol.* 2002. Vol. 64(9). P. 1415–1424. DOI: 10.1016/S0006-2952(02)01347-3.
166. Lee H., Kim Y.O., Kim H., Kim S.Y., Noh H.S., Kang S.S., Cho G.J., Choi W.S., Suk K. Flavonoid wogonin from medicinal herb is neuroprotective by inhibiting inflammatory activation of microglia // *FASEB J.* 2003. Vol. 17(13). P. 1943–1944. DOI: 10.1096/fj.03-0057je.
167. Li J., Wang Y.H., Smillie T.J., Khan I.A. Identification of phenolic compounds from *Scutellaria lateriflora* by liquid chromatography with ultraviolet photodiode array and electrospray ionization tandem mass spectrometry // *J Pharm Biomed Anal.* 2012. Vol. 7 (63). P. 120–127. DOI: 10.1016/j.jpba.2012.01.027.
168. De Carvalho R.S., Duarte F.S., de Lima T.C. Involvement of GABAergic non-benzodiazepine sites in the anxiolytic-

- like and sedative effects of the flavonoid baicalein in mice // *Behav Brain Res*. 2011. Vol. 221 (1). P. 75–82. DOI:10.1016/j.bbr.2011.02.038.
169. Metzman H.L. Monograph of *Scutellaria lateriflora* // *Journal of the American Herbalists Guild*. 2006. Vol. 7. No. 1. P. 4–18.
 170. Duru M.E., Cakir A., Harmandar M., Izumi S., Hirata T. The volatile constituents of *Stachys athorecalyx* C. Ktch. from Turkey // *Flavour Fragr. J.* 1999. Vol. 14. P. 12–14.
 171. Javidnia K., Mojab F., Mojahedi S.A. Chemical constituents of the essential oil of *Stachys lavandulifolia* Vahl. from Iran // *Iran. J. Pharm. Res.* 2004. Vol. 3. P. 61–63. DOI: 10.22037/IJPR.2010.299.
 172. Kumar D., Bhat Z.A. Apigenin 7-glucoside from *Stachys tibetica* Vatke and its anxiolytic effect in rats // *Phytomedicine*. 2014. Vol. 21(7). P. 1010–1014. DOI: 10.1016/j.phymed.2013.12.001.
 173. Kartsev V.G., Stepanichenko N.N., Auelbekov S.A. Chemical composition and pharmacological properties of plants of the genus *Stachys* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1994. Vol. 30. Is. 6. P. 645–654. DOI:10.1007/BF00630595.
 174. Rabbani M., Sajjadi S.E., Jalali A. Hydroalcohol Extract and Fractions of *Stachys lavandulifolia* Vahl: Effects on Spontaneous Motor Activity and Elevated Plus-maze Behaviour // *Phytother. Res.* 2005. Vol. 19. P. 854–858. DOI: 10.1002/ptr.1701.
 175. Rabbani M., Sajjadi S.E., Zarei H.R. Anxiolytic effects of *Stachys lavandulifolia* Vahl on the elevated plus-maze model of anxiety in mice // *Journal of Ethnopharmacology*. 2003. Vol. 89. P. 271–276. DOI: 10.1016/j.jep.2003.09.008.
 176. Kumar D., Bhat Z.A., Kumar V., Raja W.Y., Shah M.Y. Anti-anxiety activity of *Stachys tibetica* Vatke // *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2013. Vol. 11 (3). P. 240–244. DOI: 10.1016/S1875-5364(13)60022-9.
 177. Kumar D., Bhat Z.A., Kumar V., Khan N.A., Chashoo I.A., Zargar M.I., Shah M.Y. Effects of *Stachys tibetica* essential oil in anxiety // *European Journal of Integrative Medicine*. 2012. Vol. 4(2). P. 169–176. DOI: 10.1016/j.eujim.2012.01.005.
 178. Savić M.M., Kukić J.M., Grayer R.J., Milinković M.M., Marin P.D., Divljaković J., Van Linn M., Cook J.M., Petrović S.D. Behavioural characterization of four endemic *Stachys* taxa // *Phytother. Res.* 2010. Vol. 24 (9). P. 1309–1316. DOI: 10.1002/ptr.3106.
 179. Uhl S.R. *Handbook of Spices, Seasonings, and Flavorings*. Chapter 4. Lancaster: Technomic Publishing Co Inc. 2000. 329 p.
 180. Komaki A., Hoseini F., Shahidi S., Baharlou N. Study of the effect of extract of *Thymus vulgaris* on anxiety in male rats // *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2016. Vol. 6. P. 257–261. DOI: 10.1016/j.jtcme.2015.01.001.
 181. Bhandari S.S., Kabra M.P. To evaluate anti-anxiety activity of thymol // *Journal of Acute Disease*. 2014. Vol. 3. No. 2. P. 136–140. DOI: 10.1016/S2221-6189(14)60030-5.
 182. Morteza-Semnani K., Mahmoudi M., Riachi G. Effects of Essential Oils and Extracts from Certain *Thymus*. Species on Swimming Performance in Mice // *Pharmaceutical Biology*. 2007. Vol. 45 (6). P. 464–467. DOI: 10.1080/13880200701389177.

АВТОРЫ

Звездина Екатерина Владимировна – аспирант очной формы обучения ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5708-3407>. E-mail: catterina@inbox.ru

Дайронас Жанна Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1274-4512>. E-mail: daironas@mail.ru.

Бочкарева Инна Ивановна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармации ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет». E-mail: bochkarevainna@gmail.com

Зилфикаров Ифрат Назимович – доктор фармацевтических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник отдела фитохимии и стандартизации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8638-9963>. E-mail: dagfarm@mail.ru

Бабаева Елена Юрьевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории Ботанический сад ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». SPIN-код: 4230-0443. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4992-6926>. E-mail: babaevaelena@mail.ru

Ферубко Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». E-mail: eferubko@yandex.ru

Гусейнова Зиярат Агамирзоевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории флоры и растительных ресурсов Горного ботанического сада Дагестанского федерального исследовательского центра РАН. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-0355-4132>. E-mail: guseinovaz@mail.ru

Серебряная Фатима Казбековна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, научный сотрудник Эколого-ботанической станции БИН РАН (Перкальский дендрологический парк). ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9409-9344>. E-mail: f.k.serebryanaya@pmedpharm.ru

Каибова Сабина Равидиновна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID 0000-0003-2773-6387. E-mail: kaibova.00@mail.ru

Ибрагимов Тимур Алгасанович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры аналитической и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет» Минобрнауки России. ORCID 0000-0001-9809-1120. E-mail: aloefarm@mail.ru

УДК: 615.1:665.12:665.334.82



РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТАВА МАСЕЛ СЕМЯН *NIGELLA SATIVA* L.

С.В. Горяинов, А.В. Хромов, Г. Бакуреза, Эспарса Сесар, В.А. Ивлев, А.Н. Воробьев,
Р.А. Абрамович, О.Г. Потанина, О.О. Новиков

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

E-mail: goryainovs@list.ru

Получено 09.10.2019

Рецензия (1) 15.11.2019

Рецензия (2) 01.12.2019

Принята к печати 30.12.2019

В данной статье представлены результаты исследования химического состава липидного комплекса из семян черного тмина, выращенного в различных географических условиях. Актуальной остается задача всестороннего изучения химического состава растения и его отдельных частей, обусловленная широким спектром его фармакологической активности.

Цель данной работы – сравнительное исследование жирнокислотного состава, неомыляемой фракции и состава эфирных масел семян чёрного тмина, выращенного в различных регионах мира.

Материалы и методы. Совокупностью методов хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ¹H изучен качественный и количественный состав липидного комплекса семян чёрного тмина. Все эксперименты проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XIV издания, приведенными в соответствующих общих фармакопейных статьях.

Результаты. Установлены профили и оценено содержание жирных кислот, стеридов, тритерпеновых спиртов, эфирных масел и тимохинона, обнаруженных в липидном комплексе. Омыляемая часть комплекса представлена триглицеридами (81,7–95,3%), присутствуют ди- (3,9–15,2%) и моноглицериды (0,7–4,1%). Они содержат в составе преимущественно линолевую (55,8–60,6%), олеиновую (21,8–24,6%), пальмитиновую (10,0–12,8%), стеариновую (2,4–3,2%) и *цис*-11,14-эйкозадиеновую (2,3–2,6%) кислоты. Содержание стеридов и тритерпеновых спиртов в липидном комплексе составило 0,4–0,7%, до 70% фракции представлено β-ситостерином (22,5–29,2%), циклоартенолом (20,1–36,6%) и 24-метиленициклоартенолом (9,5–19,9%). В следовых количествах (до 1,0%) во всех образцах был обнаружен холестерин. Содержание тимохинона в липидных комплексах варьировалось в пределах 0,7–2,6%.

Заключение. Проведено сравнительное изучение липидного комплекса из семян черного тмина, выращенного в различных географических условиях, выявлены соединения-маркеры, а также нормы их содержания для определения подлинности сырья (тимохинон, пара-цимен, *цис*-11,14-эйкозадиеновая кислота).

Ключевые слова: чёрный тмин, *Nigella sativa* L., жирное масло, эфирное масло, хромато-масс-спектрометрия, спектроскопия ЯМР

RESULTS OF A COMPARATIVE STUDY OF *NIGELLA SATIVA* L. SEEDS OILS COMPOSITION

S.V. Goryainov, A.V. Khromov, G. Bakureza, Esparsa Cesar, V.A. Ivlev, A.N. Vorobyev,
R.A. Abramovich, O.G. Potanina, O.O. Novikov

Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education
“Peoples’ Friendship University of Russia”
6, Miklouho-Maclay St., Moscow, Russia 117198

E-mail: goryainovs@list.ru

Received 9 October 2019

Review (1) 15 November 2019

Review (2) 1 December 2019

Accepted 30 December 2019

Для цитирования: С.В. Горяинов, А.В. Хромов, Г. Бакуреза, Эспарса Сесар, В.А. Ивлев, А.Н. Воробьев, Р.А. Абрамович, О.Г. Потанина, О.О. Новиков. Результаты сравнительного исследования состава масел семян *Nigella Sativa* L. *Фармация и фармакология*. 2020;8(1):29-39. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-29-39

© С.В. Горяинов, А.В. Хромов, Г. Бакуреза, Эспарса Сесар, В.А. Ивлев, А.Н. Воробьев, Р.А. Абрамович, О.Г. Потанина, О.О. Новиков, 2020

For citation: S.V. Goryainov, A.V. Khromov, G. Bakureza, Esparsa Cesar, V.A. Ivlev, A.N. Vorobyev, R.A. Abramovich, O.G. Potanina, O.O. Novikov. Results of a comparative study of *Nigella Sativa* L. seeds oils composition. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(1):29-39. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-29-39

This article presents results of the chemical composition study of the seeds oils lipid complex of *Nigella Sativa* L. grown under various geographic conditions. The task of the comprehensive study of the chemical composition of the plant and its individual parts remains relevant due to the wide spectrum of its pharmacological activity.

The aim of this work is a comparative study of the fatty acid composition, a non-saponifiable fraction and the composition of essential oils of *Nigella Sativa* L. seeds grown in different regions of the world.

Materials and methods. The combination of chromatography-mass spectrometry and ¹H-NMR spectroscopy methods made it possible to study the qualitative and quantitative composition of *Nigella Sativa* L. lipid complex seeds. All the experiments were carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia, 14th Ed, given in the corresponding general pharmacopoeial monographs.

Results. Profiles have been established and the content of fatty acids, sterines, triterpene alcohols, essential oils and thymoquinone found out in the lipid complex, has been estimated. The saponifiable portion of the complex is represented by triglycerides (81.7–95.3%), di- (3.9–15.2%) and monoglycerides (0.7–4.1%). They mainly contain linoleic (55.8–60.6%), oleic (21.8–24.6%), palmitic (10.0–12.8%), stearic (2.4–3.2 %) and cis-11.14-eicosadiene (2.3–2.6%) acids. In the lipid complex, the contents of sterines and triterpene alcohols were 0.4–0.7%; up to 70% of the fraction was represented by β -sitosterol (22.5–29.2%), cycloartenol (20.1–36.6%) and 24 methylenecycloartanol (9.5–19.9%). In the trace amounts (up to 1.0%), cholesterol has been detected in all the samples. In the lipid complexes, the content of thymoquinone ranged from 0.7 to 2.6%.

Conclusion. A comparative study of the seeds lipid complex of *Nigella Sativa* L. grown under various geographic conditions, has been carried out. The marker compounds as well as their content standards for determining the authenticity of raw materials (thymoquinone, paracimen, cis-11.14-eicosadienic acid), have been identified.

Keywords: *Nigella sativa* L., fatty oil, essential oil, chromatography-mass spectrometry, NMR spectroscopy

ВВЕДЕНИЕ

Черный тмин (*Nigella sativa* L.) с античных времён культивируется в Средиземноморье, в Северной Африке, в Средней Азии, в Индии, на Ближнем востоке. На территории России он может произрастать и вызревать на Северном Кавказе, в Татарстане [1–4].

Семена черного тмина используют в качестве пряности (нигелла) и масличного сырья. Они могут содержать до 70% масла [5].

Масло чёрного тмина обладает широким спектром фармакологической активности и поэтому широко применяется в народной медицине стран Востока. Сегодня существует большое количество научных работ, посвящённых изучению фармакологической активности данного растительного сырья [6–11].

Жирное масло семян чёрного тмина богаче подсолнечного масла пальмитиновой кислотой и относительно редко встречающимися жирными кислотами группы C20. По сравнению с пальмовым маслом, оно гораздо богаче полиненасыщенными жирными кислотами и также содержит достаточно много пальмитиновой кислоты [5, 12, 13].

Неомыляемые компоненты масел чёрного тмина представлены комплексом стеринов, монотерпенов, дитерпенов и тритерпенов. В свою очередь, чёрный тмин является ценным источником эфирного масла, которое состоит из терпенов и продуктов их окисления, конденсации и циклизации – фенолов, тимогидрохинона и тимохинона. Общее содержание эфирного масла в семенах чёрного тмина составляет от 0,5 до 3% от воздушно-сухого сырья [3, 14, 15].

Для изучения фитохимического состава чёрного тмина использованы современные инструментальные методы, в т. ч. газовая хроматография и высокоэффективная жидкостная хроматография с

различными видами детекции [14–20], метод ядерного-магнитного резонанса [21].

В составе эфирного масла чёрного тмина отмечается достаточно высокое содержание тимохина, которое связано с тем, что тимохин является конечным продуктом окисления в этой цепочке превращений терпенов, поэтому он и накапливается в масле в наибольшем количестве. Тимохин может испытывать дальнейшие превращения, например, на свету он димеризуется, образуя дитимохин, что говорит о его фоточувствительности. Дитимохин – продукт димеризации тимохина менее изучен и предположительно, также как тимохин может обладать противоопухолевым действием [22–25].

В настоящее время сведения о сравнительном химическом составе семян *Nigella sativa* L. в зависимости от региона произрастания в доступных нам литературных источниках отсутствуют. В этой связи актуальным представляется проведение данных исследований

ЦЕЛЮ данной работы явилось сравнительное исследование жирнокислотного состава, неомыляемой фракции и состава эфирных масел семян черного тмина, выращенного в различных регионах мира.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы семян черного тмина были получены из 7 различных эколого-экономических районов земного шара: Йемен, Российская Федерация (респ. Татарстан), Индия, Таджикистан, Эфиопия, Египет, Израиль в период 2017-2018 гг. Подлинность сырья проверяли микроскопическим методом в соответствии с требованиями ГФ XIV издания, ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» и

ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия». Исследуемые масла были получены из семян чёрного тмина методом циркуляционной экстракции в аппарате Сокслета. Семена были предварительно измельчены до размера частиц, проходящих сквозь сито 0,5 мм. Исследуемые образцы в количестве 50,0 г помещались в патрон и загружались в аппарат Сокслета. Экстракция осуществлялась н-гексаном. После экстракции экстрагент отгонялся на испарителе ротационном ИР-1МЗ при температуре 40°C.

При таком способе получения масел извлекались как липидный комплекс семян чёрного тмина, так и эфирная составляющая масла [26]. Затем липидный комплекс был омылен и превращён в смесь метиловых эфиров.

Исследование жирнокислотного состава масел методом газовой хроматографии. Режим работы хроматографа *Agilent 7890A* (*Agilent Technologies*, США): капиллярная колонка VF-23 ms (*Agilent Technologies*, США, длина 30 м, внутренний диаметр 0,32 мм, толщина фазы 0,25 мкм), газ-носитель – гелий, скорость газа-носителя 1,5 мл/мин, температура инжектора 280°C, начальная температура печи хроматографа – 50°C, затем изотерма в течении 2 мин, после чего нагрев со скоростью 10°C/мин до 180°C, выдержка 5 мин, затем до 240°C со скоростью 5°C/мин. Общее время анализа – 32 мин. Пробу инжестировали в режиме деления потока (1:10). Идентификацию жирных кислот проводили путём сравнения времён удерживания пиков на хроматограммах испытуемых образцов с временами удерживания пиков на хроматограмме стандартного образца смеси 37 метиловых эфиров жирных кислот (*Supelco® 37 component FAME mix*, 10 мг/мл, метилхлорид, кат. № CRM47885, *Sigma-Aldrich*, США). Каждый образец анализировали трижды.

Пробоподготовка: метиловые эфиры жирных кислот получали переэтерификацией глицеридов. Навеску образца массой около 10,0 мг помещали в 7,0 мл стеклянную вialу с завинчивающейся крышкой, затем добавляли 1,0 мл метанола и 100,0 мкл ацетилхлорида.

Вialу закрывали и помещали в лабораторный нагреватель на 60 мин при 80°C. После охлаждения реакционной смеси в вialу добавляли 3,0 мл бидистиллированной воды, а затем 1,0 мл н-гексана и встряхивали. 1 мкл верхнего слоя н-гексана инжестировали в газовый хроматограф.

Исследование состава неомыляемых компонентов масел из семян чёрного тмина велось методом хромато-масс-спектрометрии.

Режим работы хроматографа *Agilent 6890N* (*Agilent Technologies*, США): капиллярная колонка VF-5MS (*Agilent Technologies*, США, длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина фазы 0,25 мкм), газ-носитель – гелий, скорость газа-носителя 1,5 мл/мин, температура инжектора 280°C, началь-

ная температура печи хроматографа – 60°C, затем изотерма в течении 3 мин., после чего нагрев со скоростью 10°C/мин. до 290°C, выдержка при 290°C в течение 20 мин. Общее время анализа – 46 мин. Режим регистрации масс-спектров: магнитно-секторный масс-детектор *JMS GCMate II* (*JEOL*, Япония), энергия ионизации 70 эВ, температура источника 270°C, сканирование в диапазоне 40–400 Да со скоростью 2 скан/с. Объем вводимой пробы – 1 мкл.

Для идентификации использовали стандартные образцы индивидуальных соединений и масс-спектральную базу данных *NIST 14*; в случае отсутствия в ней масс-спектров обнаруженных компонентов установление структуры проводилось на основе характеристичных процессов фрагментации и данных о хроматографических свойствах изучаемых соединений. Для расчёта индексов удерживания проводили анализ смеси нормальных углеводородов (C₆–C₃₅) в выбранных хроматографических условиях. При определении относительного процентного содержания компонентов эфирных масел в пересчёте на их суммарное содержание коэффициенты ионизации приравнивались. При определении количественного содержания стероидов и тритерпеновых спиртов в пересчёте на внутренний стандарт их коэффициенты ионизации приравнивались.

Пробоподготовка: 10 мкл эфирного масла отбирали с помощью автоматического пипет-дозатора и помещали в 2,0 мл стеклянную вialу для хроматографии, добавляли 1 мл хлороформа, интенсивно встряхивали вialу. Затем 1 мкл раствора инжестировали в ГХ-МС.

Для выделения неомыляемой фракции 100,0 мг образца помещали в стеклянную вialу объёмом 5 мл, добавляли 1 мл калия гидроксида раствор 2М и 20 мкл раствора внутреннего стандарта (холестанол, 10,0 мг/мл). Затем образцы выдерживали при температуре 80°C в течение часа и после охлаждения реакционной массы добавляли 3 мл воды бидистиллированной. Неомыляемую фракцию экстрагировали тремя порциями по 1 мл диэтилового эфира, экстракты объединяли, пропускали через патрон с натрия сульфатом, отдували досуха под током азота и силировали перед проведением анализа. Для этого к сухому остатку добавляли 300 мкл смеси BSTFA: ацетонитрил (1:2) и выдерживали в течение 30 минут при 80°C, затем 1 мкл раствора инжестировали в прибор ГХ-МС.

Исследование состава масел методом ЯМР спектроскопии. Количественные спектры ЯМР липидных комплексов из семян чёрного тмина регистрировались и обрабатывались с помощью программы *Delta* (*JEOL*, Япония), обеспечивающей управление прибором, сбор и анализ данных.

Для определения содержания тимохинона и соотношения насыщенных, моно-, ди-, триненасыщенных кислот, а также моно-, ди- и триглицеридов

в образцах масел навеску липидного комплекса около 80,0 мг (точная навеска) растворяли в 600,0 мкл дейтерированного хлороформа, откалиброванного по содержанию остаточного протонсодержащего изотопомера (CDCl_3 , 99,8 atom % D), переносили пипеткой в стандартную ЯМР-ампулу диаметром 5 мм. Регистрировали спектры ЯМР ^1H в количественных условиях (32K точек на спектр, 16 накоплений, 90° импульс, 40 с задержкой между импульсами). Для количественного определения интегральную интенсивность сигнала хлороформа принимали за 1. Содержание тимохинона в навеске определяли по следующей формуле:

$$m(\text{T}) = n(\text{CHCl}_3) * I(\text{T}) * M(\text{T}),$$

где:

$m(\text{T})$ – масса тимохинона в навеске,

$n(\text{CHCl}_3)$ – содержание остаточного протонсодержащего изотопомера дейтерохлороформа в молях,

$I(\text{T})$ – интегральная интенсивность сигнала тимохинона при 6.51 или 6.57 м.д.,

$M(\text{T})$ – молекулярная масса тимохинона, равная 166 Да.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Физико-химические свойства полученных липидных комплексов семян чёрного тмина представлены в таблице 1.

Содержание липидного комплекса в семенах чёрного тмина в пересчете на абсолютно сухое сырье составило порядка 30,4–37,8%. Наибольший выход наблюдался для семян из России (Татарстан). Наименьший выход наблюдался для семян из Эфиопии.

На рисунке 1 приведены типичные хроматограммы метиловых эфиров жирных кислот, полученных переэтерификацией триглицеридов, содержащихся в липидном комплексе семян чёрного тмина и метиловых эфиров смеси Supelco® 37 component FAME mix.

Как видно из рисунка 1, в образцах выявлено 5 основных компонентов, составляющих в сумме 98,7–98,9% от общего содержания жирных кислот, остальные компоненты выявлены в следовых количествах. Содержание преобладающих ненасыщенных кислот (линолевая C18:2 и олеиновая C18:1) в образцах составляет в сумме от 80,4% до 83,9%. Содержание их транс-изомеров (элаидиновая – C18:1n9t и линолеидиновая – C18:2n6t кислоты) весьма незначительно и не превышает 0,05%. Масло чёрного тмина по своему жирно-кислотному составу (табл. 2) близко к подсолнечному маслу, но содержит гораздо больше пальмитиновой кислоты. По этому показателю оно в 2 раза превосходит пальмовое масло. Также в липидных комплексах обнаружена цис-11,14-эйкозодиеновая кислота, ее содержание в образцах варьировалось в пределах 2,3–2,6%. Этот компонент можно рассматривать как один из маркеров подлинности масел из семян черного тмина.

В таблице 2 приведены результаты исследования

жирнокислотного состава семи образцов семян чёрного тмина из разных регионов мира.

Результаты, представленные в таблице 2, свидетельствуют о наличии во всех изученных образцах сопоставимых количеств жирных кислот. Заметная разница наблюдается только в случае кислоты пальмитиновой – до 3,0%. Результаты исследования неомыляемой фракции липидных комплексов семян чёрного тмина методом ГХ-МС представлены в таблице 3.

Из приведенных данных видно, что содержание стерина и тритерпеновых спиртов зависит от страны происхождения семян, однако характеристичный профиль сохраняется во всех образцах масел. Общее содержание стерина и тритерпеновых спиртов составило 400,3–719,7 мкг/100,0 мг (0,4–0,7%). Обнаружено, что β -ситостерин является главным компонентом фракции, его содержание составило порядка 22,5–29,2%, кампестерин и стигмастерин выявлены в количествах 4,8–6,0% и 7,7–9,6% соответственно. Циклоартенол (20,1–36,0%) и 24-метиленциклоартанол (9,5–19,9%) являются доминирующими тритерпеновыми спиртами, обнаруженными в составе липидных комплексов семян чёрного тмина. Также в следовых количествах (до 1,0%) во всех образцах был обнаружен холестерин.

Низкомолекулярная фракция неомыляемых веществ представлена набором монотерпенов и их продуктов окисления: пинены, лимонен, р-цимол, карвакол, тимохинон, в следовых количествах представлены свободные жирные кислоты – пальмитиновая, стеариновая, линолевая, олеиновая и цис-11,14-эйкозодиеновая. Наличие свободных жирных кислот говорит об остаточной активности фермента липазы, присутствующей в семенах чёрного тмина, вызывающего гидролиз ацилглицеридов.

Типичная хроматограмма эфирного масла чёрного тмина приведена на рисунке 3, а состав эфирных масел семян, выращенных в различных регионах мира, показан в таблице 4.

В состав эфирных масел входит более 40 соединений, однако до 99,0% представлены 16 соединениями. Наиболее распространенным компонентом эфирных масел всех образцов является пара-цимол. Его содержание составляет 38,2–52,0%. Значительная часть (16,2–23,9%) представлена монотерпенами – углеводородами, образованными сочетанием двух изопреновых фрагментов с общей брутто-формулой $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ (136 Да). Тимол, который является гидроксипроизводным пара-цимола выявлен на уровне 2,5–4,9%. Доля тимохинона в эфирных маслах составила от 10,1 до 22,9%.

Типичный количественный спектр ЯМР ^1H масла чёрного тмина представлен на рисунке 4. В отличие от пиков на ГХ- или ВЭЖХ-хроматограммах, где сигналы соответствуют, как правило, индивидуальным компонентам, сигналы в спектрах ЯМР связаны с наличием у соединений определенных функциональных групп.

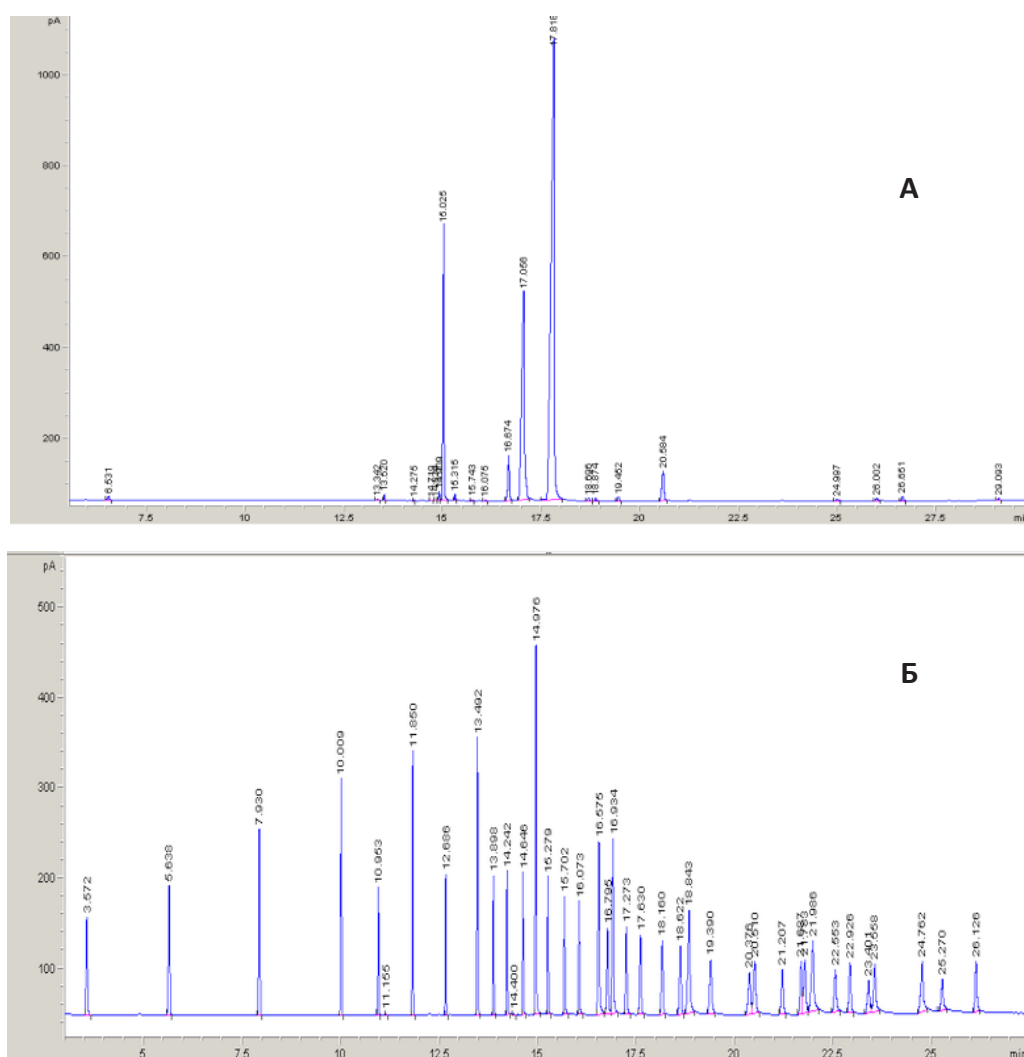


Рисунок 1 – Хроматограмма метиловых эфиров ЖК из липидного комплекса семян *Nigella sativa* L. (а), хроматограмма метиловых эфиров смеси Supelco® 37 component FAME mix (б)

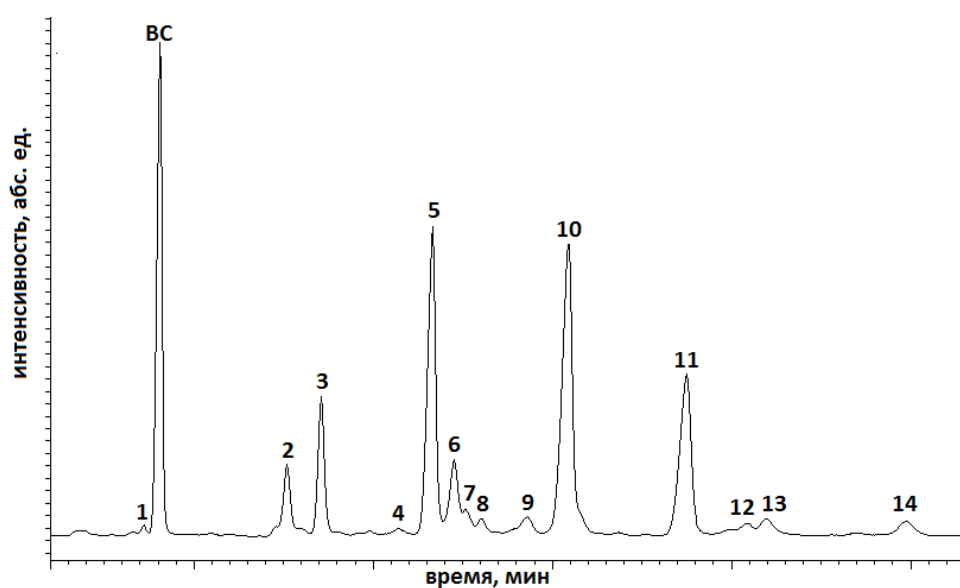


Рисунок 2 – Типичная хроматограмма по полному ионному току неомыляемой фракции *Nigella sativa* L. (область выхода стерина и тритерпеновых спиртов)

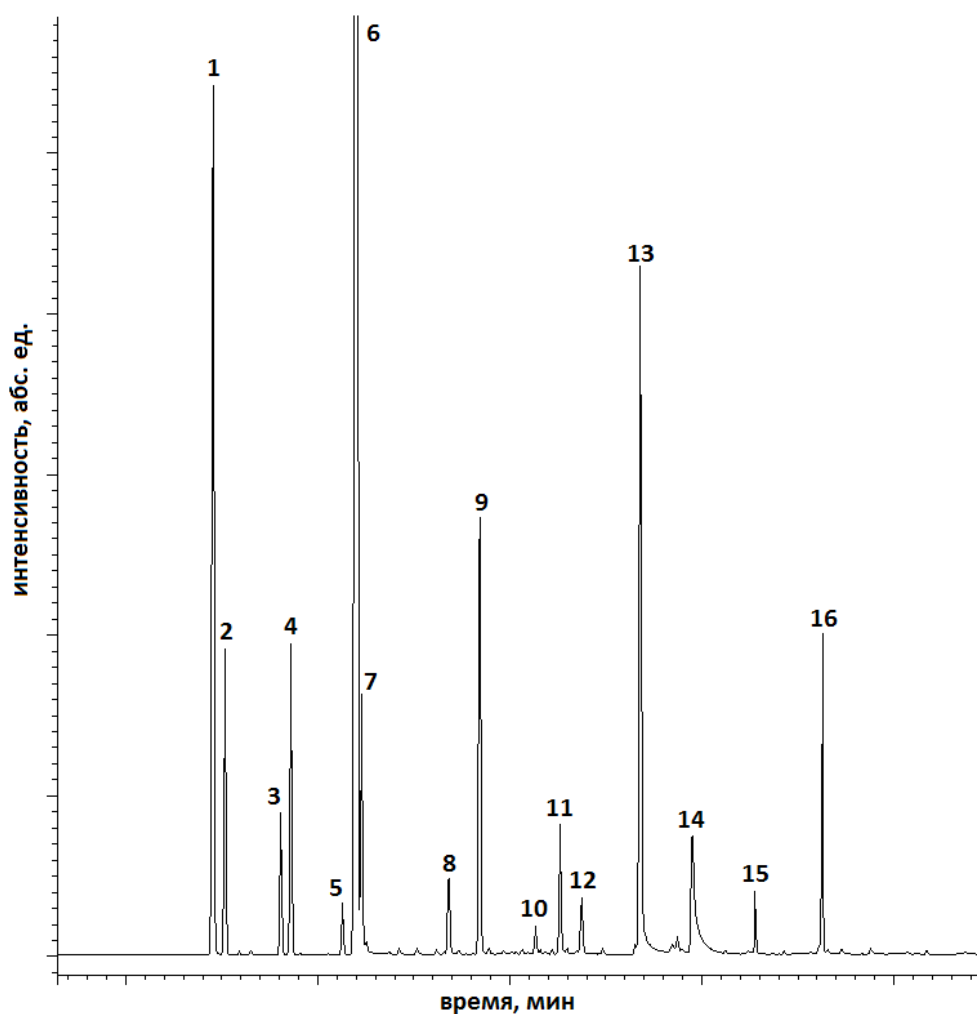
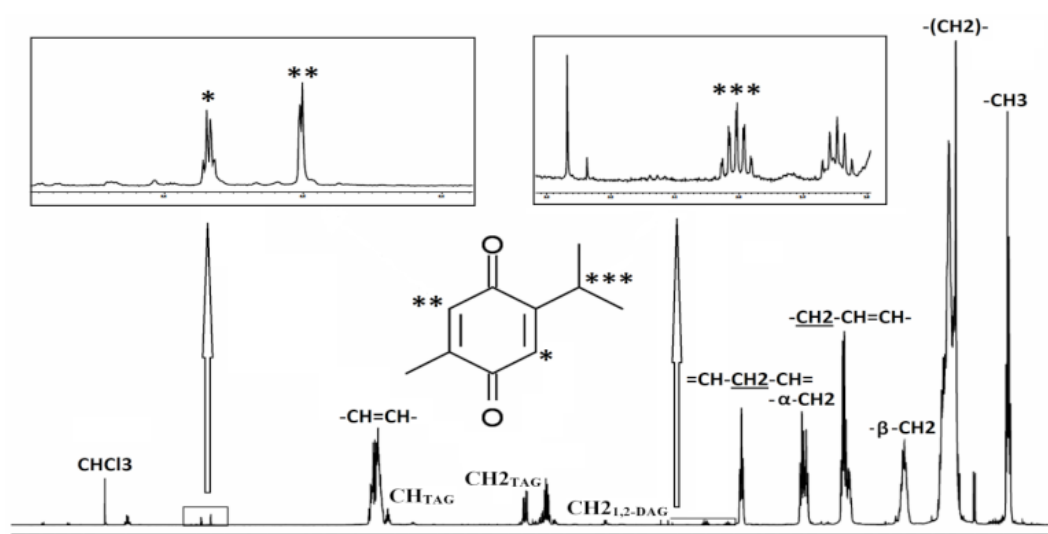
Рисунок 3 – Типичная хроматограмма по полному ионному току эфирного масла *Nigella sativa* L.Рисунок 4 – Типичный количественный спектр ЯМР ^1H масла *Nigella sativa* L.

Таблица 1 – Физико-химические свойства полученных липидных комплексов семян *Nigella sativa* L.

№ п/п	Страна происхождения	Содержание масла, %	Характеристики масла			Внешний вид
			Вязкость, спз	Коэффициент преломления	Плотность, мг/см ³	
1	Йемен	35,8	39,3	1,4688	906,592	Вязкая опалесцирующая жидкость желто-оранжевого цвета с ароматическим запахом и горьким пряно-острым вкусом
2	Татарстан	37,8	40,8	1,4654	908,924	
3	Индия	34,8	41,1	1,4675	903,945	
4	Таджикистан	37,2	39,2	1,4644	892,137	
5	Эфиопия	30,4	37,0	1,4638	897,590	
6	Египет	35,5	38,2	1,4677	908,304	
7	Израиль	32,4	37,5	1,4687	907,865	

Таблица 2 – Жирнокислотный состав липидных комплексов семян *Nigella sativa* L. по результатам ГХ-ПИД

№№	Название кислоты	Формула	Образец, регион произрастания, относительное содержание ЖК в липидном комплексе, %						
			Йемен	Россия (Татарстан)	Индия	Таджикистан	Эфиопия	Египет	Израиль
1	Пальмитиновая	C16:0	12,1	10,0	12,2	12,8	12,3	12,4	12,3
2	Стеариновая	C18:0	2,6	2,4	2,7	3,2	3,1	2,8	2,9
3	Олеиновая	C18:1	23,3	23,3	24,4	24,6	24,7	21,8	22,2
4	Линолевая	C18:2	58,3	60,6	57,1	55,8	56,3	59,4	59,0
5	Цис-11,14-эйкозодиеновая	C20:2	2,6	2,5	2,3	2,3	2,3	2,4	2,5
6	Другие жирные кислоты	–	1,1	1,2	1,3	1,3	1,3	1,2	1,1
7	Сумма		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

* В таблице представлены средние значения трех параллельных определений

Таблица 3 - Стерины и тритерпеновые спирты, входящие в состав липидных комплексов семян *Nigella sativa* L. по результатам ГХ-МС

№ на хроматограмме (рис. 2)	Соединение	Образец, регион произрастания, содержание, мкг / 100 мг						
		Йемен	Россия (Татарстан)	Индия	Таджикистан	Эфиопия	Египет	Израиль
ВС	Холестанол	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
1	Холестерин	2,6	1,4	2,7	3,7	9,0	4,3	2,5
2	Кампестерин	34,7	30,9	25,4	26,6	31,3	25,7	21,0
3	Стигмастерин	57,6	49,4	37,1	37,0	45,2	39,1	38,3
4	Клеростерин	3,6	5,8	4,1	2,4	1,3	3,3	2,6
5	Ситостерин + Ланостерин (следы)	165,6	143,7	108,4	117,3	119,9	129,2	116,9
6	Δ5-Авенастерин + ситостанол (следы)	44,1	41,9	28,6	37,5	35,1	39,5	20,3
7	β-Амирин	13,6	12,6	9,3	0,0	5,6	6,9	7,4
8	Обтусифолиол	7,6	8,0	6,6	4,4	5,5	3,9	5,9
9	Граммистерин	13,3	16,4	11,2	4,5	5,1	6,6	7,6
10	Циклоартенол + Δ7-авенастерин	210,7	190,8	120,9	164,6	188,8	89,9	95,1
11	24-Метиленициклоартанол	126,1	106,3	69,5	54,6	49,9	89,1	73,0
12	Эритродиол	10,6	8,8	6,4	2,5	2,0	3,7	3,9
13	Цитростадиенол	14,8	12,1	7,2	5,3	4,0	3,4	3,9
14	Уваол	14,8	11,0	3,8	17,7	21,2	2,9	1,9
	Итого	719,7	639,1	441,2	478,1	523,9	447,5	400,3

* В таблице представлены средние значения трех параллельных определений

Таблица 4 – Соединения, входящие в состав эфирных масел семян *Nigella sativa* L., по результатам ГХ-МС

№ на хроматограмме (рис. 3)	Соединение	Образец, регион произрастания, относительное содержание компонента в эфирном масле, %						
		Йемен	Россия (Татарстан)	Индия	Таджикистан	Эфиопия	Египет	Израиль
1	альфа-Туйен	8,8	7,9	12,9	12,1	7,6	9,3	8,6
2	альфа-Пинен	0,6	1,9	3,3	3,2	1,7	1,8	1,8
3	Сабинен	1,3	0,8	0,9	1,7	0,7	0,9	1,2
4	бета-Пинен	3,2	2,2	3,3	3,4	2,9	2,5	3,7
5	бета-Мирцен	0,3	0,4	0,2	0,6	0,1	0,2	0,5
6	пара-Цимол	44,6	38,2	47,9	46,6	49,2	52,0	49,9
7	Лимонен	2,0	3,4	1,8	2,9	2,3	1,9	1,6
8	цис-Метокситуйен	0,8	1,0	1,0	1,2	1,3	0,9	1,3
9	транс-Метокситуйен	4,4	5,3	1,3	6,4	5,3	5,3	4,7
10	Неидентифицированное соединение	0,3	0,2	0,3	0,3	0,1	0,1	0,2
11	Терпинен-4-ол	1,2	0,8	0,8	1,5	1,5	0,9	1,4
12	Камфара	0,9	0,6	1,1	0,8	0,8	0,7	1,1
13	Тимохинон	19,8	22,9	14,5	10,1	17,9	13,5	12,7
14	Тимол	4,3	4,9	2,9	3,8	2,5	2,7	3,4
15	альфа-Лонгипинен	0,7	1,7	2,7	0,7	0,9	0,8	0,5
16	альфа-Лонгифолен	6,0	6,8	4,3	3,6	4,5	5,6	6,3
	Другие соединения	0,8	1,1	0,8	0,9	0,7	0,9	1,1
	Сумма	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

* В таблице представлены средние значения трех параллельных определений

Таблица 5 – Состав липидных комплексов семян *Nigella sativa* L. из разных регионов мира по результатам количественной спектроскопии ЯМР ¹H

Соединение	Образец, регион произрастания, содержание, %						
	Йемен	Россия (Татарстан)	Индия	Таджикистан	Эфиопия	Египет	Израиль
Пальмитиновая + Стеариновая кислоты	15,2	16,3	16,0	15,9	14,3	15,6	14,7
Олеиновая	28,4	26,2	28,0	27,3	30,2	26,3	27,1
Линолевая	56,4	57,5	56,0	56,9	55,5	58,1	58,2
Линоленовая	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Сумма кислот	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Триацилглицериды	87,3	86,4	95,3	94,5	85,1	84,1	81,7
1,2-Диацилглицериды	4,7	5,7	1,7	1,9	5,5	5,6	7,2
1,3-Диацилглицериды	6,4	6,0	2,2	2,9	5,3	6,6	8,0
1-Моноацилглицериды	1,4	1,9	0,7	0,7	2,0	2,1	2,5
2-Моноацилглицериды	0,2	0,0	0,1	0,0	2,1	1,6	0,6
Сумма глицеридов	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Тимохинон	1,5	0,7	1,0	2,6	2,2	2,4	2,5

* В таблице представлены средние значения трех параллельных определений

Спектры ЯМР ^1H растительных масел содержат, как правило, 9 основных сигналов, соответствующих функциональным группам жирных кислот, входящих в их состав: $-\text{CH}_3$ (0.82–0.94 м.д.), $-(\text{CH}_2)_n-$ (1.20–1.43 м.д.), $-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (1.55–1.69 м.д.), $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (1.93–2.13 м.д.), $-\text{OCO}-\text{CH}_2-$ (2.25–2.36 м.д.), $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (2.73–2.87 м.д.), $-\text{CH}=\text{CH}-$ (5.29–5.43 м.д.), а также метиленовым и метиновому протонам глицеринового фрагмента $-\text{CH}_2\text{OCOR}$ (4.10–4.35 м.д.) и CHOCOR (5.23–5.29 м.д.). При условии корректного выполнения эксперимента наблюдается строгая линейная связь площадей сигналов с содержанием в исследуемом образце ответственных за эти сигналы фрагментов молекул, основанная на физическом принципе спектроскопии ЯМР. Исходя из соотношений между площадями сигналов можно рассчитать содержание различных компонентов масел. Состав липидных комплексов семян чёрного тмина, определённый методом ЯМР ^1H , приведен в таблице 5.

Результаты по жирнокислотному составу, полученные методом ЯМР ^1H , достаточно близки к результатам, полученным методом ГХ-ПИД. Также заметны незначительные колебания в жирнокислотном составе масел из разных регионов мира. Регистрация спектра ЯМР ^1H стандартного образца тимохинона позволила выявить характеристичные для него сигналы в спектре, не перекрывающиеся с основными сигналами функциональных групп жирных кислот и глицерина. Для идентификации тимохинона в маслах подходит три различных сигнала (рис. 4), расположенных при 6,57, 6,51 и 3,01 м.д. соответственно. Для целей количественной оценки содержания тимохинона были выбраны два сигнала, расположенные около 6,5 м.д. Спектроскопия ЯМР – прямой метод количественного анализа, не требующий использования стандартных образцов определяемых соединений для оценки их содержания в объектах различного генезиса. Результаты ЯМР ^1H показывают, что содержание тимохинона в образцах варьируется в диапазоне 0,7–2,6%.

Данные химического состава показывают, что доминирующей жирной кислотой в составе липидного комплекса является кислота линолевая, что может свидетельствовать о потенциальной перспективности данного растительного сырья для создания препаратов, влияющих на липидный обмен.

Результаты сравнительного анализа липидного комплекса *Nigella sativa* L. получены впервые, данные аналогичных исследований в доступной литературе не выявлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлены профили и оценено содержание жирных кислот, стерина, три-терпеновых спиртов, эфирных масел и тимохина, обнаруженных в липидных комплексах семян черного тмина. Компонентный состав липидных комплексов, полученных из сырья, выращенного в разных регионах мира, является очень схожим, их омыляемая часть представлена триглицеридами (81,7–95,3%), присутствуют ди- (3,9–15,2%) и моноглицериды (0,7–4,1%). Они содержат в составе преимущественно линолевую (55,8–60,6%), олеиновую (21,8–24,6%), пальмитиновую (10,0–12,8%), стеариновую (2,4–3,2%) и *цис*-11,14-эйкозодиеновую (2,3–2,6%) кислоты. Содержание стерина и три-терпеновых спиртов в липидном комплексе составило 0,4–0,7%, до 70% фракции представлено β -ситостерином (22,5–29,2%), циклоартенолом (20,1–36,6%) и 24-метиленциклоартанолом (9,5–19,9%). Содержание тимохина в липидных комплексах варьировалось в пределах 0,7–2,6%.

Химический состав семян *Nigella sativa* L. позволяет рекомендовать данное растительное сырьё в качестве источника эссенциальных жирных кислот, тимохина и эфирных масел с поливалентной фармакологической целью. Это определяет необходимость дальнейшего углубленного исследования *Nigella sativa* L. с позиции фармакологии и фармацевтической разработки.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы публикации заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Исакова А.Л., Прохоров В.Н. Посевные качества семян нигеллы // Современные технологии сельскохозяйственного производства: сборник научных статей по материалам XVIII Международной научно-практической конференции. Гродно: Изд-во ГГАУ. 2015. С. 46–48.
- Лебедева А.Ф. Лекарственные растения. М.: Изд-во АСТ-Пресс Книга. 2004. 907 с.
- Нурмагомедова П.М., Омариёва М.Г. Обзор статей. Свойства чернушки посевной (*Nigella sativa*) // Медицина и здравоохранение: материалы II Междунауч. конф. Уфа: Изд-во Лето. 2014. С. 62–65.
- Кораблёва О. Целительница чернушка // Огородник. 2008. №8. С. 10–12.
- Гарипова А.Ф., Леонтьева М.А., Насрутдинова Р.А., Ямашев Т.А., Решетник О.А. Применение пряности

- Nigella sativa* в технологии хлебобулочных изделий из пшеничной муки // Вестник Казанского технологического университета. 2014. Т. 22. С. 241–243.
6. Sabira Sultana. *Nigella sativa*: Monograph // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2015. Vol. 4. No 4. P. 103–106.
 7. Halil Ibrahim Tuna, Burcu Babadag, Ayse Ozkaraman, Guler Balci Alparslan. Investigation of the effect of black cumin oil on pain in osteoarthritis geriatric individuals // Complementary Therapies in Clinical Practice. 2018. Vol. 31. P. 290–294. DOI: 10.1016/j.ctcp.2018.03.013
 8. Ahmad Khonche, Hasan Fallah Huseini, Mahdi Gholamian, Reza Mohtashami, Farzaneh Nabati, Saeed Kianbakht. Standardized *Nigella sativa* seed oil ameliorates hepatic steatosis, aminotransferase and lipid levels in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial // Journal of Ethnopharmacology. 2019. Vol. 234. P. 106–111. DOI: 10.1016/j.jep.2019.01.009
 9. Mina Darand, Zahra Darabi, Zahra Yari, Saeedeh Saadati, Mehdi Hedayati, Ahmad Khoncheh, Behnam Hosseini-Ahangar, Seyed moayyed Alavian, Azita Hekmatdoost. *Nigella sativa* and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial // Complementary Therapies in Medicine. 2019. Vol. 44. P. 204–209. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.04.014
 10. Bahareh Amin, Hossein Hosseinzadeh. Black Cumin (*Nigella sativa*) and Its Active Constituent, Thymoquinone: An Overview on the Analgesic and Anti-inflammatory Effects // Planta Medica. 2016. Vol. 82. P. 8–16. DOI: 10.1055/s-0035-1557838
 11. Wesam Kooti, Zahra Hasanzadeh-Noohi, Naim Sharafi-Ahvazi, Majid Asadi-Samani, Damoon Ashtary-Larky. Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*) // Chinese Journal of Natural Medicines. 2016. Vol. 14. No 10. P. 732–745. DOI: 10.1016/S1875-5364(16)30088-7
 12. Said Gharby, Hicham Harhar, Dominique Guillaume, Aziza Roudani, Samira Boulbaroud, Mohamed Ibrahim, Mushtaq Ahmad, Shazia Sultana, Taibi Ben Hadda, Imane Chafchaoui-Moussaoui, Zoubida Charrouf. Chemical investigation of *Nigella sativa* L. seed oil produced in Morocco // Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences. 2015. Vol. 14. No 2. P. 172–177. DOI: 10.1016/j.jssas.2013.12.001
 13. Гогуэ Д.О., Сидоров Р.А., Цыдендамбаев В.Д., Холодова В.П., Кузнецов Вл.В. Жирнокислотный состав липидов вегетативных органов чернушки при разном уровне засоления среды // Известия РАН. Серия биологическая. 2014. № 3. С. 264–270.
 14. Давитанян Н.А., Рудь Н.К., Якуба Ю.Ф., Сампиев А.М. Разработка методики количественного определения тимохинона в семенах чернушки посевной // Кубанский медицинский научный вестник. 2015. №2. С. 56–62.
 15. Феськова Е.В., Игнатовец О.С., Тычина И.Н., Савич И.М., Святяшук Д.С. Определение компонентного состава семян чернушки посевной (*Nigella sativa*) // Труды БГТУ. 2018. №2. С. 167–170.
 16. Eman Shawky, Nihal M. El Newehy, Amira M. Beltagy, Mohammad M. Abd-Alhaseeb, Gamal A. Omeran, Fathallah M. Harraz Fingerprint profile and efficacy-associated markers of *Nigella sativa* oil for geographical origin determination using targeted and untargeted HPTLC-multivariate analysis // Journal of Chromatography B. 2018. Vol. 1087–1088. P. 108–117. DOI: 10.1016/j.jchromb.2018.04.042
 17. Hadad G.M., Salam R.A., Soliman P.M., Mesbah M.K. High performance liquid chromatography quantification of principal antioxidants in black seed (*Nigella Sativa* L.) phytopharmaceuticals // J. AOAC. 2012. Vol. 95. No 4. P. 1043–1047.
 18. Delphine Margout, Mary T. Kelly, Sylvie Meunier, Doris Auinger, Yves Pelissier, Michel Larroque. Morphological, microscopic and chemical comparison between *Nigella sativa* L. cv (black cumin) and *Nigella damascena* L. cv // Journal of Food, Agriculture & Environment. 2013. Vol. 11. P. 165–171.
 19. Mohamed A. Farag, Haidy A. Gad, Andreas G. Heiss, Ludger A. Wessjohann. Metabolomics driven analysis of six *Nigella species* seeds via UPLC-qTOF-MS and GC-MS coupled to chemometrics // Food Chemistry. 2014. Vol. 151. P. 333–342. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.11.032
 20. Aftab A.K. Gas chromatography coupled mass spectroscopic study of fatty acids composition of *Nigella sativa* L. (Kalonji) commercially available in Pakistan // International Food Research Journal. 2014. Vol. 21. No 4. P. 1533–1537.
 21. Скаковский Е.Д., Тычинская Л.Ю., Шиш С.Н., Шутова А.Г., Ламоткин С.А. ЯМР-анализ хлороформенных экстрактов семян чернушки // Труды БГТУ. 2015. №4. С. 234–239.
 22. Yehualashet Belete, Ermias Dagne. HPTLC assay of thymoquinone in black seed and black seed oil (*Nigella Sativa* Linn.) and identification of thymoquinone conversion with Uv-Vis // Journal of drug delivery & Therapeutics. 2014. No 4. P. 1–5. DOI: 10.22270/jddt.v4i4.895
 23. Abou-Basha L., Rashed M.S., Aboul-Enein H.Y. Thin layer chromatographic assay of thymoquinone in black seed oil and identification of dithymoquinone and thymol // Journal of liquid chromatography. 1995. No 18. P. 105–115. DOI: 10.1080/10826079508009224
 24. Herman Lutterodt, Marla Luther, Margaret Slavin, Jun-Jie Yin, John Parry, Jin-Ming Gao, Liangli (Lucy) Yu. Fatty acid profile, thymoquinone content, oxidative stability, and antioxidant properties of cold-pressed black cumin seed oils // LWT – Food Science and Technology. 2010. Vol. 43. P. 1409–1413. DOI: 10.1016/j.lwt.2010.04.009
 25. Maulidiani M., Bassem Y. Sheikh, Ahmed Mediani, Leong Sze Wei, Intan Safinar Ismail, Faridah Abas, Nordin H. Lajis. Differentiation of *Nigella sativa* seeds from four different origins and their bioactivity correlations based on NMR-metabolomics approach // Phytochemistry Letters. 2015. Vol. 13. P. 308–318. DOI: 10.1016/j.phytol.2015.07.012
 26. Бакуреца Г., Хромов А.В., Абрамович Р.А., Потанина О.Г., Горяинов С.В. Изучение методов получения различных фракций масел из семян чернушки посевной *Nigella Sativa* // Гармонизация подходов к фармацевтической разработке: сборник тезисов международной научно-практической конференции. М.: Изд-во РУДН. 2018. С. 55–57.

АВТОРЫ

Горяинов Сергей Владимирович – без степени, без звания, заведующий лабораторией масс-спектрометрии высокого разрешения и спектроскопии ЯМР Центра прецизионных инструментальных методов анализа («ПРИМА») ЦКП (НОЦ), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов. ORCID: 0000-0002-7625-9110. E-mail: goryainovs@list.ru

Хромов Аркадий Валентинович – кандидат технических наук, без звания, директор ЦФСБТ ЦКП (НОЦ), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов. ORCID: 0000-0002-6355-5615. E-mail: arkadiy18@ya.ru

Бакуреза Гохара – без степени, без звания, аспирант, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов. E-mail: gwohara2016@gmail.com

Сесар Эспарса – кандидат химических наук, без звания, инженер лаборатории масс-спектрометрии высокого разрешения и спектроскопии ЯМР Центра прецизионных инструментальных методов анализа («ПРИМА») ЦКП (НОЦ), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов. ORCID: 0000-0002-8200-6208. E-mail: cesaug@yandex.ru

Ивлев Василий Александрович – без степени, без звания, инженер лаборатории масс-спектрометрии высокого разрешения и спектроскопии ЯМР

Центра прецизионных инструментальных методов анализа («ПРИМА») ЦКП (НОЦ), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов. ORCID: 0000-0001-9664-9506. E-mail: chemistron@mail.ru

Воробьев Александр Николаевич – кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией промышленной фармацевтической технологии ЦКП (НОЦ), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов. ORCID: 0000-0002-7182-9911. E-mail: alek_san2007@mail.ru

Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, директор ЦКП (НОЦ), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов. ORCID: 0000-0003-1784-881X. E-mail: abr-rimma@yandex.ru

Потанина Ольга Георгиевна – доктор фармацевтических наук, без звания, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ЦКП (НОЦ), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов. ORCID: 0000-0002-0284-419X. E-mail: microly@mail.ru

Новиков Олег Олегович – доктор фармацевтических наук, профессор, директор ЦКЛС ЦКП (НОЦ), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов. ORCID: 0000-0003-3145-6783. E-mail: novikov_oo@rudn.university

УДК 615.357.015.45



ВЭЖХ-МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ФЕКСОФЕНАДИНА В ПЕЧЕНИ КРОЛИКОВ

П.Ю. Мыльников, И.В. Черных, А.В. Шулькин, Н.М. Попова, Е.Н. Якушева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
390026, Россия, Рязань, Высоковольная, 9

E-mail: p34-66@yandex.ru

Получено 19.11.2019

Рецензия (1) 02.12.2019

Рецензия (2) 20.12.2019

Принята к печати 30.12.2019

Исследование фармакокинетики маркерных субстратов белка-транспортера гликопротеина-Р (Pgp, ABCB1-белка), к которым относится фексофенадин, является одним из способов оценки его функциональной активности.

Цель. Разработка ВЭЖХ-методики количественного определения фексофенадина в печени кроликов.

Материалы и методы. Количественное определение фексофенадина осуществляли с использованием хроматографической системы Stayer («Аквилон», Россия) с УФ детектором UVV 104. Применяли обращенно-фазную хроматографическую колонку Luna C18 100Å (250*4,6) с зернением 5 мкм при температуре 45°C. Определение концентрации фексофенадина проводили методом абсолютной калибровки по площади пиков.

Результаты. Исследование проводили в изократическом режиме. Состав подвижной фазы: вода деионизированная, ацетонитрил и ледяная уксусная кислота в соотношении 267,4:120:4,33, доведенные триэтиламин до pH=6,7. Пробоподготовка заключалась в гомогенизации 500 мг измельченной печени в 500 мкл воды очищенной с последующим центрифугированием (1750 g) и отбором надосадочной жидкости. Осаждение белка осуществлялось ацетонитрилом (2,5 мл), подкисленным 375 мкл кислоты хлористоводородной путем встряхивания на приборе Shaker (500 об./мин). Надосадочный слой переносили в отдельную пробирку, добавляли по 2 мл метилена хлористого, эфира диэтилового и этилацетата и повторно встряхивали 10 мин (при 500 об./мин). Затем центрифугировали (1750 g) и упаривали супернатант на роторно-вакуумном испарителе при 50°C. К сухому остатку добавляли 300 мкл подвижной фазы и 100 мкл инжестировали в хроматограф. Метод был валидирован в линейном диапазоне от 3 до 60 мкг/г фексофенадина с приемлемой внутри- и межцикловой точностью, прецизионностью и стабильностью. Методика была апробирована на кроликах после внутривенного введения им фексофенадина в дозе 11 мг/кг массы.

Заключение. Разработана ВЭЖХ-методика количественного определения фексофенадина в ткани печени кроликов, которая может использоваться для оценки функциональной активности Pgp в доклинических исследованиях.

Ключевые слова: гликопротеин-Р, ABCB1-белок, фексофенадин, хроматография, фармакокинетика, кролики, печень

Список сокращений: Pgp – гликопротеин-Р, ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография, об./мин – оборотов в минуту

HPLC METHODS OF FEXOFENADINE QUANTITATIVE ANALYSIS IN RABBITS' LIVER

P.Yu. Mylnikov, I.V. Chernykh, A.V. Shchulkin, N.M. Popova, E.N. Yakusheva

Ryazan State Medical University n. a. Acad. Pavlov
9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, Russia, 390026

E-mail: p34-66@yandex.ru

Received 19 November 2019

Review (1) 2 December 2019

Review (2) 20 December 2019

Accepted 30 December 2019

Для цитирования: П.Ю. Мыльников, И.В. Черных, А.В. Шулькин, Н.М. Попова, Е.Н. Якушева. ВЭЖХ-методика количественного анализа фексофенадина в печени кроликов. *Фармация и фармакология*. 2020;8(1): 40-47. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-40-47

© П.Ю. Мыльников, И.В. Черных, А.В. Шулькин, Н.М. Попова, Е.Н. Якушева, 2020

For citation: P.Yu. Mylnikov, I.V. Chernykh, A.V. Shchulkin, N.M. Popova, E.N. Yakusheva. HPLC methods of fexofenadine quantitative analysis in rabbits' liver. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(1): 40-47. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-40-47

The investigation of pharmacokinetics of marker substrates of carrier protein P-glycoprotein (Pgp, ABCB1-protein) including fexofenadine, is one of the methods of its functional activity evaluation.

The aim of the study was to work out the HPLC methods of the quantitative determination of fexofenadine in rabbits' liver.

Materials and methods. The quantitative determination of fexofenadine was performed using Stayer chromatographic system (Akvilon, Russia) with UVV 104 ultraviolet detector. Reverse-phased chromatographic column Luna C18 100Å (250*4.6) was used with 5 µm granulation at 45°C. The concentration of fexofenadine was determined by methods of absolute peak area calibration.

Results. The work was conducted in the isocratic mode. The composition of the mobile phase consisted of deionized water, acetonitrile and glacial acetic acid at the ratio of 267.4:120:4.33 brought to pH=6.7 with triethylamine.

The sample processing was in the form of homogenization of 500 mg of ground liver in 500 µl of purified water with the subsequent centrifugation (1750 g) and selection of the supernatant. The proteins were precipitated by acetonitrile (2.5 ml) acidified with 375 µl of hydrochloric acid by shaking at 500 rev/min.

The supernatant was transported into a separate test tube, where methylene chloride, diethyl ether and ethyl acetate were added (2 ml each). Then the solution was again shaken for 10 minutes (500 rev/min). After that, the solution was centrifuged (1750 g) and the supernatant was evaporated on a rotor-vacuum evaporator at 50°C. 300 µl of the mobile phase was added to the dry residue, and 100 µl was injected into the chromatograph.

The method was validated in the linear range from 3 to 60 µg/g of fexofenadine with the acceptable intra- and intercycle accuracy, precision and stability. The method was tested on rabbits after the intravenous administration of fexofenadine at the dose of 11 mg/kg.

Conclusion. The HPLC methods of fexofenadine quantitative determination in the hepatic tissue of rabbits has been worked out. It can be used for the evaluation of the functional activity of Pgp in preclinical studies.

Keywords: P-glycoprotein, ABCB1-protein, fexofenadine, chromatography, pharmacokinetics, rabbits, liver

Abbreviations: Pgp – P-glycoprotein, HPLC – high performance liquid chromatography, rev/min – revolutions per minute

ВВЕДЕНИЕ

Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1-белок) – эффлюксный АТФ-зависимый мембранный белок-транспортёр, осуществляющий удаление из клеток во внеклеточное пространство экзогенных и эндогенных веществ липофильной природы [1, 2]. Pgp обладает широкой субстратной специфичностью и транспортирует ряд лекарственных средств: сердечные гликозиды, гипотензивные, антиаритмические, противосудорожные, антибактериальные средства, антикоагулянты, цитостатики и другие группы препаратов [3].

Локализуясь на апикальной поверхности энтероцитов тонкого и толстого кишечника, данный транспортёр препятствует всасыванию субстратов, в эндотелиальных клетках гистогематических барьеров, предотвращает их проникновение в забарьерные органы, на билиарной поверхности гепатоцитов и апикальной поверхности эпителиоцитов почечных канальцев – способствует выведению субстратов в желчь и мочу соответственно [1, 4]. Таким образом, Pgp играет важную роль в фармакокинетике лекарственных веществ, являющихся его субстратами, участвуя в их всасывании, распределении и выведении.

Функционирование Pgp изменяется под влиянием множества факторов (гипоксические воздействия, гормональный фон, прием лекарственных средств), что может явиться причиной развития нежелательных лекарственных реакций при ингибировании транспортёра или снижения эффективности проводимой фармакотерапии при повышении его активности [5, 6].

Изучение функциональной активности Pgp позволит оптимизировать лекарственное лечение, в том числе прогнозировать развитие фармакокинетических межлекарственных взаимодействий [7]. Одним из способов оценки функционирования Pgp

in vivo является исследование фармакокинетики его маркерных субстратов в динамике [6, 8]. Маркерный субстрат – вещество, фармакокинетику которого (всасывание, распределение и выведение) определяет данный белок-транспортёр [6]. В качестве маркерного субстрата Pgp часто применяется H₁-гистаминolitik III поколения – фексофенадин.

ВЭЖХ с УФ-детектированием является универсальным и доступным для большинства лабораторий методом количественного анализа в отличие от масс-спектрофотометрической детекции. Известны ВЭЖХ-методики определения концентраций фексофенадина в плазме крови и гомогенате головного мозга, которые используются для тестирования функциональной активности Pgp на уровне целостного организма и гематоэнцефалическом барьере [9–13]. Однако ВЭЖХ-методики количественного анализа фексофенадина в печени, которая позволит оценить активность белка-транспортёра данной локализации и его роль в возникновении межлекарственных взаимодействий на этапе выведения, в изученной нами литературе обнаружено не было.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – разработка ВЭЖХ-методики количественного определения маркерного субстрата Pgp – фексофенадина в печени кроликов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

В исследовании использовались кролики-самки породы Шиншилла массой 3200–3500 г. Животные были получены из питомника «Касимов-миагро» (г. Касимов, Рязанская область) и имели необходимые ветеринарные свидетельства. После доставки из питомника кролики были осмотрены ветеринарным врачом, проходили карантин в течение 14 суток, по-

сле чего содержались в конвекционном виварии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России [14].

Каждый кролик содержался в индивидуальной клетке на подстилке для лабораторных животных при искусственном освещении и продолжительности светового дня 12 ч. Температура в помещении поддерживалась на уровне $22 \pm 1^\circ\text{C}$, относительная влажность воздуха – 45–65% [14]. Рацион питания кроликов соответствовал ГОСТ Р 50258-92. Все эксперименты с животными выполнялись в соответствии с международными правилами (Директива 86/609/ЕЕС) и правилами надлежащей лабораторной практики (приказ МЗ РФ № 199н от 01.04.16).

Протокол исследования был рассмотрен и утвержден на заседании Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных №11 от 28.01.2018.

Животных выводили из эксперимента передозировкой зоветила («Зоветил 100», «Virbac С.А.», Франция) в дозе 30 мг/кг массы и забирали образец печени. В качестве биологической матрицы использовался гомогенат печени интактных кроликов, полученной от 6 разных животных.

Для апробации методики печень извлекали через 5, 10, 15, 30, 60 мин после введения кроликам ($n=3$ на каждую временную точку) раствора фексофенадина (10 мг/мл) в ушную краевую вену в объеме 1,1 мл/кг. Приготовление раствора фексофенадина подробно описано в предыдущем исследовании [11]. Образцы печени хранили в морозильной камере при -29°C .

Оборудование

Количественное определение фексофенадина в гомогенате печени осуществляли с использованием хроматографической системы *Stayer* («Аквилон», Россия) с УФ-спектрофотометрическим детектором UVV 104, оснащенный петлевым краном-дозатором РЕЕК с петлей ввода на 100 мкл, автосемплером 7725i («Rheodyne», США), при длине волны 220 нм. Применяли обращенно-фазную хроматографическую колонку *Luna C18 100Å* ($250 \times 4,6$) с зернением 5 мкм при температуре 45°C . Ввод проб в петлю хроматографа осуществляли шприцом «*Microsyringes*» (Германия).

В работе использовалось следующее вспомогательное оборудование: гомогенизатор *Diax 9000* («Heidolph», Германия), центрифуга «*Elmi CM 6M*» (*Elmi*, Латвия), деионизатор «Водолей Д301» («Аквилон», Россия), ротормо-вакуумный испаритель «*VV – Micro*» («Heidolph», Германия), встряхиватель пробирок «*Shaker S 3.01*» («*Elmi*», Латвия), встряхиватель лабораторный медицинский «*Vortex*» («*Elmi*», Латвия).

Материалы

В качестве стандарта применяли субстанцию фексофенадина гидрохлорида («*Sigma*», Lot: R032H0,

США; сертификат качества, количественное содержание фексофенадина гидрохлорида 99,2%).

Для экстракции фексофенадина из гомогената печени и приготовления подвижной фазы использовались реактивы: ацетонитрил «для ВЭЖХ» («*Merck*», Германия), кислота хлористоводородная ХЧ («Экос-1», Россия), кислота уксусная ледяная ХЧ («Экос-1», Россия), триэтиламин «для ВЭЖХ» («*Lab-Skan*», Польша), метилен хлористый «для ВЭЖХ» («*Lab-Skan*», Польша), этилацетат («*Lab-Skan*», Польша), эфир диэтиловый («*Lab-Skan*», Польша), вода деионизованная, полученная с помощью деионизатора «Водолей Д301» («Аквилон», Россия)

Валидация хроматографической методики

Валидацию биоаналитической методики выполняли согласно Руководству по экспертизе лекарственных средств, правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, руководствам EMA *Guideline on bioanalytical method validation*, 2011 и FDA *Guidance for Industry: Bioanalytical method validation (draft guidance)*. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2013 по следующим параметрам: селективность, калибровочная кривая (линейность), точность, прецизионность, нижний предел количественного определения, перенос пробы, стабильность фексофенадина в гомогенате печени [15–17].

Определение содержания фексофенадина в гомогенате печени кроликов проводили методом абсолютной калибровки по площади пиков. Калибровочные растворы готовили путем добавления к смеси 400 мкл воды и 500 мкг (до гомогенизации) измельченного органа раствора стандарта вещества (100 мкл) в концентрациях 15, 60, 120, 180, 240 и 300 мкг/мл для получения соответственно проб с конечными концентрациями 3, 12, 24, 36, 48 и 60 мкг/г органа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Условия хроматографии

Исследование проводили в изократическом режиме. Состав подвижной фазы: смесь воды деионизованной, ацетонитрила и ледяной уксусной кислоты в соотношении 267,4:120:4,33, доведенная триэтиламино до pH=6,7. Скорость потока – 1,0 мл/мин. Время удерживания фексофенадина в указанных условиях составило $17,14 \pm 0,79$ мин.

Пробоподготовка

При разработке ВЭЖХ-методик количественного определения веществ в органах весьма проблематично достигнуть высокой степени их экстракции из клеток и чистоты пробы, что является немаловажным, поскольку высокое содержание в пробе балластных

соединений может привести к загрязнению хроматографической колонки и значительному уменьшению срока службы фильтра предколонки.

В данной работе мы изначально проводили пробоподготовку, используемую для извлечения фексофенадина из ткани головного мозга крыс [11], основанную на осаждении биоорганических молекул в гомогенате органа добавлением ацетонитрила. Несмотря на то, что удалось добиться высокой степени извлечения фексофенадина из клеток печени, при визуальной оценке готовой пробы обнаруживалась значительная мутность раствора, что свидетельствовало о наличии в нем соединений высокомолекулярной структуры.

При использовании методики экстракции фексофенадина, применяемой для плазмы крови [10], которая заключалась в добавлении к подкисленной плазме смеси равных объемов эфира диэтилового, метилена хлористого и этилацетата, полученная проба также оказывалась сильно загрязненной. Поэтому после попыток ее очистки центрифугированием, перед экстракцией была добавлена стадия осаждения белков при помощи ацетонитрила.

В ходе работы проверялась степень извлечения фексофенадина из гомогената печени в условиях кислой, нейтральной и щелочной реакций среды. Наиболее воспроизводимые данные получились при использовании смеси из эфира диэтилового, этилацетата и метилена хлористого при экстрагировании фексофенадина из подкисленной водно-ацетонитрильной вытяжки.

В дальнейшем проверяли экстрагируемость фексофенадина из водно-ацетонитрильной вытяжки при органической эфирной фазе различных объемов. Повышение ее объема до 6 мл приводило к незначительному увеличению степени экстракции фексофенадина, поэтому дальнейшее увеличение количества экстрагентов являлось нерациональным. В результате оптимальными оказались следующие условия пробоподготовки. Проводилась гомогенизация 500 мг измельченной ножницами печени в 500 мкл воды очищенной при 16000 об./мин на гомогенизаторе *Diax* 9000 в течение 1 мин с последующим центрифугированием при 1750 g и отбором надосадочной жидкости. Осаждение белков осуществлялось ацетонитрилом (2,5 мл), подкисленным 375 мкл кислоты хлористоводородной путем встряхивания на приборе *Shaker* при 500 об./мин в течение 10 мин. Надосадочный слой переносили в отдельную пробирку, добавляли по 2 мл метилена хлористого, эфира диэтилового и этилацетата и повторно встряхивали при 500 об./мин 10 мин. Затем центрифугировали при 1750 g 10 мин и упаривали супернатант на ротаторно-вакуумном испарителе при 50°C. Коэффициент экстракции фексофенадина составил 42,4%. К сухому остатку добавляли 300 мкл подвижной фазы и 100 мкл инжектировали в хроматограф.

Данные условия пробоподготовки позволили достичь воспроизводимого коэффициента экстракции фексофенадина, достаточного для построения калибровочных графиков и расчета основных валидационных характеристик методики.

Параметры пригодности хроматографической системы

Число теоретических тарелок составило более 3100, коэффициент асимметрии пика – не более 1,2.

Селективность хроматографической методики

При последовательном анализе пробы с концентрацией фексофенадина 60 мкг/г и образца чистого гомогената печени после пробоподготовки на хроматограмме интактного гомогената отсутствовали пики, соответствующие по времени удерживания пикам целевого вещества. Образцы полученных хроматограмм представлены на рисунке 1. Коэффициент разделения (разрешения) пика фексофенадина и ближайшего пика соэкстрактивных веществ вычислялся как разность времен удерживания указанных пиков, разделенных на сумму их широт на половине высот. Параметр составил более 2.

Калибровочная кривая

Для построения калибровочных графиков готовили 6 стандартных растворов фексофенадина в гомогенате печени кроликов следующих концентраций: 3, 12, 24, 36, 48 и 60 мкг/г, которые анализировались с построением калибровочного графика зависимости концентрации вещества от площади его хроматографического пика (рис. 2). Подобная процедура проводилась трижды – перед каждым последующим этапом хроматографирования, что необходимо в соответствии с рекомендациями [15–17]. Были получены следующие уравнения регрессии: $y = 0,0086 + 1,425x$, $R^2 = 0,9981$; $y = 0,0095 + 1,3598x$, $R^2 = 0,9989$; $y = 0,0092 + 1,1568x$, $R^2 = 0,9995$. Калибровочные графики и соответствующие им уравнения регрессии применялись для расчета межцикловых точности и прецизионности методики.

Коэффициенты корреляции составляли более 0,99. Отклонения концентраций калибровочных образцов, рассчитанные по трем уравнениям линейной зависимости, от номинальных значений, приведены в таблице 1.

Точность и прецизионность

Для анализа точности и прецизионности проводился анализ образцов интактного гомогената печени кроликов с добавлением стандартных растворов фексофенадина до получения концентраций 3, 12, 24 и 48 мкг/г.

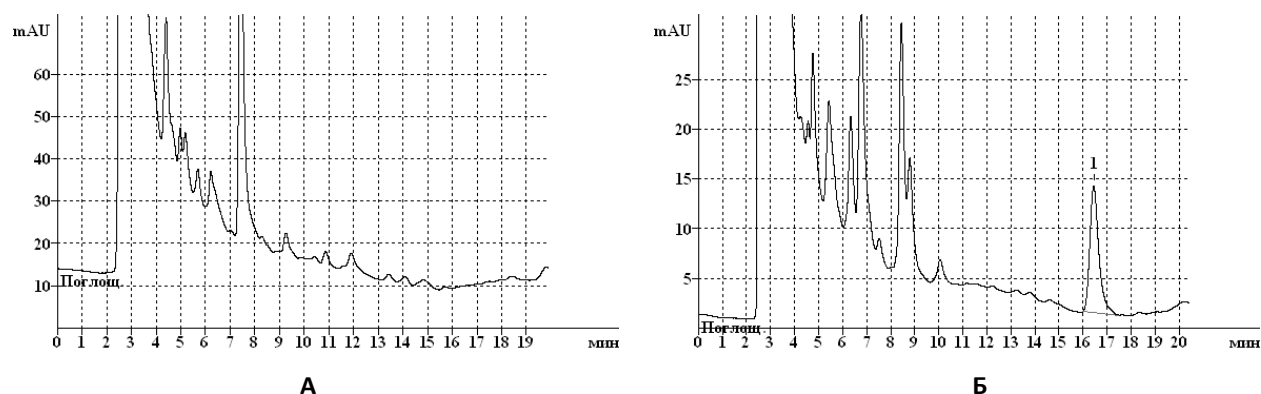


Рисунок 1 – Хроматограмма пробы гомогената печени

Примечание: А – интактные; Б – с добавлением стандарта фексофенадина до концентрации 3 мкг/г

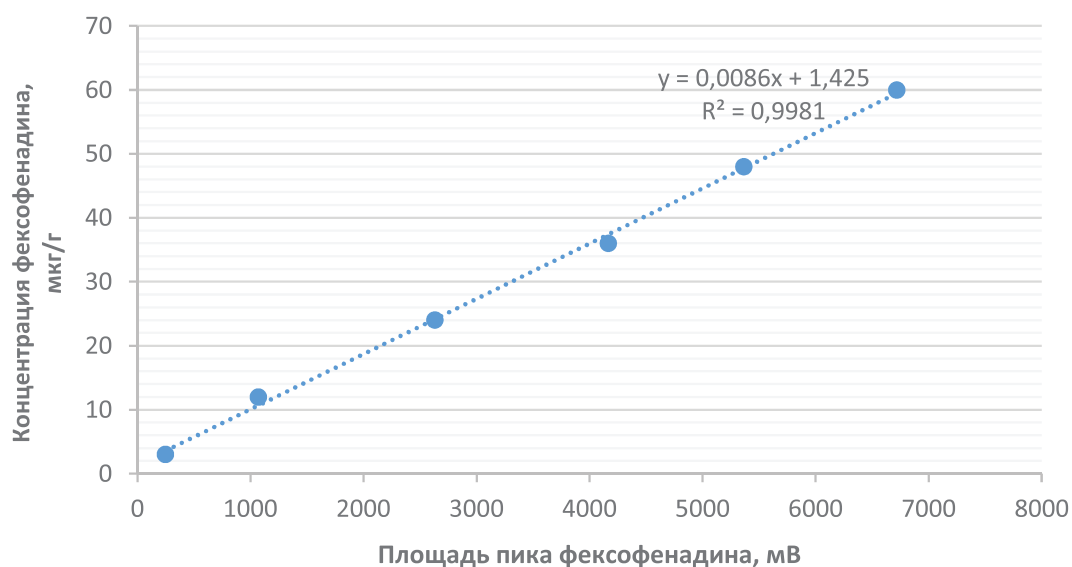


Рисунок 2 – Калибровочный график зависимости концентрации фексофенадина в гомогенате печени от площади его хроматографического пика

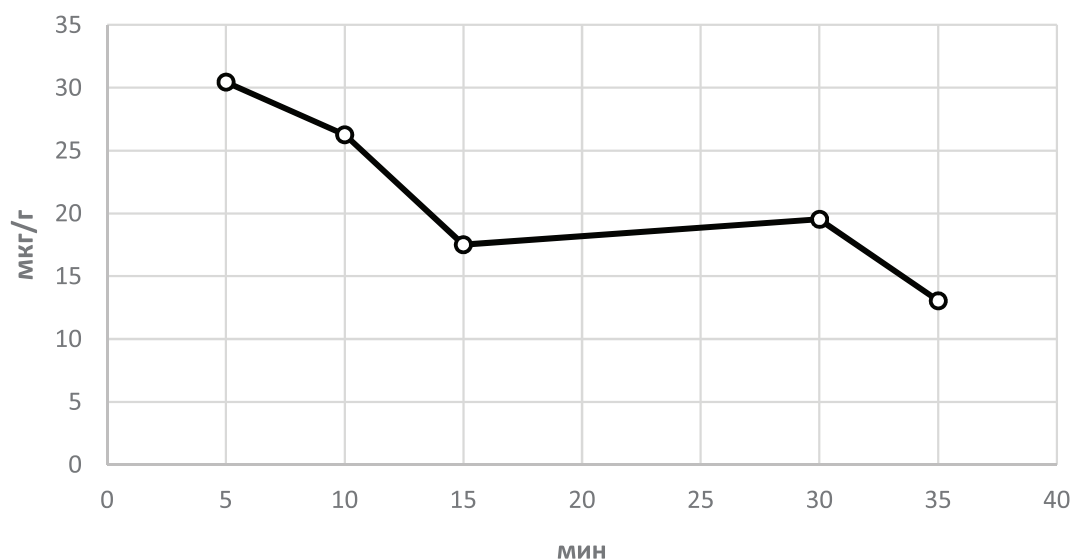


Рисунок 3 – Концентрация фексофенадина в печени после его внутривенного введения в дозе 11 мг/кг массы (n=3 на каждую временную точку, M±SD)

Таблица 1 – Отклонения концентраций калибровочных образцов фексофенадина, рассчитанные по уравнениям линейных зависимостей, от номинальных значений

Концентрация номинальная, мкг/г	График 1		График 2		График 3	
	Концентрация рассчитанная, мкг/г	Точность, %	Концентрация рассчитанная, мкг/г	Точность, %	Концентрация рассчитанная, мкг/г	Точность, %
3	3,56	18,57	3,53	17,53	3,41	13,65
12	10,63	11,46	11,50	4,13	11,28	6,03
24	24,06	0,26	23,23	3,20	24,53	2,20
36	37,25	3,48	36,51	1,42	36,02	0,07
48	47,57	0,90	48,86	1,79	48,68	1,41
60	59,21	1,31	59,27	1,22	60,02	0,03

Таблица 2 – Точность и прецизионность методики количественного определения фексофенадина в гомогенате печени кроликов внутри и между циклами

Концентрация номинальная, мкг/г	Концентрация средняя, мкг/г	Средняя точность, %	SD	Прецизионность, %
Внутри цикла				
3	3,52	17,20	0,053	1,52
12	10,85	9,60	0,23	2,16
24	23,80	5,35	1,45	6,09
48	44,92	6,42	0,94	2,10
Между циклами				
3	3,37	12,35	0,14	4,02
12	10,82	9,81	0,44	4,07
24	25,29	5,38	1,16	4,57
48	48,99	4,17	2,35	4,79

Величины прецизионности (относительного стандартного отклонения) и точности (относительной погрешности) соответствовали принятым нормам, не более 20% для нижнего предела количественного определения и не более 15% – для остальных точек [15–17] (табл. 2).

Нижний предел количественного определения

Нижний предел количественного определения методики оценивали на основании линейности, точности и прецизионности. За нижний предел количественного определения принималась минимальная концентрация фексофенадина в гомогенате печени в диапазоне линейной зависимости, для которой возможно определение вещества со значениями точности и прецизионности не более 20%. Нижний предел количественного определения методики составил 3 мкг/г для фексофенадина.

Отношение сигнал/шум по пикам фексофенадина на уровне нижнего предела количественного определения было не ниже 10. Предел обнаружения (детектирования) фексофенадина для данной методики составил около 1,6 мкг/г. Соотношение сигнал/шум составило около 3 [18].

Стабильность

Стабильность стандартных растворов фексофе-

надина оценивали путем их трехкратного хроматографирования после трех циклов замораживания/размораживания и разведения до концентраций 10 мкг/мл. Каждый цикл замораживания длился 24 часа в морозильной камере при –29°C и размораживании при комнатной температуре в течение двух часов. Достоверных различий между концентрациями фексофенадина до и после описанных манипуляций выявлено не было.

Для оценки стабильности фексофенадина в составе гомогената печени кроликов при хранении в замороженном состоянии готовили образцы в концентрации 48 мкг/г. Половину образцов анализировали сразу после приготовления, а остальные – после хранения в замороженном состоянии в течение 60 дней. Исследовали по 3 независимых образца. Средняя концентрация составила 46,44 мкг/г, средняя точность – 3,26%.

Перенос пробы

При последовательном анализе образца с концентрацией фексофенадина 48 мкг/г и образца холодного гомогената печени на хроматограмме образца чистого (интактного) гомогената печени отсутствовали пики, соответствующие по времени удерживания пику фексофенадина, что свидетельствует об отсутствии переноса пробы.

Апробация методики

Исследование фармакокинетики маркерных субстратов Pgp является ведущим методом изучения функционирования белка-транспортера *in vivo* [14]. Определение концентрации маркерного субстрата в крови после его однократного перорального введения характеризует функциональную активность Pgp на уровне целостного организма [6]. Однако, для более полной и тканеспецифичной оценки функционирования Pgp необходима разработка способов, позволяющих изучить функциональную активность транспортера локально в органах, ответственных за всасывание, распределение и выведение веществ. Для осуществления этого выполняется количественное определение концентрации маркерных субстратов в различных органах и тканях [11, 19].

Фексофенадин как маркерный субстрат обладает рядом преимуществ: не подвергается биотрансформации, не кумулирует в организме, обладает большой широтой терапевтического действия, не влияет на гемодинамику в печени, редко вызывает побочные реакции, доступную стоимость и безрецептурный отпуск из аптек [6, 9, 10]. Данный препарат выводится преимущественно с желчью (80%) [20], поэтому разработка методики его количественного определения в печени позволяет оценить функциональную активность транспортера в данном органе. Повышение концентрации фексофенадина в печени показывает ингибирование функциональной активности Pgp, снижение его уровня характеризует индукцию активности данного транспортера.

Рекомендуемой тест-системой для изучения функционирования Pgp *in vivo* являются кролики, поскольку у данных животных наблюдается наибольшая гомология между аминокислотными последовательностями с белком-транспортером человека [21]. Pgp у кроликов и человека кодируется одним геном *mdr1*, а не двумя *mdr1* и *mdr2*, как у других грызунов (мышей и крыс) [22–24]. Кроме того, отмечается сходство механизмов регуляции транспортера у человека и кролика [25, 21].

Для апробации разработанной методики была проанализирована концентрация фексофенадина в печени кроликов через 5, 10, 15, 30, 60 мин после его внутривенного введения в дозе 11 мг/кг массы.

Концентрации фексофенадина в гомогенате печени составили $30,4 \pm 0,88$, $26,3 \pm 3,17$, $17,5 \pm 2,90$, $19,5 \pm 1,49$ мкг/г соответственно (рис. 3), что подтверждает возможность применения разработанной нами методики для определения концентраций данного вещества в печени кроликов и последующего анализа функционирования белка-транспортера Pgp.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработана ВЭЖХ-методика количественного определения фексофенадина в ткани печени кроликов, которая характеризуется экономичностью, чувствительностью, специфичностью, высокой разрешающей способностью, воспроизводимостью и линейностью в диапазоне рабочих концентраций и может использоваться для оценки функциональной активности Pgp в доклинических исследованиях.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № А 18-015-00259.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter // Essays. Biochem. 2011. V. 50. P. 161–178. DOI: 0.1042/bse0500161
2. Mollazadeh S., Sahebkar A., Hadizadeh F., Behravan J., Arabzadeh S. Structural and functional aspects of P-glycoprotein and its inhibitors [Text] // Life Sci. 2018. Vol. 214. P. 118–123. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.048
3. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-МЕДиа, 2008. 304 с.
4. Chufan E.E., Sim H.M., Ambudkar S.V. Molecular basis of the polyspecificity of P-glycoprotein (ABCB1): recent biochemical and structural studies // Adv. Cancer Res. 2015. Vol. 125. P. 71–96. DOI: 10.1016/bs.acr.2014.10.003
5. Черных И.В., Шулькин А.В., Гацаного М.В., Попова Н.М., Есенина А.С., Градинарь М.М., Якушева Е.Н. Функциональная активность гликопротеина-P на фоне ишемии головного мозга // Наука молодых - Eruditio Juvenium. 2019. Т. 7. № 1. С. 46–52. DOI: 10.23888/hmj20197146-52
6. Якушева Е.Н., Сычев Д.А., Шулькин А.В., Черных И.В., Мария Валериевна Гацаного М.В. Оценка принадлежности лекарственных препаратов к ингибиторам и индукторам белка-транспортера гликопротеина-P в эксперименте *in vivo* // Экспер.и клин. фармакол. 2018. Т. 81. № 1. С. 17–23.
7. Методические рекомендации по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. М.: Гриф и К, 2014. 343 с.
8. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: drug interaction studies study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf> (дата обращения: 15.01.2018)

9. Раменская Г.В., Скуридина Е.А., Красных Л.М. Разработка методики количественного определения маркера активности Р-гликопротеина фексофенадина в плазме крови // Хим.-фарм. журн. 2006. Т. 40. № 12. С. 47–50.
10. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Гацаного М.В. Разработка ВЭЖХ-методики количественного анализа фексофенадина в плазме крови // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. № 2. С. 35–38.
11. Черных И.В., Шулькин А.В., Мыльников П.Ю., Гацаного М.В., Попова Н.М., Якушева Е.Н. Метод анализа функциональной активности гликопротеина-Р в гемато-энцефалическом барьере // Нейрохимия. 2019. Т. 36. № 1. С. 84–88. DOI: 10.1134/S1027813319010060
12. Bosilkovska M., Samer C.F., Déglon J., Rebsamen M., Staub C., Dayer P., Walder B., Desmeules J.A., Daali Y. Geneva cocktail for cytochrome P450 and P-glycoprotein activity assessment using dried blood spots // Clin. Pharmacol. Ther. 2014. Vol. 96. No 3. P. 349–359. DOI: 10.1038/clpt.2014.83
13. Mupparapu R., Guttikar S., Rajappan M., Kamarajan K., Mullangi R. Sensitive LC-MS/MS-ESI method for simultaneous determination of montelukast and fexofenadine in human plasma: application to a bioequivalence study // Biomed. Chromatogr. 2014. Vol. 28. No 8. P. 1048–1056. DOI: 10.1002/bmc.3114
14. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание / пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильниковой. М.: ИРБИС, 2017. 336 с.
15. Изучение биозквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К, 2013. 328 с.
16. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation (draft guidance). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2013. URL: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf> (дата обращения: 15.01.2018)
17. Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. London, 2011. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf (дата обращения: 15.01.2018)
18. Эпштейн Н.А. Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (обзор) // Хим.-фарм. журн. 2004. Т. 38. № 4. С. 40–56.
19. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Гацаного М.В. Методика определения принадлежности лекарственных средств к числу субстратов гликопротеина-Р // Росс. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2015. Т. 23. № 3. С. 49–53.
20. Molimard M., Diquet B., Benedetti M.S. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans // Fund. & Clin. Pharmacol. 2004. Vol. 18. No 4. P. 399–411. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2004.00254.x
21. Ballent M., Wilkens M.R., Mate L., Muscher A.S., Virkel G., Sallovitz J., Schröder B., Lanusse C., Lifschitz A. P-glycoprotein in sheep liver and small intestine: gene expression and transport efflux activity // J. Vet. Pharmacol. Ther. 2013. Vol. 36. No 6. P. 576–582. DOI: 10.1111/jvp.12040
22. Hagenbuch B., Gao B., Meier P.J. Transport of Xenobiotics Across the Blood-Brain Barrier // News Physiol. Sci. 2002. No 17. P. 231–234. DOI: 10.1152/nips.01402.2002
23. van Veen H.W., Margolles A., Muller M., Higgins C.F., Konings W.N. The homodimeric ATP-binding cassette transporter LmrA mediates multidrug transport by an alternating two-site (two-cylinder engine) mechanism // EMBO J. 2000. Vol. 19. P. 2503–2514.
24. Le Cluyse E.L. Pregnane X receptor: molecular basis for special differences in CYP3A induction by xenobiotics // Chem. Biol. Interact. 2001. Vol. 134. No 3. P. 283–289.
25. Moore L.B., Maglich J.M., McKee D.D., Wisely B., Willson T.M., Kliewer S.A., Lambert M.H., Moore J.T. Pregnane X receptor (PXR), constitutive androstane receptor (CAR), and benzoate X receptor (BXR) define three pharmacologically distinct classes of nuclear receptors // Mol. Endocrine. 2002. Vol. 16. No 5. P. 977–986. DOI: 10.1210/mend.16.5.0828

АВТОРЫ

Мыльников Павел Юрьевич – ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7829-2494. E-mail: pavelmylnikov@mail.ru

Черных Иван Владимирович – кандидат биологических наук, заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5618-7607. E-mail: ivchernykh88@mail.ru

Шулькин Алексей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО Рязанский го-

сударственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. ORCID: 0000-0003-1688-0017. E-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Попова Наталья Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5166-8372. E-mail: p34-66@yandex.ru

Якушева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6887-4888. E-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

УДК 616.5-003.656.6



ПРИМЕНЕНИЕ БЕТАМЕТАЗОНА В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНЫХ ПОСТТАТУАЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

О.Н. Карымов¹, А.А. Воробьев², С.А. Калашникова³, Л.В. Полякова³, М.Н. Выхуд⁴

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии
Департамента Здравоохранения Москвы
119071, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 17

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Волгоградский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

³ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного
бюджетного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

⁴ ГАУЗ «Медицинский центр»
400131, Россия, г. Волгоград, ул. им. Пархоменко, д. 15

E-mail: kalashnikova-sa@yandex.ru

Получено 01.10.2019

Рецензия (1) 15.11.2019

Рецензия (2) 01.12.2019

Принята к печати 25.12.2019

Цель. Определить эффективность применения бетаметазона в лечении местных посттатуажных осложнений в зависимости от способа введения.

Материалы и методы. Работа выполнена на 90 крысах-самцах, которым наносили татуировки (n=30 – негативный контроль; n=30 – группа сравнения: подкожное введение 1 мл раствора бетаметазона; n=30 – опытная группа: введение 1 мл раствора бетаметазона с помощью тату-машинки), 15 – интактные крысы. Выведение из эксперимента на 3, 10, 21 сут. Образцы кожи фиксировали в 10% формалине с последующей гистологической проводкой и изготовлением микропрепаратов, окраской гематоксилином и эозином, по ван Гизону. Морфометрическое исследование включало определение объемной доли (ОД) эпидермиса; волокон дермы; пигмента; клеток воспалительного ряда; макрофагов (%), а также глубину залегания пигмента (мкм) и выраженность отека.

Результаты. В ходе исследования установлено, что введение бетаметазона с помощью тату-машинки препарат равномерно вводился на всю площадь татуировки, в связи с этим, явления отека и воспалительной инфильтрации были незначительными. Волокна дермы располагались соответственно каждому слою без признаков отека и с единичными клетками воспаления. Данные гистологического исследования полностью согласовывались с результатами морфометрии, в результате которой было установлено, что в опытной группе достоверно уменьшался отек, снижалась объемная доля пигмента и макрофагов, увеличивалась объемная доля волокон дермы. Оценка воспалительной реакции проводилась по морфометрическим параметрам ОД клеток воспалительного ряда и имел достоверные различия во всех экспериментальных группах, уменьшаясь в ряду: группа негативного контроля > группа сравнения > опытная группа > группа интактных животных (p<0,05).

Заключение. На основании полученных данных доказана эффективность применения бетаметазона при лечении местных посттатуажных осложнений. При этом наиболее предпочтительным является введение данного препарата не традиционно подкожно, а с использованием тату-машинки, дающей возможность адресной доставки вещества в зону патологического процесса.

Ключевые слова: бетаметазон, татуаж, морфометрия, татуировочный пигмент, макрофаги

Сокращения: НК – негативный контроль, ОД – объемная доля

Для цитирования: О.Н. Карымов, А.А. Воробьев, С.А. Калашникова, Л.В. Полякова, М.Н. Выхуд. Применение бетаметазона в лечении местных посттатуажных осложнений. *Фармация и фармакология*. 2020;8(1):48-56. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-48-56

© О.Н. Карымов, А.А. Воробьев, С.А. Калашникова, Л.В. Полякова, М.Н. Выхуд, 2020

For citation: O.N. Karymov, A.A. Vorobyov, S.A. Kalashnikova, L.V. Polyakova, M.N. Vyskub. Betamethasone administration as a treatment of choice in local post-tattoo complications. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(1):48-56. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-48-56

BETAMETHASONE ADMINISTRATION AS A TREATMENT OF CHOICE IN LOCAL POST-TATTOO COMPLICATIONS

O.N. Karymov¹, A.A. Vorobyov², S.A. Kalashnikova³, L.V. Polyakova³, M.N. Vyskub⁴

¹ Moscow scientific and practical center of dermatovenerology and cosmetology

Moscow Healthcare Department

17, Leninsky Prospekt / Lenin Av., Moscow, Russia, 119071

² Federal State budgetary Institution of Higher Education "Volgograd Medical State University"

1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, Russia, 400131

³ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Federal budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd Medical State University"

11, Kalinin Avenue, Pyatigorsk, Russia, 357532

⁴ Medical Center

15, Parkhomenko str, Volgograd, Russia, 400131

E-mail: kalashnikova-sa@yandex.ru

Received 1 October 2019

Review (1) 15 November 2019

Review (2) 1 December 2019

Accepted 25 December 2019

The aim of the study is to determine the effectiveness of betamethasone in the treatment of local post-tattoo complications, depending on the mode of administration.

Materials and methods. The work was carried out on 90 male rats which had been tattooed (n = 30 – a negative control group; n = 30 – a comparison group: a subcutaneous administration of 1 ml of a betamethasone solution; n = 30 – an experimental group: an administration of 1 ml of a betamethasone solution using a tattoo machine), 15 – intact rats. Withdrawal from the experiment took place on the 3rd, 10th and 21st days. The skin samples were fixed in 10% formalin, followed by histological posting and manufacturing of micropreparations, then staining with hematoxylin and eosin, according to Van Gieson. A morphometric study included determination of the volume fraction (VF) of the epidermis; dermal fibers; pigment; inflammatory cells; macrophages (%), as well as the pigment depth (μm) and the severity of edema.

Results. The study found out that in the process of the betamethasone administration using a tattoo machine, the drug was uniformly administered over the entire area of the tattoo; hereby, the phenomena of edema and inflammatory infiltration were insignificant. The dermal fibers were located in each layer with no signs of edema and with single cells of inflammation, respectively. The data of the histological processing were completely consistent with the results of morphometry: it was found out that in the experimental group, edema significantly decreased, the volume fraction of the pigment and macrophages decreased, and the volume fraction of the dermal fibers increased. The estimation of the inflammatory reaction was carried out according to the morphometric parameters of the volume fraction of inflammatory cells and had significant differences in all the experimental groups, decreasing in the following series: the negative control group > the comparison group > the experimental group > the group of intact animals (p < 0.05).

Conclusion. Based on the data obtained, the effectiveness of betamethasone in the treatment of local post-tattoo complications has been proved. In this case, the treatment of choice is the administration of this drug not traditionally subcutaneously, but using a tattoo machine that enables the targeted delivery of the substance to the area of the pathological process.

Keywords: betamethasone, tattoo, morphometry, tattoo pigment, macrophages

Abbreviations: NC – negative control, VF – volume fraction

ВВЕДЕНИЕ

Поиск разработки и внедрения в практику схем лечения пациентов с посттатуажными осложнениями является актуальной проблемой современной медицины в целом, и дерматологии – в частности. В современном обществе наличие татуировок перестает ассоциироваться с определенным социальным статусом его обладателей, однако, в связи с появлением многочисленных тату-салонов количество осложнений, возникающих в результате проведенного татуажа неуклонно растет [1].

Ранее, на основании многоцентрового клинического исследования, нами была представлена классификация осложнений, возникающих при выполнении процедуры татуажа [2]. Одним из наиболее часто встречающихся посттатуажных местных осложнений

является контактный дерматит и формирование келоидных рубцов [3, 4].

Предпринятые попытки лечения воспаления в зоне татуировок с использованием местных нестероидных и стероидных противовоспалительных препаратов единичны [5], а полученные данные носят противоречивый характер, что и обуславливает актуальность данного исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – определение эффективности применения бетаметазона в лечении местных посттатуажных осложнений в зависимости от способа введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Эксперимент выполнен на 105 нелинейных поло-

возрелых крысах-самцах (сток), массой 280–300 г, которые содержались в стандартных условиях вивария, с естественной сменой суточного цикла, свободным доступом к экструдированному корму и воде. Содержание и манипуляции проводились в соответствии с приказом Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г. и Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемой для экспериментов или в других научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) [6, 7].

Дизайн исследования

Дизайн эксперимента представлен на рис. 1.

На I этапе эксперимента 90 крысам после наркотизации (хлоралгидрат 350 мг/кг интраперитонеально) и обработки операционного поля (область спины) внутрикожно была выполнена процедура татуажа пигментом черного цвета (Corona Colors Inc., USA), площадью 2 см² с использованием тату-аппарата Long Time Liner (роторного типа). Особенностью данного аппарата является его работа в щадящем режиме, обеспечивающая глубину проникновения в ткань 0,5 мм. Группа контроля была представлена 15 интактными животными.

На II этапе крыс разделили на 3 группы: негативного контроля (без фармакологической коррекции, n=30), группы сравнения (с традиционным подкожным введением 1 мл раствора бетаметазона, n=30), опытной группы (введение 1 мл раствора бетаметазона с использованием тату-аппарата, n=30). Бетаметазон (Betamethasone) является глюкокортикостероидом, торговое наименование Дипроспан® суспензия для инъекций 7 мг/мл (2 мг+5 мг/мл); ампула 1 мл, упаковка контурная ячейковая 1, пачка картонная 1; код EAN: 4602210000038; № П N013528/01, 2008-07-04 от МСД Фармасьютикалс ООО (Россия); производитель: Schering-Plough Labo N.V. (Бельгия) ATX H02AB01 Бетаметазон. Бетаметазон (Дипроспан) является препаратом выбора в дерматовенерологии при местном лечении дерматитов, экзем, псориаза и других кожных заболеваний.

Животных выводили из эксперимента на 3, 10 и 21 сутки.

Гистологическое исследование

Осуществлен забор 180 фрагментов кожи с татуировкой, в качестве контроля взято 30 фрагментов кожи интактных животных. После фиксации материала в 10% растворе нейтральном формалине (экспозиция 24 ч), осуществляли стандартную гистологическую проводку, проводя фиксированный материал по этиловому спирту в восходящей концентрации (от 70° до 100°) и хлороформу. После заливки в парафин и изготовлению блоков, получали серийные гистологические срезы с последующей окраской гематоксилином и эозином, по ван Гизону (для определения соединительной ткани).

Микрофотографии сделаны с использованием микроскопа «Leica DM 100» с цифровой фотокамерой, увеличение $\times 100$, $\times 200$.

Морфометрическое исследование

Морфометрическое исследование проводилось в соответствии со сложившимися принципами количественных морфологических исследований, согласно которым проводят измерение на микрофотограммах, полученных при фотодокументировании серийных срезов (и определением количества объектов не менее чем на 10 стеклах в 10 полях зрения) [8].

С помощью программы «Видеотест Морфо» определяли: объемную долю (ОД) эпидермиса (%); ОД волокон дермы (%); ОД пигмента (%); ОД клеток воспалительного ряда (%); ОД макрофагов (%), а также глубину залегания пигмента (мкм) и выраженность отека.

Статистическая обработка результатов

Полученные результаты были обработаны с использованием прикладного программного пакета STSTATISTICA 7.0 (StatSoft, США) и определяли $M \pm SEM$, непараметрического критерия Вилкоксона, критерия Стьюдента (t) и показателя достоверности (p). Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность препарата бетаметазона при проведении татуажа в зависимости от способа введения по результатам гистологического исследования

При выполнении гистологического блока исследования образцов кожи крыс было установлено, что на 3 сут. у крыс интактной группы кожа была представлена двумя слоями: эпидермисом и дермой. Эпидермис включал роговой, шиповатый и базальный слой, прилежащий к базальной мембране, дерма состояла из сосочкового и сетчатого слоев (рис. 2).

Во всех образцах кожи в группах с татуажем отмечались признаки травматического повреждения при введении черного пигмента и воспалительная реакция в ответ на повреждение. В группе негативного контроля при оценке слоев кожи, эпидермис характеризовался сохранением всех слоев, где эпителий был представлен базальным слоем, достаточно плотно прилежащим к базальной мембране без признаков повреждения.

Остальные слои эпидермиса (шиповатый, зернистый, роговой) были сохранены и четко визуализировались при окраске гематоксилином и эозином. В сосочковом и сетчатом слое дермы наблюдалось скопление пигмента черного цвета, который располагался как диффузно, так и периваскулярно, что сопровождалось реакцией сосудистого русла и развитием выраженной воспалительной реакции. Так в раннем периоде отмечался незначительный периваскулярный отек и наличие нейтрофилов преимущественно в ретикулярном слое дермы. Граница между сетчатым и сосочковым слоем дермы определялась нечетко, за счет отека и воспалительной инфильтрации. Волокна дермы располагались более рыхло по сравнению с образцами кожи интактных животных (рис. 3).

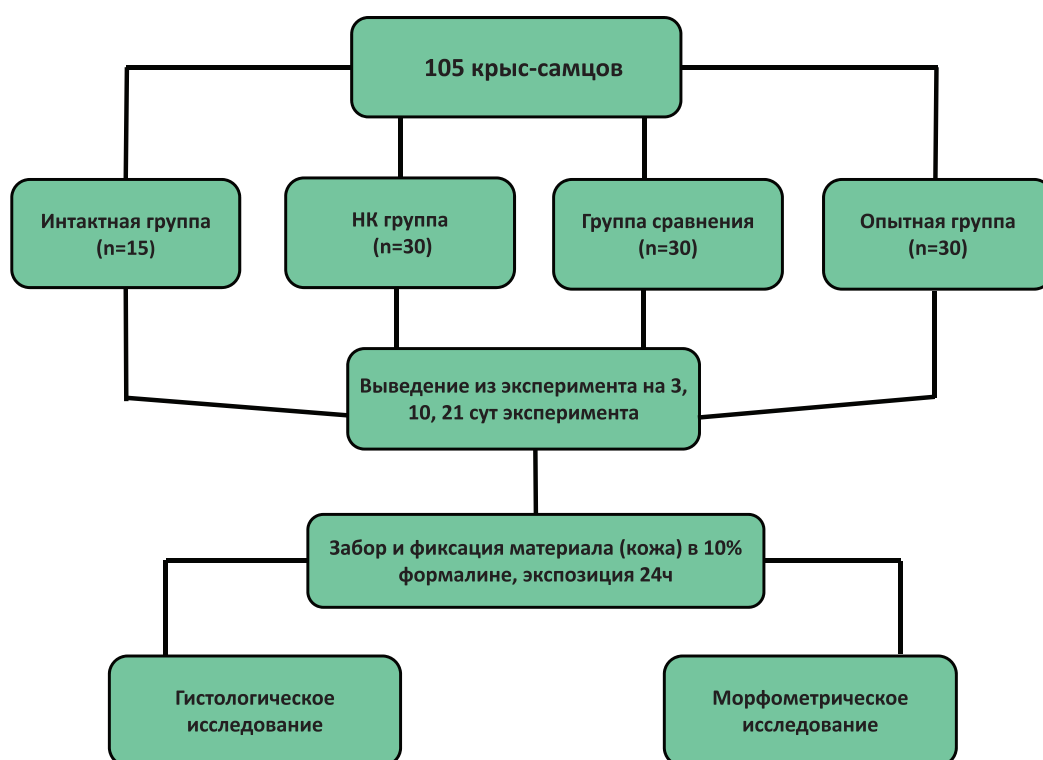


Рисунок 1 – Дизайн эксперимента

Примечание: НК – группа негативного контроля (без фармакологической коррекции); Группа сравнения – подкожное введение бетаметазона; Опытная группа – введение бетаметазона с использованием тату-машинки

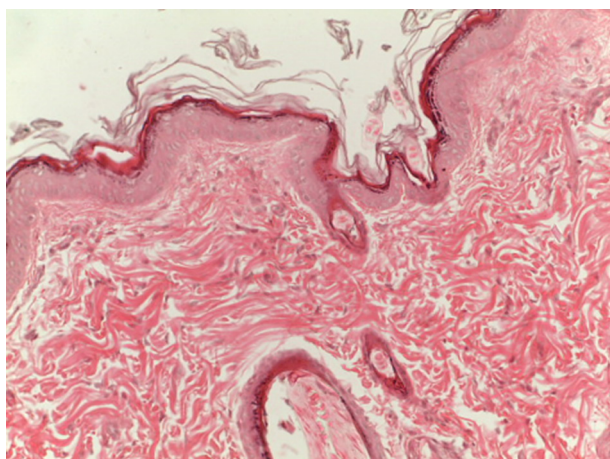


Рисунок 2 – Гистологическое строение кожи крыс группы положительного контроля (интактные животные) на 3 сут. эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

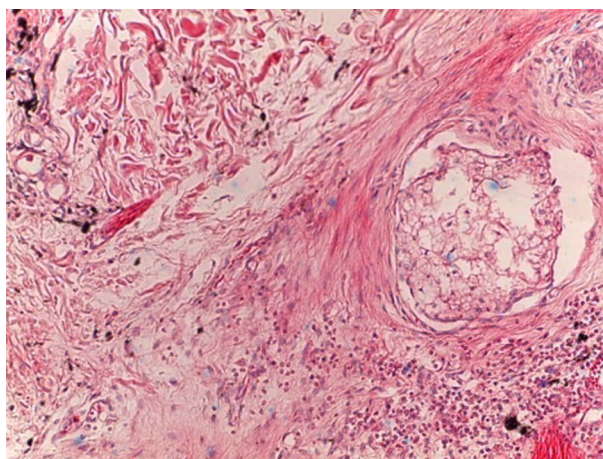
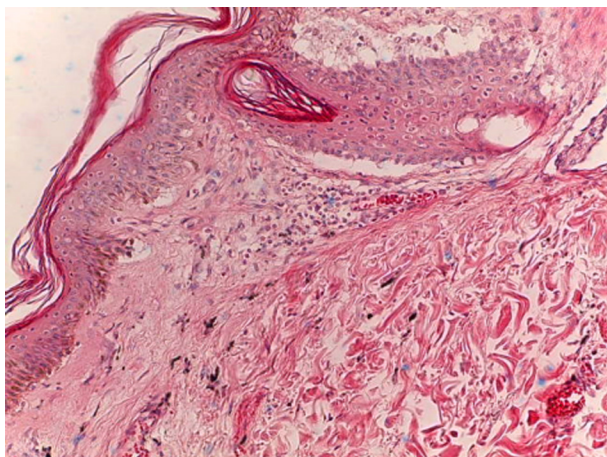
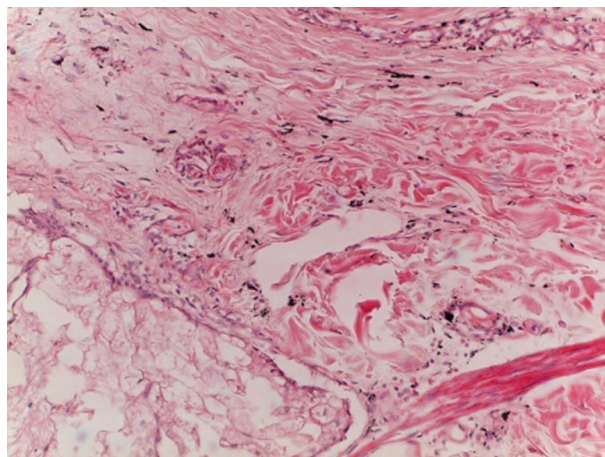


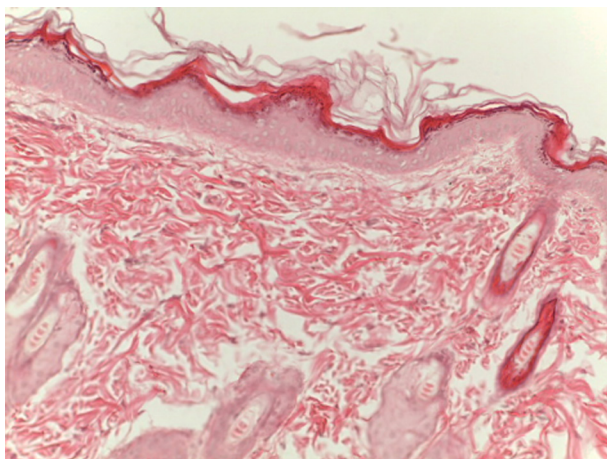
Рисунок 3 – Гистологическое строение кожи крыс группы негативного контроля (кожа зоны татуажа без лечения) на 3 сут. эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$



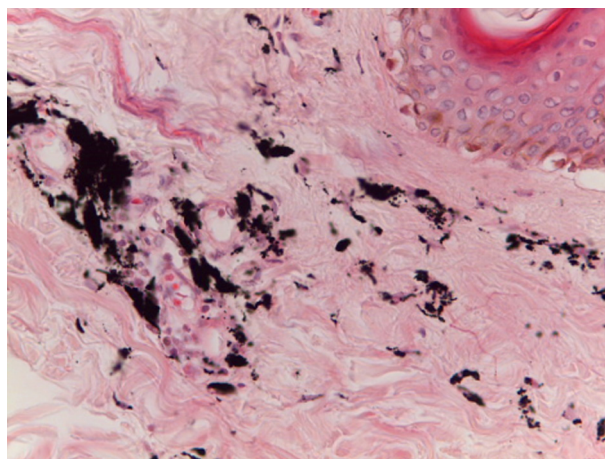
**Рисунок 4 – Гистологическое строение кожи живот-
ных группы сравнения (внутрикожное введение
бетаметазона) на 3 сут. эксперимента. Окраска ге-
матокилином и эозином. Ув. ×100**



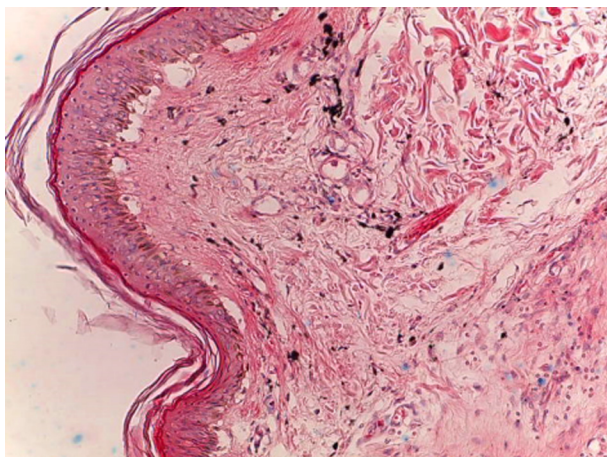
**Рисунок 5 – Гистологическое строение кожи крыс
опытной группы (введение бетаметазона с помо-
щью машинки для татуажа) на 3 сут. эксперимента.
Окраска гематокилином и эозином. Ув. ×200**



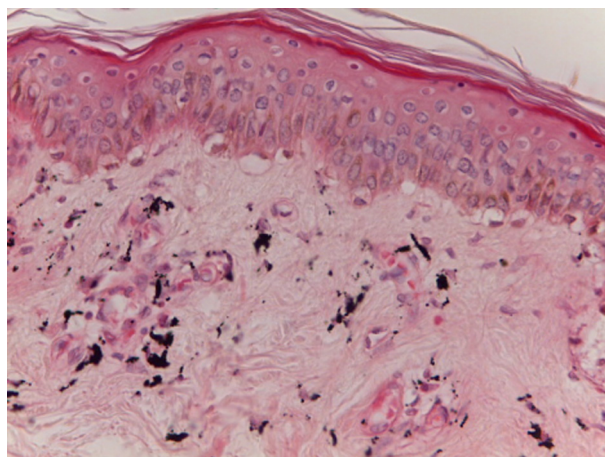
**Рисунок 6 – Гистологическое строение кожи крыс
группы положительного контроля (интактные жи-
вотные) на 21 сут. эксперимента. Окраска гемато-
килином и эозином. Ув. ×100**



**Рисунок 7 – Гистологическое строение кожи крыс
группы отрицательного контроля (кожа зоны татуажа
без лечения) на 21 сут. эксперимента. Окраска ге-
матокилином и эозином. Ув. ×200**



**Рисунок 8 – Гистологическое строение кожи живот-
ных группы сравнения (внутрикожное введение
бетаметазона) на 21 сут. эксперимента. Окраска
гематокилином и эозином. Ув. ×100**



**Рисунок 9 – Гистологическое строение кожи крыс
опытной группы (введение бетаметазона с помо-
щью машинки для татуажа) на 21 сут. эксперимен-
та. Окраска гематокилином и эозином. Ув. ×200**

В группе сравнения (при внутрикожном введении бетаметазона в зону татуажа) отек дермы был менее выраженный, волокна располагались более плотно друг к другу, визуализировался сосочковый и сетчатый слой дермы. Отмечались участки воспалительной инфильтрации, представленной нейтрофилами и лимфоцитами, при этом клеточная реакция была менее выраженной и проявлялась неравномерно, сохраняясь преимущественно в глубоких слоях дермы. Обнаруживались воспалительные инфильтраты, расположенные периваскулярно, а также вокруг придатков кожи. Строение эпидермиса не имело достоверных отличий от строения кожи животных интактной группы: визуализировались базальный, шиповатый, зернистый и роговой слои (рис. 4).

В образцах кожи опытной группы (при внутрикожном введении бетаметазона с использованием машинки для татуажа) препарат равномерно вводился на всю площадь татуировки, в связи с этим, явления отека и воспалительной инфильтрации были незначительными. Так, в сосочковый слой был представлен рыхлой неоформленной соединительной тканью, волокна плотно прилегали к базальной мембране эпидермиса. Визуализировалась четкая граница между сосочковым и сетчатым слоем, где последний был представлен плотной неоформленной тканью, с включением придатков кожи. Определялись единичные лимфоциты и нейтрофилы вокруг сосудов и придатков кожи. Волокна дермы располагались соответственно каждому слою без признаков отека (рис. 5).

На 10 сут. эксперимента в образцы кожи у интактных животных имели типичное гистологическое строение, не отличающееся от такового на 3 сут. эксперимента.

В группе негативного контроля на 10 сут. эксперимента эпидермис имел типичное строение, не отличающееся от группы интактных животных, клетки плотно прилегали к базальной мембране. Морфологические изменения касались сосочкового и сетчатого слоя дермы. В данном случае наблюдались явления отека, визуально проявляющиеся разволокнением соединительной ткани. Определялся воспалительный инфильтрат, выраженность которого незначительно уменьшилась по сравнению с 3 сут. эксперимента в данной модели. По клеточному составу обнаруживались единичные нейтрофилы, лимфоциты и плазмocyты. Следует отметить, что на данном сроке эксперимента были выявлены макрофаги, поглощающие черный пигмент, которые располагались преимущественно периваскулярно и характеризовались незавершенным фагоцитозом. Также наблюдалась незначительная реакция клеток соединительной ткани, в которой определялись фибробласты и фиброциты с наличием хаотично расположенных волокон, что может привести к формированию рубцовой ткани или келоидного рубца.

В группе сравнения на 10 сут. наблюдалось

уменьшение отека и воспалительной реакции. Гистологически определялись все слои кожи, представленные эпидермисом, дермой и гиподермой. Базальные клетки располагались на мембране, плотно контактируя с шиповатым слоем, прилежащего к гранулярному и последующему роговому. Сосочковый слой дермы плотно прилегал к базальной мембране эпидермиса, волокна рыхлой неоформленной ткани располагались несколько хаотично. Обнаружены единичные лимфоциты, нейтрофилы и плазматические клетки. Как в сетчатом, так и в сосочковом слое и в единичных макрофагах был выявлен пигмент черного цвета, с диффузным расположением гранул. В сетчатом слое располагались придатки кожи, представленные сохранными волосными фолликулами, потовыми и сальными железами.

Гистологическое исследование образцов кожи животных опытной группы на 10 сут. не имело достоверных отличий от фрагментов кожи в группе сравнения. Сохранены все слои эпидермиса, структуры базальной мембраны, определялась четкая граница между сосочковым и сетчатым слоем дермы. Пигмент черного цвета располагался как в сосочковом, так и сетчатом слое, в виде небольших скоплений, расположенных преимущественно периваскулярно. Определялось незначительное количество макрофагов с включениями пигмента черного цвета. Единичные лимфоциты и нейтрофилы, наблюдались только в глубоких слоях дермы возле волосных фолликулов и сальных желез.

На 21 сут. эксперимента строение образцов кожи интактных крыс соответствовало гистологической норме (рис. 6).

На 21 сут. в группе негативного контроля в образцах кожи из зоны татуажа были отмечены морфологические изменения со стороны дермы, в то время как эпидермис полностью соответствовал строению кожи интактных крыс. Следует отметить, что в дерме присутствовали клетки лимфоцитарного ряда, представленные единичными группами лимфоцитов и плазмocyтов, являющиеся основой для развития гранулематозных осложнений с формированием неспецифических внутрикожных гранул. Подобные патологические проявления реакции кожи на чужеродный пигмент приводят к визуальным изменениям рельефа кожи, и являются наиболее частой причиной обращения пациентов к дерматологу с жалобами на нарушение эстетического вида татуировки.

Количество пигмента незначительно уменьшалось за счет присутствия как резидентных макрофагов, так и свободных фагоцитов, наблюдавшихся на 10 сут. эксперимента. Число клеток фибробластического ряда значительно возрастало, отмечались единичные фиброциты, что было связано с наличием выраженного воспаления на ранних сроках и вторичного повреждения тканей. В отдельных случаях наблюдалось утолщение волокон соединительной ткани за счет ги-

линоза с формированием рубцов по морфологическому строению схожих с келоидными (рис. 7).

При изучении образцов кожи группы сравнения на 21 сут. выявлено полное отсутствие клеточных элементов, что свидетельствовало о воспалительном процессе, и было обусловлено особенностями течения патологического процесса на более ранних сроках эксперимента. В связи с этим, вторичное повреждение тканей, а также хемоиндуцированная миграция фибробластов была понижена, что не вызывало выраженного синтеза волокон соединительной ткани с формированием рубцов. Так, определялся сосочковый слой дермы, плотно прилежащий к базальной мембране эпидермиса, а также сетчатый слой в котором располагались придатки кожи. Распределение пигмента было относительно неравномерным, в виде небольших скоплений как в сетчатом, так и сосочковом слоях (рис. 8).

Наибольший эффект в отношении уменьшения воспалительной реакции и профилактики осложнений был достигнут в опытной группе. При исследовании на 21 сут. было установлено соответствие строения кожи гистологической норме с визуализацией основных слоев: эпидермис, дерма, гиподерма (рис. 9).

В сетчатом слое отмечалось присутствие пигмента черного цвета в виде незначительных скоплений, обусловленных присутствием гистиоцитов в соединительной ткани. Волокна дермы располагались соответственно ее слоям и имели характерное строение.

Морфометрическая оценка эффективности препарата бетаметазона при проведении татуажа в зависимости от способа введения в динамике

Результаты морфометрического исследования образцов кожи в зоне татуажа у крыс исследуемых групп в динамике эксперимента представлены в табл. 1.

Во всех экспериментальных группах в течение эксперимента ОД эпидермиса не имела достоверных отличий от ОД эпидермиса в группе интактных животных и в среднем составляла $16,49 \pm 1,19\%$ ($p > 0,05$).

При определении ОД волокон дермы установлено, что у животных с татуажем происходило достоверное снижение данного показателя по сравнению с интактными крысами. Наиболее выраженное снижение данного морфометрического показателя определялось на 3 сут. эксперимента в группе негативного контроля ($60,02 \pm 4,02\%$), $p < 0,05$. По мере увеличения сроков эксперимента ОД волокон дермы увеличивалась, и на 10 сут. у животных группы сравнения и опытной группы не имела достоверных отличий от такового в интактной группе.

Максимальные значения ОД татуировочного пигмента определялись на 3 сут. во всех экспериментальных группах и достоверно снижались по мере увеличения срока эксперимента. Параллельно происходило увеличение ОД макрофагов, однако данный показатель достоверно снижался в динамике эксперимента. Так, ОД макрофагов был минималь-

ным в группе негативного контроля, варьируя от $1,74 \pm 0,11\%$ (на 3 сут.) до $0,6 \pm 0,05\%$ (на 21 сут.), $p < 0,05$.

Оценка воспалительной реакции проводилась по морфометрическим параметрам ОД клеток воспалительного ряда (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов). Данный показатель имел достоверные различия во всех экспериментальных группах, уменьшаясь в ряду: группа негативного контроля > группа сравнения > опытная группа > группа интактных животных ($p < 0,05$).

Наибольший эффект применения бетаметазона при морфометрии определялся при оценке межтканевого отека, который значительно уменьшался на 10 сут. эксперимента при внутрикожном введении препарата и полностью нивелировался при введении с помощью тату-машинки ($p < 0,05$).

При исследовании глубины залегания татуировочного пигмента установлено, что у всех животных в динамике эксперимента отмечалось увеличение данного показателя в 1,97 раза у крыс негативного контроля; в 1,75 раза в группе сравнения и в 1,82 – в опыте ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Кожа интактных животных имела типичное строение, которое соответствовало гистологической норме. Во всех экспериментальных группах основные патоморфологические изменения наблюдались в дерме. В сосочковом и сетчатом слое наблюдалось скопление пигмента черного цвета, который располагался как диффузно, так и периваскулярно. Аккумуляция пигмента сопровождалась реакцией сосудистого русла и развитием выраженной воспалительной реакции.

В группе негативного контроля в раннем периоде граница между сетчатым и сосочковым слоем дермы определялась нечетко, за счет отека и воспалительной инфильтрации. Волокна дермы располагались более рыхло по сравнению с образцами кожи интактных животных. В сетчатом слое дермы и гиподерме определялись придатки кожи, с нейтрофильной инфильтрацией и примесью лимфоцитов вокруг сальных желез и волосяных фолликулов, что может стать источником развития гнойных осложнений. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных авторов, которые указывают на риск посттатуажных осложнений, преимущественно при применении черного татуировочного пигмента [9, 10].

К окончанию эксперимента граница между сосочковым и сетчатыми слоями прослеживалась нечеткая, вследствие развития фибробластической реакции, повышенной продукции волокон соединительной ткани, и напоминало картину формирующегося «молодого» рубца. Полученные данные не противоречат имеющимся в литературе сведениям о возможности формирования келоидных рубцов в зоне татуажа, расцениваемое как местное осложнение процедуры [11].

Таблица 1 – Морфометрические показатели кожи в зоне татуажа у крыс исследуемых групп в динамике эксперимента (M±m)

Группы животных	Сроки эксперимента		
	3 сут	10 сут	21 сут
ОД эпидермиса, %			
Интактные	16,21±0,81	17,01±0,85	15,99±0,79
Негативный контроль	16,82±1,51	16,77±1,84	16,01±1,12
Группа сравнения	16,74±1,17	16,59±1,49	16,33±1,31
Опытная группа	16,43±1,31	16,68±1,01	16,29±1,14
ОД волокон дермы, %			
Интактные	83,79±4,18	82,7±4,13	84,01±4,20
Негативный контроль	60,02±4,02*	69,82±4,19*	78,65±5,51**
Группа сравнения	66,0±4,62*	75,23±6,77	79,43±5,56
Опытная группа	67,39±4,87*	74,8±4,49	79,51±6,36
Глубина залегания пигмента, мкм			
Интактные	0	0	0
Негативный контроль	42,0±2,13*	67,9±4,75**	82,77±6,62**
Группа сравнения	40,53±2,43*	70,6±4,23**	71,0±4,97**
Опытная группа	40,21±2,81*	61,33±3,68**	73,22±5,85**
ОД пигмента, %			
Интактные	0	0	0
Негативный контроль	8,77±0,61*	5,11±0,46**	4,43±0,49**
Группа сравнения	9,58±0,86*	4,98±0,34**	3,97±0,19*
Опытная группа	9,33±0,65*	5,52±0,39**	3,99±0,23**
ОД клеток воспалительного ряда, %			
Интактные	0	0	0
Негативный контроль	12,65±1,01*	7,5±0,82**	0,31±0,02
Группа сравнения	6,35±0,45*	3,1±0,21**	0,17±0,01
Опытная группа	5,7±0,39*	2,9±0,23**	0,11±0,01
ОД макрофагов, %			
Интактные	0	0	0
Негативный контроль	1,74±0,11*	0,8±0,07**	0,6±0,05**
Группа сравнения	1,33±0,11*	0,1±0,008#	0,1±0,007
Опытная группа	1,15±0,10*	0,1±0,011#	0,1±0,005
Выраженность отека (+++)			
Интактные	—	—	—
Негативный контроль	+++*	++*#	—#
Группа сравнения	++*	+*#	—#
Опытная группа	++*	—*#	—

Примечание: * – достоверные различия с группой интактных животных ($p < 0,05$); # – достоверные различия по сравнению с предыдущим сроком ($p < 0,05$)

В группе сравнения (при внутрикожном введении бетаметазона в зону татуажа) отек дермы был менее выраженный, волокна располагались более плотно друг к другу, визуализировался сосочковый и сетчатый слой дермы. Воспалительная реакция была менее выраженной и проявлялась неравномерно, сохраняясь преимущественно в глубоких слоях дермы и динамично снижаясь по мере увеличения срока эксперимента. На 21 сут. эксперимента отмечено вторичное повреждение тканей, при этом хемоиндуцированная миграция фибробластов была понижена, что не вызывало выраженного синтеза волокон соединительной ткани с формированием рубцов.

Наибольший эффект в отношении воспалительной реакции и профилактики осложнений был достигнут в опытной группе. В образцах кожи опытной группы (при внутрикожном введении бетаметазона с использованием машинки для татуажа) препарат равномерно вводился на всю площадь татуировки, в связи с этим, явления отека и воспалительной инфильтрации были незначительными. Волокна дермы располагались соответственно каждому слою без

признаков отека и с единичными клетками воспаления. Гистологическое исследование полностью согласовывалось с результатами морфометрии. Было установлено, что при введении бетаметазона с помощью тату-машинки, достоверно уменьшался отек, снижалась ОД пигмента и макрофагов, клеток воспалительного ряда, увеличивалась количество волокон дермы ($p < 0,05$).

Полученные данные являются чрезвычайно актуальными, что подтверждается публикациями зарубежных авторов, указывающих на увеличение посттатуажных осложнений и развитие кожных заболеваний, спровоцированных процедурой татуажа, таких как: атопический дерматит, аллергические реакции [12–15]. Несколько реже регистрируются гранулематозные заболевания, вплоть до саркоидоза кожи [16], предпосылки для возникновения которого были выявлены нами в ходе проведения гистологического исследования. Таким образом, воспалительная природа заболеваний кожи, на фоне татуажа и расположение татуировочного пигмента в глубоких слоях дермы, определяют логичность использования

бетаметазона как препарата выбора и объясняют эффективность введения данного лекарственного вещества с помощью машинки для татуировок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного экспериментального исследования доказана эффективность применения

бетаметазона при лечении местных посттатуажных осложнений. При этом наиболее предпочтительным является введение данного препарата не традиционно подкожно, а с использованием тату-машинки, дающей возможность адресной доставки вещества в зону патологического процесса и может быть рекомендовано к проведению клинических исследований.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо поддержки от сторонних организаций.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wenzel S.M., Rittmann I., Landthaler S.M., Baumer W. Adverse reactions after tattooing: review of the literature and comparison to results of a survey // *Dermatology*. – 2013. – V. 226. – P. 138–147. DOI: 10.1159/000346943
2. Карымов О.Н., Калашникова С.А., Воробьев А.А. Классификация осложнений татуажа // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2018. – № 6. – С. 98–107. DOI: 10.17116/klinderma20181706198
3. Карымов О.Н., Калашникова С.А. Клинический случай образования келоидного рубца на месте татуировки // *Волгоградский научно-медицинский журнал* – 2017. – №1. – С. 59–61.
4. Tiong W., Basiron N. Challenging diagnosis of a rare case of spontaneous keloid scar // *Case Report*. – 2014. – V. 5, N 8. – P. 466–469. DOI: <http://dx.doi.org/10.14740/jmc1887w>
5. Шаробаро В.И., Романец О.П., Гречишников М.И., Баева А.А. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов // *Хирургия*. – 2015. – №9. – С. 85–90.
6. Рыбакова А.В., Макарова М.Н. Методы эвтаназии лабораторных животных в соответствии с европейской директивой 2010/63 // *Международный вестник ветеринарии*. – 2015. – №2. – С. 96–107.
7. Рыбакова А.В. Макарова М.Н. Санитарный контроль экспериментальных клиник (вивариев) в соответствии с локальными и международными требованиями // *Международный вестник ветеринарии*. – 2015. – №4. – С. 81–89.
8. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
9. Anzi O.E., Hassam B. Black henna tattoo: risk of developing allergic contact eczema // *The Pan African Medical Journal*. – 2018. – V.8, N 30. P. 46. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.46.15563.
10. Foss-Skiftesvik M.H., Johansen J.D., Thyssen J.P. Sign of the kiss' from black henna tattoos // *Contact Dermatitis*. – 2015. V. 73. N 6: P. 370–371. DOI: 10.1111/cod.12451.
11. Борхунова Е.Н., Таганов А.В. Келоидные и гипертрофические рубцы: особенности патогенеза, гистоархитектоники и аспекты дифференциальной диагностики // *Косметика & медицина*. – 2016. – №3. – С. 30–38.
12. Bassi A., Campolmi P., Giovanni C. Tattoo-associated skin reaction: the importance of an early diagnosis and proper treatment // *Biomed Research International*. – 2014. V. 2014. P. 7. DOI: 10.1155/2014/354608.
13. Ballard M.S. Contact dermatitis after henna skin tattooing // *J. R. Army Med Corps*. – 2006. V. 152. N 4. P. 242–243. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jramc-152-04-10>
14. Tiew S. Tattoo-associated panuveitis: A 10-year follow-up // *Eur J Ophthalmol*. – 2019. V. 29. P. 18–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1120672119846341>.
15. Greywal T., Cohen P.R. Cosmetic tattoo pigment reaction // *Dermatol Online J*. 2016. V. 22. N 7. PII: 13030/qt3rc114rg.
16. Tanner S.L., Menzies S. Cutaneous sarcoid granulomas within a cosmetic tattoo // *BMJ*. – 2017. Jan 5;356:i6324. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6324>.

АВТОРЫ

Карымов Олег Наильевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением лазеротерапии и других аппаратных методов лечения и диагностики Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии. ORCID ID: 0000-0002-7048-3605. E-mail: med_lazer@mail.ru

Воробьев Александр Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8378-0505. E-mail: cos@volgmed.ru

Калашникова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой

морфологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7688-9366. E-mail: kalashnikova-sa@yandex.ru

Полякова Людмила Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5349-1435. E-mail: lvpolyakova7@gmail.com

Выскуп Максим Николаевич – врач-косметолог, ГАУЗ «Медицинский центр». E-mail: elsi2002@list.ru, ORCID: 0000-0002-8652-8089.

УДК 615.065



РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КАРТ-ИЗВЕЩЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ АНТИБИОТИКОВ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА СИСТЕМЫ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

А.В. Матвеев^{1,2}, А.Е. Крашенинников¹, Е.А. Егорова², Е.И. Коняева²¹Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр Фармаконадзора»
127051, Российская Федерация, г. Москва, ул. Малая Сухаревская площадь, д. 2, корп. 2²Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
295051, Российская Федерация, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7

E-mail: elena212007@rambler.ru

Получено 30.09.2019

Рецензия (1) 10.11.2019

Рецензия (2) 01.12.2019

Принята к печати 15.12.2019

Широкое использование β -лактамов антибиотиков группы пенициллинов в практической медицине, официально допустимое их назначение особым категориям пациентов (дети, беременные и лактирующие женщины, лица пожилого возраста) требует серьезного отношения к изучению безопасности и оценке рисков при проведении антибактериальной фармакотерапии.

Целью работы было ретроспективное изучение случаев нежелательных реакций (НР), а также выявление и анализ проблем, связанных с применением лекарственных препаратов (*Drug-related problems*, DRP) группы пенициллинов.

Материалы и методы. Объектами исследования послужили случаи развития НР при применении группы пенициллинов в стационарных, амбулаторных учреждениях, а также при использовании препаратов в виде самолечения, т.е. карты-извещения о НР, зарегистрированные в региональной (Республика Крым) базе спонтанных сообщений ARCADE (*Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database*) за период 2009–2018 гг. Изучение и анализ DRP, проводились с использованием обновленной версии квалификационной системы DRP PCNE (*Pharmaceutical Care Network Europe Foundation*) V9.0.

Результаты анализа карт-извещений о НР позволили выявить, что препаратами-«лидерами» по частоте развития НР являются амоксициллина клавуланат и амоксициллин. Стоит отметить высокую частоту развития НР на фоне применения пенициллинов у пациентов детского возраста (от 0 до 18 лет) – 142 случая. Клиническими проявлениями НР на антибиотики представленной группы были реакции лекарственной гиперчувствительности (309 случаев), диспепсические расстройства (28 случаев) и нарушения со стороны центральной нервной системы (5 случаев). Частота серьезных НР составила 113 случаев (33% от общего количества НР), что свидетельствует о достаточно высоком риске развития тяжелых НР при применении пенициллинов, сопровождающихся значительным снижением качества жизни пациентов.

Заключение. Выявление DRP при помощи метода PCNE V9.0 является важным и перспективным инструментом, необходимым для повышения качества фармакотерапии пациентов и улучшения их приверженности к лечению. Наиболее высокие показатели значений DRP наблюдались при применении амоксициллина клавуланата и амоксициллина, что свидетельствует о высокой частоте нерационального назначения данных препаратов.

Ключевые слова: пенициллины, нежелательные реакции, проблемы, связанные с лекарственными препаратами, DRP, амоксициллина клавуланат, амоксициллин

Список сокращений: DRP – проблемы, связанные с лекарственными препаратами; ЛС – лекарственные средства; МНН – международное непатентованное название; НР – нежелательные реакции; ПСС – причинно-следственная связь

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTION REPORTING FORMS ASSOCIATED WITH PENICILLIN FAMILY ANTIBIOTICS (PCNE-DRP 9.0) BASED ON DRUG-RELATED APPROACH

A.V. Matveev^{1,2}, A.E. Krashenninnikov¹, E.A. Egorova², E.I. Koniaeva²¹Autonomous non-profit organization "National Pharmacovigilance Research Center"

2/2, Malaya Sukharevskaya Str., Moscow, Russian Federation, 127051

²Medical Academy n. a. S.I. Georgievsky of Vernadskyj CFU

5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Russian Federation, 295051

E-mail: elena212007@rambler.ru

Received 30 September 2019

Review (1) 10 November 2019

Review (2) 1 December 2019

Accepted 15 December 2019

Для цитирования: А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева. Ретроспективный анализ карт-извещений о нежелательных реакциях антибиотиков пенициллинового ряда с применением метода системы проблем, связанных с лекарственными препаратами. *Фармация и фармакология*. 2020;8(1):57-64. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-57-64

© А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, 2020

For citation: A.V. Matveev, A.E. Krashenninnikov, E.A. Egorova, E.I. Koniaeva. Retrospective analysis of adverse drug reaction reporting forms associated with penicillin family antibiotics (pcne-drp 9.0) Based on drug-related approach. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(1):57-64. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-57-64

A widespread use of β -lactam antibiotics such as penicillins in practical medicine, and its authorized use in special categories of patients (e.g. children, pregnant and lactating women, the elderly) requires a critical investigation of their safety as well as the obligatory risk assessment before conducting antibacterial pharmacotherapy.

The aim of the work was the conduction of a retrospective study of adverse reactions cases, the identification and analysis of drug-related problems (DRP) associated with the use of penicillin family antibiotics.

Materials and methods. The objects of the study were adverse drug reactions (ADR) associated with the use of penicillin family antibiotics in inpatient and outpatient facilities, as well as the cases of self-treatment, which were recorded in the official ADR reports and then inputted in the regional (Republic of Crimea) database of spontaneous reports called ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database). The covered period is 2009–2018. The analysis of DRP was carried out using the 9.0 version of the qualification system DRP PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation).

Results. The data analysis of ADR reporting forms has revealed that Amoxicillin clavulanate and Amoxicillin were the most frequent cause of ADR. A high incidence of penicillins ADR in pediatric patients (from 0 to 18 years) – 142 cases – has been found. The clinical manifestations of reactions included drug hypersensitivity reactions (309 cases), dyspeptic disorders (28 cases) and disorders of the central nervous system (5 cases). The incidence of serious ADR was 113 cases (33% of the total number of ADR in the study), which indicates a rather high risk of developing severe ADR for penicillins, resulted in a significant decrease in the quality of patients' lives.

Conclusion. The detection of DRP using the PCNE V9.0 approach is a useful and promising tool important to improve the quality of pharmacotherapy and their adherence to treatment. The highest DRP values which were observed for Amoxicillin clavulanate and Amoxicillin, may indicate a high frequency of irrational use of these drugs.

Keywords: penicillins, adverse reactions, drug-related problems, DRP, Amoxicillin clavulanate, Amoxicillin

List of abbreviations: DRP – drug related problems; ADR – adverse drug reactions; INN – international non-patented name

ВВЕДЕНИЕ

История клинического применения препаратов группы пенициллинов началась в 1940 г. после первого экспериментального исследования пенициллина на мышах, подтвердившего высокую антибактериальную активность этого препарата при стафилококковой инфекции [1]. В настоящее время препараты группы пенициллинов являются основой современной антибактериальной химиотерапии и занимают важнейшее место в терапии различных инфекционных заболеваний [2]. Широкое использование β -лактамов антибиотиков группы пенициллинов в практической медицине, официально допустимое их назначение особым категориям пациентов (дети, беременные и лактирующие женщины, лица пожилого возраста) требует серьезного отношения к изучению безопасности и оценке рисков при проведении антибактериальной фармакотерапии [3, 4]. Исследования нежелательных реакций (НР) антибактериальных препаратов, проведенные Jung I.Y. и соавт. в Южной Корее, подтверждают высокую частоту НР, ассоциированных с применением пенициллинов (16% от общего количества случаев на химиотерапевтические средства), основными проявлениями которых являлись аллергические реакции и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта [5]. Многочисленные исследования по изучению безопасности группы пенициллинов были проведены также на территории Российской Федерации [6, 7]. Они позволили выявить высокую частоту развития НР, обусловленных чаще всего отсутствием сбора аллергологического анамнеза пациента, превышением рекомендованных доз лекарственных средств, а также несоблюдением кратности введения антибиотиков пенициллиновой группы.

ЦЕЛЬЮ работы было ретроспективное изучение случаев НР, а также выявление и анализ проблем, связанных с применением лекарственных препаратов (*Drug-related problems*, DRP) группы пенициллинов, с помощью квалификационной системы DRP PCNE V9.0.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования послужили случаи развития НР при применении группы пенициллинов в стационарных, амбулаторных учреждениях, а также при использовании препаратов в виде самолечения; мы проанализировали данные карт-извещений о НР, зарегистрированных в региональной (Республика Крым) базе спонтанных сообщений ARCADE (*Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database*) за период 2009–2018 гг.

Выявление случаев развития НР при применении изучаемой группы лекарственных средств (ЛС) проводился с учетом кодов Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [8], данных инструкций Государственных реестров лекарственных средств Российской Федерации и Украины (для случаев, зарегистрированных до вступления Республики Крым в состав Российской Федерации в 2014 году). В соответствии с АТХ-классификацией лекарственным препаратам группы пенициллинов присвоен код J01C – бета-лактамы антибиотиков – пенициллины.

Серьезность НР устанавливалась в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» [9].

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) проводилась в соответствии с рекомендациями сотрудничающего центра по мониторингу безопасности препаратов ВОЗ [10]. Согласно этой классификации, выделяют 6 степеней достоверности причинно-следственной связи, из которых только 3 первых степени (определенная, вероятная, возможная) относятся к высокой степени достоверности причинно-следственной связи и дают право на перевод нежелательных явлений в статус «нежелательные реакции».

Проблемы, связанные с применением лекарственных препаратов (DRP), определяют, как «любое

обстоятельство или событие, связанное с лекарственной терапией, которое фактически или потенциально препятствует получению пациентом предполагаемой пользы от проведенной фармакотерапии» [11–19]. Изучение и анализ DRP проводились с использованием обновленной версии квалификационной системы DRP PCNE (*Pharmaceutical Care Network Europe Foundation*) V9.0, принятой 1 июня 2019 г [20]. Особенности данной версии системы PCNE является появление новой категории классификации «Принятие вмешательств», а также разделение стандартных категорий (P (*Problems*) – проблемы, C (*Causes*) – причины, I (*Interventions*) – вмешательства и O (*Outcomes*) – статус проблемы или исходы) на отдельные обновленные группы. Так, DRP категории «Р» делятся на три группы: P1 – эффективность, P2 – безопасность, P3 – другое. Причины DRP, стандартизированные по коду «С», классифицируют следующим образом:

- C1 – Выбор препарата
- C2 – Лекарственная форма
- C3 – Выбор дозы
- C4 – Длительность терапии
- C5 – Распределение
- C6 – Применение лекарственного средства
- C7 – Проблемы со стороны пациента
- C8 – Проблемы, связанные с переводом пациента
- C9 – Другое.

Раздел I (запланированные вмешательства) предусматривает группирование вмешательств на 4 класса: I1 – вмешательства на уровне назначающего; I2 – вмешательства на уровне пациента; I3 – вмешательства на уровне лекарственного средства; I4 – другие вмешательства и активности. Вариантами принятия вмешательств (код «А» – *Acceptance*) являются такие: вмешательство приемлемо, вмешательство не приемлемо либо информация о принятии определенных вмешательств отсутствует. Среди последствий DRP (код «О») выделяют 3 основных альтернативы: проблема DRP полностью решена, частично решена или не решена.

Оценка результатов анализа проблем, связанных с применением лекарственных препаратов, проводилась авторами исследования (Матвеев А.В., Краше-

нинников А.Е., Егорова Е.А.). Каждый случай НР был оценен двумя исследователя независимо друг от друга, в случае разногласий учитывалось третье мнение (Коняева Е.И.). Проведение такого анализа позволяет выявить наиболее вероятные причины развития НР лекарственных средств в каждом конкретном случае [21]. Минимальное количество DRP характеризует высокую безопасность проводимой фармакотерапии, высокие значения DRP, напротив, свидетельствуют о значительном риске потенциальных осложнений при применении лекарственного препарата.

Для определения границ доверительных интервалов использовали метод Клоппера-Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью изучения НР антибактериальных препаратов группы пенициллинов (J01C) из региональной базы данных ARCADE были отобраны 342 карты-извещения о НР (2009–2018 гг.), что составило 5,01% (95% ДИ: 4,5–5,6%) от всего количества случаев нежелательных реакций, зарегистрированных за соответствующий период (6825 карт-извещений). Среди всех случаев развития НР, вследствие применения противомикробных средств для системного применения (1771 случай), частота развития НР, ассоциированных с использованием у пациентов препаратов пенициллиновой группы, составила 19,3% (17,5–21,3%), что свидетельствует о высоком риске возникновения неблагоприятных последствий при их использовании в медицине.

Практический интерес представляет анализ 342 карт-извещений о развитии НР препаратов фармакологической группы «J01C» по частоте развития в разрезе назначения отдельных ее представителей (табл. 1).

Значительное преобладание НР амоксициллина обусловлены, вероятнее всего, высокой частотой назначения этих лекарственных средств врачами в условиях амбулаторной и стационарной практики [22]. Стоит отметить, что Европейские рекомендации (2017) и рекомендации ВОЗ (2017) предусматривают использование препаратов амоксициллина и амоксициллина клавуланата в качестве средств 1-й линии при инфекциях нижних и верхних дыхательных путей лёгкого и среднетяжелого течения, инфекциях кожи и мягких тканей, а также мочевыводящих путей [23].

Таблица 1 – Распределение случаев развития НР при применении отдельных представителей группы пенициллинов

МНН	АТХ-код	Количество карт-извещений, абсолютное значение	Доля карт-извещений от общего количества случаев НР группы, % (95% ДИ)
Монопрепараты			
Амоксициллин	J01CA04	111	32,5 (27,5–37,7)
Ампициллин	J01CA01	14	4,1 (2,3–6,8)
Бензилпенициллин	J01CE01	11	3,2 (1,6–5,7)
Бензатина бензилпенициллин	J01CE08	2	0,6 (0,1–2,1)
Комбинированные препараты			
Амоксициллин+клавулановая кислота	J01CR02	186	54,4 (48,9–59,8)
Ампициллин+сульбактам	J01CR01	18	5,3 (3,1–8,2)

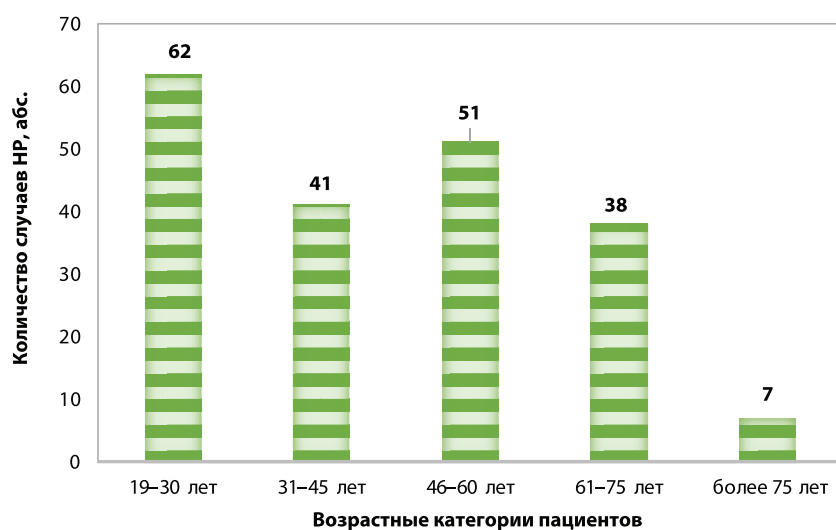
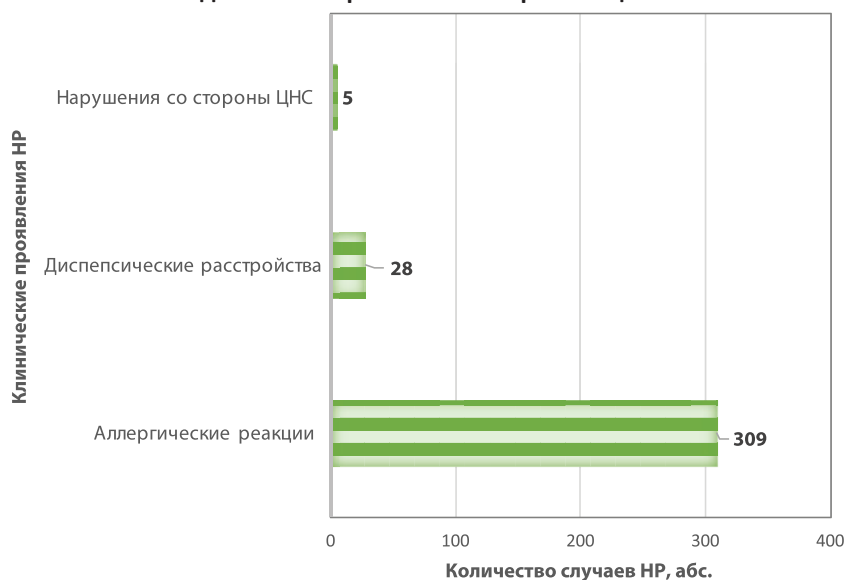


Рисунок 1 – Распределение частоты случаев НР на препараты группы пенициллинов в отдельных возрастных категориях пациентов



Примечание: ЦНС – центральная нервная система

Рисунок 2 – Распределение случаев НР на антибиотики пенициллинового ряда по их клиническим проявлениям

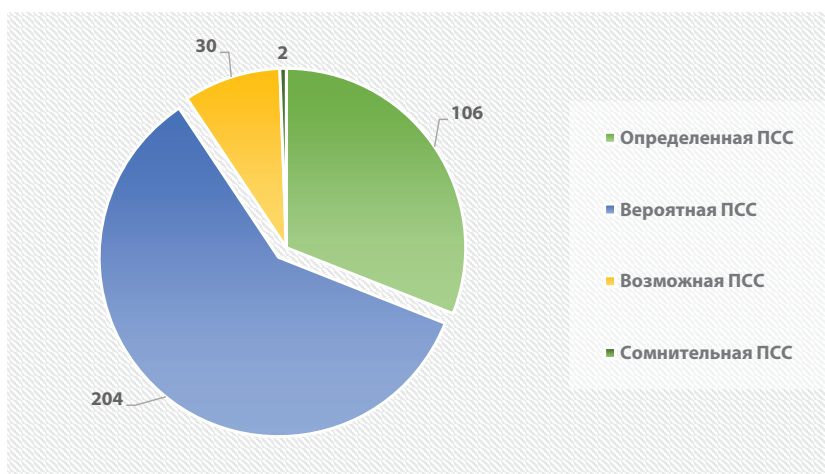


Рисунок 3 – Распределение случаев НР по степени достоверности причинно-следственной связи «ЛС – НР» в соответствии с алгоритмом WHO-UMC

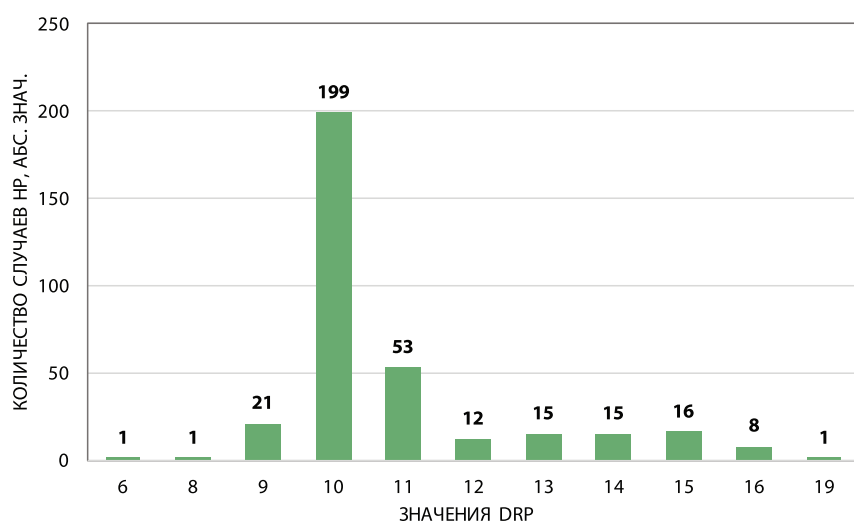


Рисунок 4 – Распределение случаев НР по количеству суммарного показателя DRP

Таблица 2 – Показатели медианы, максимальных и минимальных значений DRP для случаев развития НР при применении отдельных представителей группы пенициллинов в соответствии со стандартными квалификационными категориями (Me (max:min))

Лекарственный препарат	Амоксициллин	Ампициллин	Бензилпенициллин	Бензатин бензилпенициллин	Амоксициллин + клавулановая кислота	Ампициллин + сульбактам
Раздел классификации DRP						
Раздел Р – Problems (Проблемы)						
P1. Эффективность	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)
P2. Безопасность	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (0:1)	1 (1:1)
P3. Другое	0 (0:2)	0 (0:2)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:2)	0 (0:1)
Раздел С – Causes (Причины)						
C1. Эффективность	0 (0:3)	0 (0:1)	0 (0:2)	0 (0:0)	0 (0:3)	0 (0:1)
C2. Лекарственная форма	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:1)	0 (0:0)
C3. Выбор дозы	0 (0:2)	0 (0:2)	0 (0:0)	0,5 (0:1)	0 (0:3)	0 (0:2)
C4. Длительность терапии	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)
C5. Распределение и логистика	0 (0:2)	0 (0:0)	0 (0:0)	0,5 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:0)
C6. Применение лекарства	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:2)	0 (0:1)
C7. Проблемы со стороны пациента	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:1)	0 (0:1)
C8. Проблемы, связанные с переводом	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)
C9. Другое	1 (0:1)	1 (0:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (0:1)	1 (1:1)
Раздел I – Interventions (Вмешательства)						
I1. На уровне назначающего	2 (0:2)	2 (1:2)	2 (1:2)	2 (2:2)	2 (0:2)	2 (2:2)
I2. На уровне пациента	1 (0:2)	1 (1:2)	1 (0:2)	1,5 (1:2)	1 (0:2)	1 (1:1)
I3. На уровне лекарства	1 (0:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (0:1)	1 (1:1)
I4. Другие вмешательства и активности	1 (0:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (0:1)	1 (1:1)
Раздел А – Acceptance (Принятие вмешательств)						
A1. Вмешательство приемлемо	1 (0:2)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (0:1)	1 (1:1)
A2. Вмешательство не приемлемо	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:1)	0 (0:0)
A3. Другое	0 (0:1)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:1)	0 (0:0)
Раздел О – Outcomes (Статус проблемы (исход))						
O. Статус проблемы	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)	0,5 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)
O1. Проблема решена	1 (0:1)	1 (0:1)	1 (0:1)	0,5 (0:1)	1 (0:1)	1 (0:1)
O2. Проблема частично решена	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)
O3. Проблема не решена	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)	0,5 (0:1)	0 (0:2)	0 (0:1)

Таблица 3 – Суммарные показатели медианы, максимальных и минимальных значений DRP для случаев развития НР при применении отдельных представителей группы пенициллинов в соответствии со стандартными квалификационными категориями

Лекарственный препарат	Категория «Р»	Категория «С»	Категория «I»	Категория «А»	Категория «О»	Итоговое значение DRP
Амоксициллин	1 (1:3)	2 (1:6)	5 (2:6)	1 (1:2)	1 (0:2)	10 (8:16)
Ампициллин	1 (1:3)	2 (2:5)	5 (4:6)	1 (1:1)	1 (1:2)	10 (10:15)
Бензил-пенициллин	1 (1:1)	2 (2:4)	5 (3:6)	1 (1:1)	1 (1:2)	10 (10:11)
Бензатина бензил-пенициллин	1 (1:1)	3 (2:4)	5,5 (5:6)	1 (1:1)	1,5 (1:2)	11 (10:14)
Амоксициллин+клавулановая кислота	1 (1:3)	2 (1:9)	5 (2:6)	1 (0:2)	1 (0:2)	10 (6:19)
Ампициллин+сульбактам	1 (1:2)	2 (2:5)	5 (5:5)	1 (1:1)	1 (1:2)	10 (10:14)

Научный интерес представлял также анализ возрастных категорий пациентов, у которых были зарегистрированы случаи развития НР на антибиотики пенициллинового ряда. В 142 случаях (41,52% от общего количества случаев, 95%ДИ 36,2–46,9) НР наблюдались у пациентов детского возраста (от 0 до 18 лет). Распределение НР у детей проводилось в соответствии с классификацией Геппе Н.А. и может быть представлено следующими результатами: 0–28 дней – 14 случаев НР (4,1%; 2,3–6,8%), 29 дней – 12 месяцев – 40 случаев НР (11,7%; 8,5–11,6%), 1–3 года – 34 случая НР (10%; 7–13,6%), 4–7 лет – 19 случаев (5,6%; 3,4–5,6%), 8–10 лет – 7 случаев (2%; 0,8–4,2%), 11–18 лет – 28 случаев (8,2%; 5,5–11,6%). В 200 картах-извещениях содержалась информация о развитии нежелательных последствий при применении пенициллинов у пациентов старше 18 лет.

Распределение частоты случаев НР в этой возрастной группе представлено на рисунке 1. Изучение гендерных особенностей позволило определить, что большинство НР наблюдались у пациентов женского пола (196 случаев, 57,3% при 95% ДИ равным 51,9–62,6%).

Развитие НР препаратов пенициллинового ряда наиболее часто возникали при пероральном введении (265 случаев, 77,5% с 95% ДИ 72,7–81,8%), реже – при введении антибиотиков парентерально (внутривенно – 52 случая, 15,2% (11,6–19,5%); внутримышечно – 25 случаев, 7,3% (4,8–10,6%)).

Изучение клинических проявлений нежелательных реакций, возникающих у пациентов на фоне применения антибиотиков пенициллинового ряда, позволило выявить абсолютное преобладание случаев развития реакций лекарственной гиперчувствительности различной степени тяжести (крапивница, зуд, гиперемия кожных покровов – 298 случаев (87,1%; 83,1–90,5%), ангионевротический отёк – 9 случаев (2,6%; 1,2–4,9%), анафилактический шок – 2 случая (0,6%; 0,1–2,1%)). Распределение остальных случаев НР по их клиническим проявлениям представлено на рисунке 2. В 28 случаях (8,2%; 5,5–11,6%) на фоне введения антибиотиков группы пенициллинов у пациентов наблюдались различные диспепсические расстройства (тошнота, вздутие живота, диарея, спастические боли). Нарушения со стороны центральной нервной системы (5 случаев; 1,5%; 95% ДИ 0,5–3,4%) проявлялись в виде головокружения, потемнения в глазах, слабости и звона в ушах.

Важным этапом анализа безопасности ЛС является выявление и оценка случаев серьезных НР, требующих от врача своевременной отмены лекарственного препарата, госпитализации пациента и/или проведения неотложной фармакотерапии. В случае исследуемой группы препаратов, частота серьезных нежелательных реакций составила 113 случаев (33%; 28,1–38,3%), что свидетельствует о достаточно высоком риске развития тяжелых НР при их применении, сопровождающихся значительным снижением качества жизни пациентов. Распределение подобных случаев НР в соответствии с критериями их серьезности было представлено следующими результатами: смерть – 1 случай (0,3%; 0–1,6%), угроза жизни пациента – 8 случаев (2,3%; 1–4,6%), временная нетрудоспособность – 50 случаев (14,6%; 11–18,8%), госпитализация или продление её сроков – 54 случая (15,8%; 12,1–20%). Смерть пациента (возраст – 1 год) возникла в результате развития анафилактического шока (цианоз лица, остановка дыхания и сердечной деятельности) на фоне введения суспензии амоксициллина клавуланата при остром респираторном заболевании. Стоит отметить, что одновременно с подозреваемым препаратом ребенку были назначены сироп, содержащий фенилэфрин, сальбутамол и бромгексин, а также таблетки хифенадина (5 мг). Развитие ангионевротического отека в большинстве случаев представляло собой угрозу жизни пациентов и требовало проведения неотложной фармакотерапии глюкокортикоидами и противоаллергическими средствами.

Дальнейший интерес представлял анализ случаев проведения медикаментозной коррекции с целью купирования клинических проявлений НР при применении антибиотиков группы пенициллинов. Несмотря на высокую частоту развития несерьезных НР, назначение ЛС с целью купирования НР понадобилось в абсолютном большинстве случаев – 293 (85,7%; 81,5–89,2%). В остальных 49 случаях (14,3%; 10,8–18,5%) НР не требовали проведения дополнительной фармакотерапии. Среди фармакологических средств коррекции НР преобладали противоаллергические средства для перорального и наружного применения, глюкокортикоиды (дексаметазон, преднизолон) и сорбенты.

Важным этапом оценки безопасности при применении лекарственных средств является определение степени достоверности ПСС между клиническими проявлениями НР и клинико-фармакологической характе-

ристикой лекарственного средства [10]. Одним из алгоритмов определения причинно-следственной связи «ЛС-НР» является алгоритм WHO-UMC, предложенный специалистами Центра ВОЗ по мониторингу лекарственной безопасности (г. Упсала, Швеция). Полученные результаты позволяют врачу правильно оценить сложившуюся клиническую ситуацию и своевременно предпринять необходимые лечебно-профилактические мероприятия для купирования НР. Результаты анализа ПСС между применением антибиотиков группы пенициллинов и возникающими при этом НР представлены на рисунке 3. Стоит обратить внимание на преобладание определенной и вероятной ПСС, что свидетельствует о высоком риске развития нежелательных реакций, обусловленных применением пенициллинов.

Второй этап анализа карт-извещений о НР был нацелен на изучение проблем, связанных с применением ЛС (DRP). Расчет суммарных значений DRP для случаев возникновения НР препаратов группы пенициллинов позволил получить следующие результаты: значения DRP в пределах 5–8 встречались в 2 случаях (6 DRP – 1 случай НР, 8 DRP – 1 случай), в 21 карте-извещении общее количество DRP составляло 9, а в 199 случаях НР – 10 DRP. В оставшихся 120 случаях НР значения DRP были выше 10 (минимальное – 11 DRP, максимальное – 19 DRP), что может свидетельствовать о вероятности нерационального выбора лекарственного препарата, неучтенного взаимодействия пенициллинов с другими ЛС, ошибок при подборе индивидуальных доз или кратности введения препарата. Распределение частоты отдельных значений DRP для антибиотиков пенициллинового ряда представлено на рисунке 4. Расчет общего количества DRP для всех случаев НР (3712 DRP) позволил определить среднее количество DRP, которое составило 10,85 на 1 пациента.

Также интерес представлял количественный анализ проблем, ассоциированных с применением различных представителей группы пенициллинов, по основным классификационным категориям. Показатели минимальных, максимальных значений и медианы DRP для каждого из препаратов представлены в таблице 2.

Изучение отдельных категорий системы DRP позволило выявить, что для всех изучаемых препаратов максимальное количество проблем, связанных с лекарственным препаратом, было зафиксировано в разделе «I» (*Intervention* – вмешательство). Высокие показания DRP в этом случае обусловлены вмешательствами со стороны врача в виде отмены подозреваемого препарата и назначения ЛС с целью коррекции НР.

Детальное изучение результатов расчета DRP по квалификационной категории «С» (причины развития НР) позволило выявить, что основными причинами развития проблем, ассоциированных с применением ЛС, являются различные нарушения режима дозирования ЛС (доза ЛС низкая/кратность редкая, доза ЛС высокая/кратность частая, неясные или неверные рекомендации по дозовому режиму и кратности введения). В соответствии с классификацией DRP PCNE V9.0, информация о нарушениях дозирования ЛС представлена в разделе C3 – *dose selection*

(выбор дозы). Результаты анализа данного раздела классификации карт-извещений о НР различных препаратов группы пенициллинов могут быть представлены следующим образом: превышение дозы подозреваемого ЛС наблюдалось в 9 случаях (2,6% от общего количества случаев НР на пенициллины; 1,2–4,9%), применение низких доз ЛС (ниже минимальной терапевтической дозы) – в 6 случаях (1,75%; 0,6–3,8%), отсутствие указаний на дозовый режим или неясные указания о применении (например, «1 таблетка» без указания на силу действия) – в 19 случаях (5,6% случаев; 3,4–8,5%). Основными причинами развития проблем, ассоциированных с применением антибиотиков пенициллинового ряда, были реакции индивидуальной чувствительности, проявлениями которых были аллергические реакции различной степени тяжести.

Анализ итоговых значений DRP для отдельных представителей группы пенициллинов показал, что максимальное значение DRP наблюдалось при назначении амоксициллина клавуланата (19 проблем) и препаратов амоксициллина (16 проблем) (табл. 3). Изучение этих случаев НР подтвердило нерациональное назначение антибактериальных препаратов при острой респираторной вирусной инфекции с нарушением дозового режима введения, что и обусловило такие высокие показатели. Минимальные значения DRP (6 и 8 проблем) наблюдались при применении этих же средств. Соответствующие случаи НР были ассоциированы с развитием аллергических реакций на фоне их рационального назначения.

Расчет медианы DRP показал наиболее высокие значения для бензатин бензилпенициллина, для остальных препаратов значения медианы были идентичны и составили 10 DRP/случай, при этом наибольший размах между минимальными и максимальными значениями DRP был характерен для амоксициллина клавуланата (max:min – 6:19), а наименьший – для бензилпенициллина (max:min – 10:11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа карт-извещений о НР позволили выявить, что препаратами-«лидерами» по частоте развития НР при применении препаратов группы пенициллинов являются амоксициллина клавуланат и амоксициллин. Стоит отметить высокую частоту развития НР на фоне применения пенициллинов у пациентов детского возраста (от 0 до 18 лет) – 142 случая. Клиническими проявлениями НР на антибиотики представленной группы были реакции лекарственной гиперчувствительности (309 случаев), диспепсические расстройства (28 случаев) и нарушения со стороны ЦНС (5 случаев). Частота серьезных нежелательных реакций составила 113 случаев (33% от общего количества НР), что свидетельствует о достаточно высоком риске развития тяжелых НР при применении пенициллинов, сопровождающихся значительным снижением качества жизни пациентов.

Наиболее высокие показатели значений DRP наблюдались при применении амоксициллина клавуланата и амоксициллина, минимальные показатели значений DRP наблюдались при назначении препаратов бензилпенициллина.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Борисов М.С. β-лактамы: современные позиции в пульмонологической практике // Практическая пульмонология. 2018. Т. 2. С. 76–82.
2. Коротков А. Самый популярный защищенный пенициллин // Российские аптеки. 2011. Т. 10. С. 66–69.
3. Кузьмина А.В., Поливанов В.А., Асеева И.Л., Зырянов С.К. Медицинские ошибки при применении антибиотиков пенициллиновой группы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18. №2. С. 93–103.
4. Shenoy E.S., Macy E., Rowe T. Evaluation and management of Penicillin allergy // JAMA. 2019. Vol. 321. N 2. P. 188–199. DOI:10.1001/jama.2018.19283
5. Jung I.Y., Kim J.J., Lee S.J., Kim J., Seong H., Jeong W., Kim J.M. Antibiotic-related adverse drug reactions at a Tertiary Care Hospital in South Korea // Biomed Res Int. 2017. DOI: 10.1155 / 2017/4304973
6. Андреева И.В., Стецюк О.У. Аллергия на антибиотики у детей: кто виноват и что делать? // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. №6. С. 42–52.
7. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64. №3–4. С. 48–58. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100017
8. ATC/DDD Index 2019. URL: https://www.whocc.no/atc_cdd_index/ (дата обращения: 05.08.2019)
9. Федеральный закон Российской Федерации №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 10.09.2019)
10. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. URL: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf (дата обращения: 10.09.2019)
11. Binu K.M., Nimmy N.J., Varghese G.P. A survey of Drug related problems identified by community pharmacy in South India // International Journal of Pharmaceutical, chemical and biological sciences. 2012. Vol. 2. N 2. P. 368–374.
12. van Mil J.W., Westerlund L.O., Hersberger K.E., Schaefer M.A. Drug-related problem classification systems // Ann Pharmacother. 2004. Vol. 38. N 5. P. 859–867.
13. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Применение системы проблем, связанных с лекарственными препаратами (drug-related problems), на примере группы нестероидных противовоспалительных средств // Фармация и фармакология. 2019. Т. 7. №4. С. 215–223. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-215-223
14. Blix H.S., Viktil K.K., Moger T.A., Reikvam A.R. Risk of drug-related problems for various antibiotics in hospital: assessment by use of a novel method // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2008. Vol. 17. N 8. P. 834–841. DOI: 10.1002/pds.1595
15. Paulino E.I., Bouvy M.L., Gastelurrutia M.A., Mara Guerreiro, Henk Buurma. Drug related problems identified by European community pharmacists in patients discharged from hospital // Pharm World Sci. 2004. Vol. 26. P. 353–356.
16. Abunahlah N., Elawaisi A., Velibeyoglu F.M. Drug related problems identified by clinical pharmacist at the Internal Medicine Ward in Turkey // Int J Clin Pharm. 2018. Vol. 40. P. 360–367. DOI: 10.1007/s11096-017-0585-5
17. Adusumilli P.K., Adepu R. Drug related problems: an overview of various classification systems // Asian J Pharm Clin Res. 2014. Vol. 7. P. 7–10.
18. Abdela O.A., Bhagavathula A.S., Getachew H. Risk factors for developing drug-related problems in patients with cardiovascular diseases attending Gondar University Hospital, Ethiopia // J Pharm Bioallied Sci. 2016. Vol. 8. N4. P. 289–295.
19. Al-Azzam S.I., Alzoubi K.H., AbuRuz S., Alefan Q. Drug-related problems in a sample of outpatients with chronic diseases: a cross-sectional study from Jordan // Ther Clin Risk Manag. 2016. Vol. 12. P. 233–239. DOI: 10.2147/TCRM.S98165
20. Pharmaceutical Care Network Europe. PCNE DRP classification now 8.02.2017. URL: <https://www.pcne.org/news/68/pcne-drp-classification-now-802> (дата обращения: 08.09.2019)
21. Eichenberger P.M. Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system // Pharmacy World & Science. 2010. Vol. 3. N 32. P. 362–372.
22. Козлов П.С., Голуб А.В. Стратегия использования антибактериальных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. №13. С. 322–334.
23. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. Т. 7. №3. С. 109–119. DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119

АВТОРЫ

Матвеев Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора». ORCID 0000-0002-6636-3950. E-mail: avmcsmu@gmail.com

Крашенинников Анатолий Евгеньевич – кандидат фармацевтических наук, генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора». ORCID 0000-0002-7791-6071. E-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru

Егорова Елена Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». ORCID 0000-0003-4012-2523. E-mail: elena212007@rambler.ru

Коняева Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». E-mail: konyayeva.simferopol@gmail.com.

УДК 615.1:334.01:615.252.349.7(470.45)



ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ПРИМЕРЕ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

И.Н. Тюренок¹, Ю.С. Князева¹, Л.М. Ганичева¹, Н.Ш. Кайшева²¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1² Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина 11

E-mail: knjazeva1978@mail.ru

Получено 01.10.2019

Рецензия (1) 15.11.2019

Рецензия (2) 07.12.2019

Принята к печати 18.12.2019

Цель. Изучение регионального рынка гиполипидемических препаратов (ГЛП), внешних и внутренних факторов, влияющих на уровень их потребления, в том числе, информированности конечных потребителей о данной фармакотерапевтической группе и приверженности лечению препаратами данной группы.

Материалы и методы. Исследование проведено с использованием методов SWOT и STEP-анализа для оценки факторов, влияющих на потребление исследуемой группы препаратов, а также методом анкетирования конечных потребителей и оценки их комплаентности с использованием опросника Мориски-Грина.

Результаты. Изучено влияние факторов внешней и внутренней среды на уровень и структуру потребления группы гиполипидемических препаратов, что позволило наметить проблемы группы и пути их решения, прогнозировать увеличение или уменьшение потребности в гиполипидемических препаратах на региональном уровне. Проведена оценка информированности и предпочтений конечных потребителей гиполипидемических препаратов, выявлена недостаточная информированность больных о препаратах исследуемой группы. Изучена комплаентность конечных потребителей. Установлен низкий уровень комплаентности больных, которым назначена гиполипидемическая терапия.

Заключение. Современные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, базирующиеся на фундаментальных достижениях науки и практики, создали высокую доказательную базу для выбора стратегий фармакотерапии гиполипидемическими препаратами. Основными путями повышения уровня осведомленности и комплаентности конечных потребителей являются: разработка и усиление образовательных программ с целью повышения уровня знаний и информированности врачей и фармацевтических работников; установление партнерских отношений между врачом и пациентом, повышающих уровень доверия лечащему врачу, и, как следствие, уровень комплаентности больного; разработка материалов, повышающих уровень осведомленности конечных потребителей о ГЛП и гиполипидемической терапии в целом.

Ключевые слова: гиполипидемические препараты, статины, лекарственное обеспечение, SWOT-анализ, информированность, комплаентность

PROBLEMS OF PHARMACEUTICAL PROVISION OF POPULATION WITH HYPOLIPIDEMIC DRUGS: THE CASE OF THE VOLGOGRAD REGION (THE RUSSIAN FEDERATION)

I.N. Tyurenkov¹, Yu.S. Knyazeva¹, L.M. Ganicheva¹, N.Sh. Kaysheva²¹ Volgograd State Medical University
1, Volgograd, Pavshikh Bortsov Square, Russia, 400131² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University
11, Kalinin av., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: knjazeva1978@mail.ru

Received 1 October 2019

Review (1) 15 November 2019

Review (2) 7 December 2019

Accepted 18 December 2019

Для цитирования: И.Н. Тюренок, Ю.С. Князева, Л.М. Ганичева, Н.Ш. Кайшева. Проблемы лекарственного обеспечения населения гиполипидемическими лекарственными препаратами на примере Волгоградской области. *Фармация и фармакология*. 2020;8(1):65-73. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-65-73

© И.Н. Тюренок, Ю.С. Князева, Л.М. Ганичева, Н.Ш. Кайшева, 2020

For citation: I.N. Tyurenkov, Yu.S. Knyazeva, L.M. Ganicheva, N.Sh. Kaysheva. Problems of pharmaceutical provision of population with hypolipidemic drugs: the case of the Volgograd region (the Russian Federation). *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(1):65-73. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-65-73

The aim of the study is to study the regional hypolipidemic drugs market, external and internal factors affecting their level of consumption, including the information awareness of the final customers about this pharmacotherapeutic group and the adherence to treatment with these drugs.

Materials and methods. The study was carried out using the methods of SWOT and STEP-analyses to assess the factors affecting the consumption of the studied group of drugs, as well as the questionnaire method of final customers and assessing their compliance using the Morisky-Green questionnaire.

Results. The influence of environmental and internal factors on the level and structure of the consumption of hypolipidemic drugs has been studied, hereby, the problems of the group and ways to solve them have been outlined, and an increase or decrease in the need for hypolipidemic drugs at the regional level, have been predicted. The assessment of the information awareness and preferences of the final customers of hypolipidemic drugs has been carried out, and insufficient awareness of patients about the drugs under study, has been revealed. The compliance of the final customers has been studied. A low level of the compliance of the patients to the prescribed hypolipidemic therapy has been established.

Conclusion. Modern advances in the treatment of cardiovascular diseases, based on fundamental achievements of science and practice, have created a high evidence base for the choice of strategies for pharmacotherapy with hypolipidemic drugs. The main ways to increase information awareness and compliance of the final customers are: development and intensification of educational programs to increase the level of knowledge and information awareness of doctors and pharmaceutical professionals, establishing the *Doctor-Patient* partnering relationships, increasing the trust level to the doctor and, as a result, the level of the patient compliance уровень; the development of materials for increasing the information awareness among the final customers about hypolipidemic drugs and hypolipidemic therapy in general.

Keywords: hypolipidemic drugs, statins, pharmaceutical provision, SWOT-analysis, information awareness, compliance

ВВЕДЕНИЕ

Высокий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости в России делает первостепенным вопрос разработки путей оптимизации лекарственного обеспечения больных с данной патологией. Атеросклероз – один из основных патогенетических факторов, лежащих в основе развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней, гипертонической болезни, макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета, которые остаются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации населения [1, 2]. Согласно последним рекомендациям, гиполипидемические препараты (ГЛП) и, в первую очередь, статины, являются важной частью базисной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Потребность в препаратах данной группы непрерывно растет, что продиктовано результатами последних исследований, значительно расширившими спектр показаний к их применению как при болезнях системы кровообращения, так и при некардиальных патологиях [3]. Установлена важность и актуальность гиполипидемической терапии в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, ожирением [4].

За последние годы проведены десятки клинических исследований статинов, которые показали достоверное снижение риска развития инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти на фоне их приема [5–7]. Кроме того, статины, благодаря своим плеiotропным эффектам, широко применяются в ревматологии, гастроэнтерологии, пульмонологии (табл. 1).

Успех клинического применения ГЛП определяется многими факторами: индивидуальным подбором лекарственного препарата, исходя из его особых классспецифических свойств, его доступности, информированности промежуточных и конечных потребителей о свойствах и особенностях применения назначенного врачом препарата, приверженности больного лечению и многими другими [25]. Анализ

структуры потребления ГЛП показывает, что она может отличаться от среднероссийских в различных регионах и даже внутри одного города, что имеет принципиальное значение для оценки рационального обоснования и потребления населением лекарственных препаратов определенных групп [26].

Формирование полного представления о процессах, происходящих на региональных рынках, невозможно без оценки влияния внешних факторов на уровень потребления той или иной группы лекарственных препаратов.

Для российской медицинской практики характерна низкая степень приверженности к гиполипидемической терапии:

- по данным разных источников до 70% больных полностью прекращают прием статинов уже через 6 месяцев после начала приема, что вызывает утяжеление характера течения заболевания и развитие осложнений [27];

- лечение короткими курсами, распространенное в России, является принципиально неверным подходом, так как гиполипидемическая терапия эффективна только при постоянном приеме соответствующих препаратов;

- серьезной проблемой является назначение российскими врачами низких, зачастую малоэффективных доз гиполипидемических препаратов, что связано с более низкой их стоимостью, а также с необоснованными опасениями получить побочные эффекты, непониманием необходимости лечения более высокими дозами.

Установлено, что у пациентов, вынужденных частично платить за лечение статинами, снижается приверженность на 5%, с большим снижением у пациентов с низким уровнем дохода [28]. В связи с этим больным, не имеющим возможности приобрести оригинальный гиполипидемический препарат, важно рекомендовать дженерики известных производителей, которые имеют доказанную биоэквивалентность и оптимальное соотношение цены и качества.

Таблица 1 – Спектр клинического применения статинов

Показания к применению, обусловленные гиполипидемическим действием статинов	Показания к применению, обусловленные плейотропными эффектами статинов
Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, IIb)*	Желудочковые аритмии [14]
Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия*	Гиперурикемия [15]
Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону)*	Хроническая обструктивная болезнь легких [16]
Комбинированная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия*	Ревматоидный артрит и васкулиты [17]
Первичная дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия III типа)	Желчнокаменная болезнь, панкреатит [18]
Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации)**	Остеопороз [19]
Ишемическая болезнь сердца (вторичная профилактика) [8]***	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки [20]
Острый коронарный синдром [9, 10]	Хроническая болезнь почек [21]
Хроническая сердечная недостаточность [11]	Гломерулонефрит [22]
Сахарный диабет второго типа [12]	Неалкогольная жировая болезнь печени [23]
Метаболический синдром, ожирение [13]	Системная склеродермия [24]

Примечание: * – в качестве дополнения к диете и при неэффективности других немедикаментозных методов лечения; ** – у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца, но с повышенным риском ее развития; *** – с целью снижения общей смертности, профилактики инфаркта миокарда, снижения риска развития инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения, замедления прогрессирования атеросклероза

Таблица 2 – Результаты SWOT-анализа группы гиполипидемических препаратов на фармацевтическом рынке Волгоградской области

S (Strengths) Сильные стороны	O (Opportunities) Возможности
– Наличие уникальных фармакотерапевтических свойств у препаратов группы ГЛП; – Наличие на фармацевтическом рынке региона широкого ассортимента ГЛП; – Широкий спектр применения ГЛП при дислипидемиях, различных заболеваниях атеросклеротического генеза, а также при некардиальных патологиях; – Наличие большого количества дженерических препаратов с доказанной эффективностью, что делает группу доступной различным слоям населения; – Наличие ГЛП импортного и отечественного происхождения, удовлетворяющих запросы разных групп больных (пожилые люди часто предпочитают отечественные препараты); – Непрерывное расширение доказательной базы по препаратам группы ГЛП, подтверждающей их высокую эффективность.	– Состояние здравоохранения в области, профилактическая направленность здравоохранения – Высокий уровень ССЗ в стране и в регионе; – Демографическая структура (рост доли пожилого населения в регионе, нуждающегося в гиполипидемической терапии); – Научно-технический прогресс в фармацевтической промышленности; – Ухудшение экологии области; – Развитие рыночных отношений в экономике; – Рост объема фармацевтического рынка, ассортимента и объема продаж лекарственных препаратов и сопутствующих товаров; – Наличие целевых сегментов потребителей (реальных и потенциальных); – Наличие различных фирм-дистрибьютеров с широким ассортиментом ГЛП; – Появление новых ГЛП.
W (Weaknesses) Слабые стороны	T (Threats) Угрозы
– Необходимость обращения к врачу за рецептом на ГЛП; – Высокая стоимость ряда препаратов; – Возможность возникновения выраженных побочных эффектов и широкий спектр противопоказаний; – Недостаточная информированность врачей и фармацевтических специалистов по данной группе препаратов.	– Низкая платежеспособность населения; – Низкое пенсионное обеспечение; – Нестабильное финансовое положение покупателей; – Постоянное изменение уровня инфляции, курсов валют, цен на ГЛП; – Высокие таможенные пошлины на импортные ГЛП.

Таким образом, к основным причинам, по которым российские больные прерывают назначенную терапию, можно отнести: отсутствие быстрого и заметного улучшения состояния здоровья на фоне лечения (неуверенность в необходимости терапии из-за отсутствия выраженной симптоматики гиперлипидемии и, соответственно, выраженного улучшения самочувствия); опасения по поводу побочных эффектов, хотя они возникают лишь в 1–5% случаев и, чаще всего, уменьшаются или полностью исчезают в течение нескольких недель от начала приема; высокая стоимость оригинальных гиполипидемических препаратов и некоторых дженериков; отсутствие адекватной разъяснительной работы со стороны врачей и фармацевтических специалистов и неосведомленностью пациентов о пользе и целесообразности гиполипидемической терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение регионального рынка ГЛП, внешних и внутренних факторов, влияющих на уровень их потребления, в том числе, информированности конечных потребителей о данной фармакотерапевтической группе и приверженности лечению препаратами данной группы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало три этапа:

На первом этапе исследования был проведен SWOT-анализ и STEP-анализ факторов, влияющих на потребление гиполипидемических препаратов. STEP-анализ был использован для изучения влияния факторов внешней среды на рынок гиполипидемических препаратов в РФ и Волгоградской области. STEP-анализ позволил оценить воздействие социальных, технологических, экономических и политических факторов, влияющих на рынок и потребление ГЛП, с позиции возможности отражения их в разделах SWOT-анализа «Возможности» и «Угрозы». Одновременно проводился анализ внутренних факторов, влияющих на потребление ГЛП в регионе, что впоследствии нашло отражение в разделах SWOT-анализа «Сильные стороны» и «Слабые стороны».

На втором этапе проводилась оценка информированности и предпочтений конечных потребителей, обратившихся в аптеку с рецептом на ГЛП. Для определения информированности и предпочтений больных проводилось анкетирование посетителей аптек, обращавшихся с рецептом на тот или иной гиполипидемический препарат. Авторами были разработаны анкеты, включающие блок социологических вопросов, а также вопросы, касающиеся взаимодействия врача и больного при назначении ГЛП, факторов, влияющих на приобретение и регулярный прием выписанного ГЛП, источников информации о ГЛП, знания торговых наименований препаратов данной группы. В данные анкеты не были включены вопросы, касающиеся комплаентности конечных потребителей.

С целью оценки информированности и предпочтений конечных потребителей было проанкетировано 390 посетителей на базе 20 аптек Волгоградской области, что позволило изучить данный сегмент рынка и получить требуемую информацию.

На третьем этапе исследования изучалась комплаентность (приверженность) конечных потребителей гиполипидемической терапии. Для оценки уровня приверженности гиполипидемической терапии больных Волгоградской области был использован опросник Мориски-Грина (шкала комплаентности Мориски-Грина), предложенного Morisky D.E. и Green L.W. в 1985 году. Опросник содержит 4 вопроса, касающихся приема препаратов, каждый из которых оценивается в 0 баллов при ответе «Да» и в 1 балл при ответе «Нет»:

1. Забывали ли Вы когда-либо принять препараты (забывал – 0, не забывал – 1);
2. Относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? (да – 0, нет – 1);
3. Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1);
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, пропускаете ли Вы следующий прием? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1).

Согласно опроснику, комплаентными считаются больные, набравшие 4 балла. Больные, набравшие 2 балла и менее, считаются неприверженными. Больные, набравшие 3 балла, являются недостаточно приверженными и находятся в группе риска по развитию неприверженности.

Исследование проводилось на базе тех же 20 аптек Волгоградской области, однако в нем участвовали другие посетители, не вошедшие в предыдущую выборку. Анкеты, используемые на втором этапе исследования, данной группе респондентов не предлагались. Фармацевтические специалисты обращались к лицам, приобретающим гиполипидемический препарат, с просьбой заполнить только опросник Мориски-Грина. Таким образом, удалось опросить 125 посетителей, которые в дальнейшем были распределены по возрасту и полу. Всего в исследовании приняли участие 68 (54,4%) мужчин и 57 женщин (45,6%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования было изучено влияние факторов внешней среды применительно к группе ГЛП с позиции возможности отражения в разделах SWOT-анализа «Возможности» и «Угрозы».

Влияние социальных факторов

Спектр социальных услуг на региональном уровне может значительно отличаться. Необходимость приобретения больными современных и более эффективных ГЛП за деньги, их отсутствие в льготных программах относятся к социальным факторам, напрямую влияющим на уровень потребления данных

препаратов и, как следствие, на эффективность гипопиридемической терапии. Динамика показателей старения за последние годы свидетельствует о значительном сдвиге структуры населения к старшим возрастам [29]. С одной стороны, рост числа пожилого населения приводит к увеличению числа людей, нуждающихся в гипопиридемической терапии, что приводит к росту потребности в ГЛП в регионе (раздел «Возможности»). С другой стороны, люди пенсионного возраста относятся к категории малообеспеченного населения и, по причине низкой платежеспособности, демонстрируют более низкий уровень приверженности гипопиридемической терапии, чем работающее население [30]. Это, безусловно, будет отражаться в разделе «Угрозы» в SWOT-анализе. Рост сердечно-сосудистой заболеваемости и наличие большого количества факторов риска их развития приводит к тому, что в гипопиридемической терапии также нуждается широкий пласт работоспособного населения, обладающего более высокой, чем пенсионеры платежеспособностью и осознающего необходимость липидснижающей терапии в целях профилактики. В SWOT-анализе это будет отражаться в разделе «Возможности».

Влияние технологических факторов

Научно-технический прогресс находит отражение в новых технологиях профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в новых стандартах лечения, применения инновационных, высокоэффективных лекарственных препаратов, что отражается на фармацевтической промышленности (раздел «Возможности»). Кроме того, научно-технический прогресс способствует внедрению в деятельность аптек новых инструментов (программ), позволяющих оптимизировать систему обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений лекарственными средствами, сводя к минимуму риск как затоваривания, так и дефектуры (раздел «Возможности»). Одновременно, научно-технический прогресс приводит и к ухудшению экологического состояния окружающей среды, что негативно воздействует на состояние здоровья населения, в том числе повышая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это приводит к увеличению потребности в соответствующих лекарственных препаратах. Данный фактор также можно отнести к разделу «Возможности».

Влияние экономических факторов

Нестабильные курсы валют, неблагоприятная экономическая обстановка на мировом рынке, высокие таможенные пошлины на импортные ГЛП и уровень инфляции приводят к росту стоимости ГЛП. В SWOT-анализе все вышеперечисленные факторы могут быть отражены как «угрозы». Низкая платежеспособность, высокий уровень безработицы и, как следствие, нестабильность финансового положения населения региона приводит к тому, что денежные средства расходуются, прежде всего, на нужды пер-

вой необходимости (продукты питания, коммунальные услуги), что в SWOT-анализе будет отражаться в разделе «Угрозы». Очевидно, что при повышении покупательской способности жителей региона больные получают возможность приобретать более дорогие и, часто, более эффективные современные гипопиридемические препараты за свои деньги. При снижении данного показателя акцент смещается в сторону дешевых небрендовых дженериков, что, несомненно, влияет на эффективность гипопиридемической терапии и, как следствие, на течение основного заболевания, по поводу которого применяются препараты.

Влияние политических факторов

Государственная поддержка в форме создания научно-обоснованной социальной политики снижения смертности от болезней системы кровообращения не в малой степени зависит от обеспечения населения ГЛП и рационального их применения через систему дополнительного лекарственного обеспечения. В последние годы политика государства в целом и региона в частности направлена на финансовую поддержку малоимущих слоев населения, в том числе, она направлена и на приобретение ГЛП. Кроме профилактических мероприятий, большое значение имеет диспансеризация, что доказано мировой практикой. Вышесказанное может быть отражено в SWOT-анализе в разделе «Возможности». Политика руководства региона в отношении ценообразования и дополнительного лекарственного обеспечения значительно влияет на фармацевтический рынок региона.

Анализ внутренней среды показал, что к разделу «Сильные стороны», то есть возможности, повышающие потребление ГЛП, можно отнести их уникальные фармакотерапевтические свойства. Туда же можно отнести высокую потребность населения в данных препаратах в условиях высокого уровня сердечно-сосудистой заболеваемости в Волгоградской области [31]. К факторам, повышающим потребление ГЛП, следует отнести расширение спектра показаний к применению препаратов данной группы, а также наличие широкого ассортимента препаратов отечественного и импортного производства (раздел «Сильные стороны» в SWOT-анализе). К разделу «Слабые стороны» препаратов группы ГЛП можно отнести необходимость рецептурного отпуска препаратов, недостаточный уровень информированности врачей относительно особенностей данной группы, низкий уровень осведомленности фармацевтических специалистов и конечных потребителей [32] (табл. 2).

В результате исследования установлено, что с помощью SWOT-анализа можно прогнозировать тенденции в отношении увеличения или снижения спроса на ГЛП под влиянием ряда внешних и внутренних факторов. Данный вид анализа позволяет наметить проблемы группы и пути их решения, прогноиро-

вать увеличение или уменьшение потребности в тех или иных группах препаратов, а также разработать способы оптимизации обеспечения населения региона ГЛП.

На втором этапе исследования была проведена оценка информированности и предпочтений конечных потребителей, обратившихся в аптеку с рецептом на ГЛП. Проведенное анкетирование позволило получить результаты, представленные ниже.

Блок социологических вопросов, представленный в разработанных нами анкетах, позволил распределить респондентов (390 человек) по полу и возрасту, месту проживания, роду деятельности, образованию, уровню дохода на одного члена семьи.

По половому признаку: 251 (64,3%) человек составили мужчины и 139 (35,7%) – женщины. По возрасту респонденты распределялись согласно классификации ВОЗ следующим образом: лица в возрасте 25–44 года – 5 человек (1,3%); 45–59 лет – 160 человек (40,9%); 60–74 года – 185 человек (47,5%); 75 лет и старше – 40 человек (10,3%). По месту проживания: 264 респондента (67,8%) проживали в городе Волгограде; 126 респондентов (32,2%) – жители Волгоградской области. По роду деятельности: 142 человека (36,3%) – служащие, рабочие; 109 (28,0%) – руководители различного уровня; 123 (31,6%) – пенсионеры (неработающие); 16 (4,1%) – домохозяйки, безработные. По уровню ежемесячного дохода на одного члена семьи: до 10 000 рублей – 73 респондента (18,6%); от 11 000 до 20 000 рублей – 147 (37,8%); от 21 000 до 30 000 рублей – 119 (30,5%); от 31 000 до 40 000 рублей – 36 (9,3%); свыше 40 000 рублей – 15 (3,8%).

Поскольку ГЛП относятся к группе рецептурных препаратов, абсолютное большинство (все 390 респондентов) указали, что информацию о назначенном препарате они получают от лечащего врача-терапевта либо другого специалиста. Таким образом, именно такие промежуточные потребители, как врачи, являются основным сегментом, влияющим на спрос и структуру потребления ГЛП. При первичном обращении в аптеку больной имеет на руках выписанный врачом рецепт на ГЛП. Однако часто имеет место безрецептурный отпуск ГЛП больным, уже осуществляющим гиполипидемическую терапию некоторое время и обратившимся за препаратом повторно. Общероссийская тенденция к самолечению или лечению по рекомендации лиц без специализированных знаний в отношении исследуемой группы прослеживается в меньшей степени, если не считать запросов покупателей по поводу различных биологически активных добавок с гиполипидемическим действием, эффективность которых весьма сомнительна.

Назначенные врачом гиполипидемические препараты приобретают всегда и часто 322 опрошенных больных (82,6%), что говорит о изначально высокой

мотивации конечных потребителей к приему назначенных ГЛП. При выборе гиполипидемического препарата (если врач предоставляет такую возможность) для 247 (63,4%) конечных потребителей решающее значение имеет его стоимость (в их число вошли не только неработающие пенсионеры, для которых цена на препарат играет ведущую роль, но и лица с доходом от 31 000 до 40 000 рублей и выше) и лишь для 143 (36,6%) респондентов – высокая эффективность. Безопасность и отсутствие побочных действий у ГЛП имеют значение для 176 (45,1%) опрошенных. Следует отметить, что второй и третий вариант ответа указали работающие лица со средним месячным доходом на одного члена семьи 20000 рублей и выше. Для неработающих пенсионеров решающим фактором остается цена препарата.

На вопрос о том, каким препаратам отдают предпочтение респонденты, большинство – 328 (84,1%) опрошенных ответило, что фирма-производитель препарата не имеет для них значения, так как лекарство, назначенное врачом, должно быть эффективным независимо от страны производства. Далее респондентам было предложено указать знакомые им наименования ГЛП. Наиболее узнаваемыми оказались Аторвастатин (37,6%), Симвастатин (34,2%), Никотиновая кислота (28,3%), Аторис (21,6%), Торвакард (18,7%) и Крестор (14,8%). Некоторые из предложенных препаратов (например, ряд дженериков розувастатина) незнакомы ни одному респонденту.

Последний пункт анкеты позволил установить, какая информация о назначаемом врачом препарате доносится до пациента и в какой форме. Анкетирование показало, что лишь 51,3% конечных потребителей узнают о кратности и режиме приема ГЛП из сигнатуры в рецепте. Из них лишь 19,4% получают в письменном виде информацию о времени приема и длительности курса лечения. Таким образом, около 80% больных не осведомлены о том, что гиполипидемическая терапия должна быть длительной (от нескольких лет до пожизненного приема ГЛП). Оставшиеся 48,7% респондентов либо получают требуемую информацию (о режиме дозирования, побочных эффектах и нежелательных лекарственных сочетаниях ГЛП) от врача в устной форме (76%), либо просто получают на руки рецепт без каких-либо комментариев со стороны специалиста (26%). Последним приходится или обращаться за помощью в аптеку, или самостоятельно находить требуемую информацию в электронных и печатных справочниках. Таким образом, практически половина конечных потребителей не владеет достаточной информацией о ГЛП, что снижает приверженность гиполипидемической терапии и неблагоприятно сказывается на лечении основного заболевания, ухудшая прогноз.

На третьем этапе исследования изучалась комплаентность конечных потребителей (табл. 3).

Таблица 3 – Результаты теста Мориски-Грина в зависимости от возраста и пола больных, принимающих гиполипидемический препарат

Вопросы опросника	Возрастная группа 45–59 лет (средний возраст)**				Возрастная группа 60–74 года (пожилой возраст)				Возрастная группа 75 лет и более (старческий возраст)			
	Мужчины n=27		Женщины n=23		Мужчины n=34		Женщины n=28		Мужчины n=7		Женщины n=6	
	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Забывали ли Вы когда-либо принять препарат?	26*	1	23	–	34	–	28	–	7	–	6	–
	96%	4%	100%		100%		100%		100%		100%	
Относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема препарата?	10	17	8	15	16	18	14	14	3	4	3	3
	37%	63%	35%	65%	47%	53%	50%	50%	43%	57%	50%	50%
Пропускаете ли Вы прием препарата, если чувствуете себя хорошо?	3	24	4	19	7	27	5	23	2	5	1	5
	11%	89%	16%	74%	21%	79%	18%	82%	29%	71%	17%	83%
Если Вы чувствуете себя плохо после приема препарата, пропускаете ли Вы следующий прием?	1	26	4	19	2	32	3	25	–	7	1	5
	4%	96%	17%	83%	6%	94%	11%	89%		100%	17%	83%
Средний балл	2,5±0,24		2,3±0,23		2,3±0,21		2,2±0,21		2,3±0,17		2,2±0,18	

Примечание: * – абсолютное число; ** – распределение по возрастным категориям проводилось в соответствии с классификацией ВОЗ

Результаты теста Мориски-Грина во всех возрастных группах демонстрируют низкий уровень приверженности больных, которым назначена гиполипидемическая терапия. Из таблицы 1 видно, что ведущим показателем низкой приверженности всех возрастных групп является пропуск приема препарата, вследствие забывчивости больного. Среди опрошенных только 1 человек набрал 4 балла, то есть был полностью привержен лечению. Наиболее высокий средний балл наблюдается в возрастной группе 45–59 лет (2,5 – у лиц мужского пола, 2,3 – женского). В возрастных группах 60–74 года и 75 лет и старше средний балл несколько ниже (2,3 – у мужчин и 2,2 – у женщин). Это коррелирует с результатами исследований, в которых отмечается более низкий уровень комплаентности у больных пенсионного возраста. Во всех возрастных группах женщины продемонстрировали несколько более низкий уровень приверженности лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, базирующиеся на фундаментальных достижениях науки и практики, создали высокую доказательную базу для выбора стратегий фармакотерапии гиполипидемическими препаратами.

Широкий спектр показаний к применению, обусловленный, в том числе, наличием плейотропных эффектов, определяет высокую потребность населения в гиполипидемических лекарственных препаратах. Согласно российским и международным реко-

мендациям, статины являются препаратами первого выбора в лечении дислипидемий. К факторам, способствующим увеличению потребления препаратов исследуемой группы, относятся: непрерывно расширяющаяся доказательная база, подтверждающая их эффективность, наличие уникальных фармакотерапевтических свойств у современных гиполипидемических препаратов, их широкого ассортимента, большой выбор дженериков с оптимальным соотношением цены и качества. К факторам, препятствующим оптимальному потреблению, можно отнести недостаточную информированность промежуточных и конечных потребителей относительно ассортимента и фармакотерапевтических свойств препаратов исследуемой группы, необходимость отпуска по рецепту врача, высокую стоимость оригинальных препаратов. Недостаточная информированность конечных потребителей, имеющая место в Волгоградской области, приводит к тому, что, несмотря на высокий уровень доверия лечащему врачу, больные демонстрируют низкий уровень приверженности лечению и недостаточный уровень знаний о гиполипидемических препаратах, особенностях их приема, ожидаемой безопасности и эффективности. Вышеперечисленное ведет к снижению эффективности гиполипидемической терапии.

Разработка мер по оптимизации потребления гиполипидемических препаратов предполагает, в первую очередь, обеспечение пациентов эффективными и безопасными препаратами с высокой переносимостью. Основными путями повышения уровня осве-

домленности и комплаентности конечных потребителей ГЛП Волгоградской области являются:

– разработка и усиление образовательных программ с целью повышения уровня знаний и информированности врачей и фармацевтических работников в отношении современных стратегий гиполипидемической терапии, новых препаратов, их номенклатуры, особенностей фармакотерапевтического действия, побочных эффектов и лекарственных взаимодействий;

– установление партнерских отношений между врачом и пациентом, повышающих уровень доверия

лечащему врачу, и, как следствие, уровень комплаентности больного;

– разработка материалов, повышающих уровень осведомленности конечных потребителей о ГЛП и гипополипидемической терапии в целом, и обеспечение их наличия в аптеках.

Таким образом, совершенствование качества лекарственного обеспечения, удовлетворяющего потребности всех участников рынка, и рациональное использование лекарств, в том числе, и на региональном уровне, является приоритетным направлением российского здравоохранения.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

И.Н. Тюренков – идея, разработка дизайна исследования, консультация по вопросам проведения всех этапов исследования; **Ю.С. Князева** – анализ литературы, написание статьи, планирование исследования; проведение всех этапов исследования, формализация списка литературы; **Л.М. Ганичева** – консультация по вопросам планирования, методологии и реализации исследования; **Н.Ш. Кайшева** – консультация по вопросам проведения отдельных этапов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Изд. 2-е, переработ. М.: Триада-Х, 2009. 248 с.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. №11 (1). С. 5–10.
3. Бубнова М.Г. Ключевые положения новых (2016 год) европейских рекомендаций по управлению дислипидемиями и комментарии // Медицинский совет. 2016. № 19. С. 12–20.
4. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. №3. С. 5–22.
5. Куликов В.А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2012. Т. 11. № 2. С. 16–24.
6. Федоришина О. Доказательная база розувастатина: международные и отечественные исследования // Врач. 2013. № 9. С. 41–45.
7. Сусеков А.В., Хохлова Н.В. Доказательная база аторвастатина – пятнадцать лет спустя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 3. С. 103–112.
8. Задюнченко В.С., Шехан Г.Г., Алымов А.А. Место статинов в терапии больных ишемической болезнью сердца // Русский Медицинский Журнал. 2004. № 9. С. 513–518.
9. Шалаев С.В., Сафиуллина З.М., Козлов А.А. Статины и острый коронарный синдром: обоснование, целесообразность и тактика лечения пациентов // Фарматека. 2013. № 18(271). С. 18–23.
10. Карпов Ю.А., Булкина О.С. Европейские Рекомендации по лечению дислипидемий – 2016 липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами // Медицинский совет. 2016. № 17. С. 18–23.
11. Озова Е.М., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Статины и хроническая сердечная недостаточность: результаты исследования CORONA // Клиническая фармакология и терапия. 2008. Т. 17. № 3. С. 25–32.
12. Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С., Шацкая О.А. Статины и сахарный диабет: цена сотрудничества // Сахарный диабет. 2012. № 2. С. 70–76.
13. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О. Место статинов в коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с метаболическим синдромом // Лечащий врач. 2010. № 4. С. 68–72.
14. Загидуллин, Н.Ш., Michels G., Загидуллин Ш.З. Статины и их антиаритмическая активность // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. Т. 6. № 8. С. 116–121.
15. Ogata N., Fujimori S., Oka Y., Kaneko K. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2010. No. 29(4-6). P. 321–324.
16. Недомолкина С.А., Великая О.В., Батищева Г.А., Великий А.В. Статины у больных хронической обструктивной болезнью лёгких и сахарным диабетом 2 типа // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017. Т. 16. № 2. С. 248–253.
17. Смакотина С.А., Зелендинова А.Р., Бондарева И.Н. Аторвастатин в предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с ревматоидным артритом // Фарматека. 2017. № 9(342). С. 44–49.
18. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Статины и желчнока-

- менная болезнь // Клиническая фармакология и терапия. 2007. Т. 16. № 1. С. 66–70.
19. Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Статины и остеопороз // Креативная кардиология. 2016. Т. 10. № 4. С. 317–323.
 20. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Киреева Н.В. Перспективы клинического применения статинов в гастроэнтерологии // Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 3. С. 172–177.
 21. Иванов Д.Д. Статины в нефрологии: Что говорят руководства? // Почка. 2013. № 4(06). С. 19–20.
 22. Мухин И.В. Влияние длительной дифференцированной гиполипидемической терапии на липидные и плеiotропные эффекты, а также частоту достижения конечных точек у нормотензивных больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология. 2006. Т. 10. № 3. С. 43–47.
 23. Драпкина О.М., Авилова А.Г. Статины и неалкогольная жировая болезнь печени // Атеросклероз и дислипидемии. 2014. № 1. С. 31–35.
 24. Алекперов Р.Т., Любимова Е.Г. Статины при системной склеродермии // Медицинский совет. 2008. № 5–6. С. 57–60.
 25. Князева Ю.С., Тюренок И.Н. Рынок гиполипидемических средств: клиническая эффективность, критерии безопасности и перспективы применения новых лекарственных препаратов для лечения дислипидемий // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2016. №9. С. 28–34.
 26. Князева Ю.С. Структура потребления гиполипидемических лекарственных препаратов в розничном сегменте фармацевтического рынка Волгоградской области // Медицинский альманах. 2017. №6 (51). С. 158–162.
 27. Зыков М.В., Бернс С.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Приверженность к гиполипидемической терапии в течение 3х лет после ОКС // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. № 2. С. 58–67.
 28. Лукина Ю.В., Полянская Ю.Н., Толпыгина С.Н., Айду Ф.А., Марцевич С.Ю., Воронина В.П., Гофман Е.А., Дмитриева Н.А., Деев А.Д., Лерман О.В., Малышева А.М., Медведков Д.И., Неплюхин С.М., Хелия Т.Г. Изучение приверженности лечению статинами у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и соответствия гиполипидемической терапии клиническим рекомендациям (по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС) // Профилактическая медицина. 2014. Т. 17. № 4. С. 39–43.
 29. Охременко И.В., Буров А.Н., Дильман Д.А. Демографическое старение: историко-социологический аспект (на примере г. Волгограда и Волгоградской области) // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1–1. С. 1510.
 30. Мищенко М.А., Кононова С.В. Анализ факторов, влияющих на приверженность к гиполипидемической терапии // Медицинский альманах. 2014. № 1(31). С. 95–98.
 31. Анализ смертности от болезней системы кровообращения на территории Волгоградской области. Факторы риска и профилактика болезней системы кровообращения. URL: http://34.rosotrebznadzor.ru/upload/iblock/ced/081117_Анализ смертности от болезней системы кровообращения.pdf (дата обращения: 17.10.2019)
 32. Князева Ю.С. Оценка информированности фармацевтических специалистов Волгоградского региона о фармакотерапии гиполипидемическими препаратами // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. 2016. С. 427.

АВТОРЫ

Тюренок Иван Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фармакологии и фармации Института НМФО ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>. E-mail: fibfuv@mail.ru

Князева Юлия Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский уни-

верситет. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9571-2793>. E-mail: knjazeva1978@mail.ru

Ганичева Людмила Михайловна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации, медицинско-го и фармацевтического товароведения, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет. ORCID ID: 0000-0002-5647-0568. E-mail: Ganicheva@volgmed.ru

Кайшева Нелли Шаликовна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: caisheva2010@yandex.ru

