

2020 Том / Volume VIII

№ 5

Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



Обзоры, лекции
Reviews, Lectures

Фармакогнозия, ботаника
Pharmacognosy, Botany

**Фармацевтическая технология
и биотехнология**
Pharmaceutical Technology
and Biotechnology

**Фармацевтическая
и токсикологическая химия**
Pharmaceutical and Toxicological
Chemistry

**Фармакология и клиническая
фармакология**
Pharmacology and Clinical
Pharmacology

**Информационные технологии
в фармации**
Information Technologies in Pharmacy

**Организация и экономика
фармацевтического дела**
Organization and Economy
of Pharmacy

**Экономика и менеджмент
медицины**
Economy and Management
of Medicine

Фармацевтическое образование
Pharmaceutical Education

Краткие сообщения
Brief Reports

**Дискуссии, рецензии, юбилеи,
научные школы, история
фармации и фармакологии**
Discussions, Referee Reports,
Anniversaries, Schools
of Thought, History
of Pharmacy and
Pharmacology

Научно-практический журнал

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Периодичность 6 номеров в год

Том 8, Выпуск 5, 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

Черников Максим Валентинович доктор медицинских наук, доцент, 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 Ивона 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

Корректор: Мищенко Екатерина Сергеевна, 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

Editor-in-Chief

Vladimir I. Petrov Academian RAS, PhD (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov PhD (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Maxim V. Chernikov PhD (Medicine), Associate 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

Proofreader: Mischenko Ekaterina S., 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**Обзоры, лекции / Reviews, Lectures**

<i>В.В. Семериков, Н.В. Юминова, Н.О. Постаногова, Л.В. Софронова</i>	<i>V.V. Semerikov, N.V. Yuminova, N.O. Postanogova, L.V. Sofronova</i>
ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПАРОТИТ: ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ.....296	MUMPS: ACHIEVEMENTS, PROBLEMS AND WAYS OF SOLUTION296

Оригинальные статьи / Research Article**Фармакология и клиническая фармакология / Pharmacology and Clinical Pharmacology**

<i>О.Е. Анциферова, М.П. Телещенко, Ю.М. Цуверкалова, М.В. Покровский, В.В. Гуреев, М.А. Затолокина, А.В. Гуреева</i>	<i>O.E. Antsiferova, M.P. Teleshchenko, Yu.M. Tsuverkalova, M.V. Pokrovsky, V.V. Gureev, M.A. Zatokina, A.V. Gureeva</i>
КОРРЕКЦИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ СОЧЕТАННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ТРИМЕТАЗИДИНА И ОЧИЩЕННОЙ МИКРОНИЗИРОВАННОЙ ФЛАВОНОИДНОЙ ФРАКЦИИ, А ТАКЖЕ ИХ КОМБИНАЦИЙ С МЕТИЛДОПОЙ.....304	CORRECTION OF MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS IN EXPERIMENTAL PREECLAMPSY BY COMBINED USE OF TRIMETAZIDINE AND PURIFIED MICRONIZED FLAVONOID FRACTION AS WELL AS THEIR COMBINATIONS WITH METHYLAMPSY304
<i>О.В. Жукова, И.Н. Каграманян, А.Л. Хохлов</i>	<i>O.V. Zhukova, I.N. Kagramanyan, A.L. Khokhlov</i>
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ COVID-19 НА ОСНОВАНИИ МЕТОДИК АТРИБУТИВНОЙ СТАТИСТИКИ И АНАЛИЗА МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ316	COMPARATIVE ANALYSIS OF DRUG EFFICACY IN THE TREATMENT FOR COVID-19 SEVERE FORMS, BASED ON ATTRIBUTE-BASED STATISTIC METHODS AND ANALYSIS OF DRUG INTERACTIONS316
<i>Е.А. Музыко, В.Н. Перфилова, А.А. Нестерова, К.В. Суворин, И.Н. Тюренок</i>	<i>E.A. Muzyko, V.N. Perfilova, A.A. Nesterova, K.V. Suvorin, I.N. Tyurenkov</i>
ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ГАМК СУКЦИКАРДА НА УГЛЕВОДНЫЙ И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН ПОТОМСТВА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА.....325	EFFECT OF THE GABA DERIVATIVE SUCCICARD ON THE LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN THE OFFSPRING OF RATS WITH EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA IN EARLY AND LATE ONTOGENY326
<i>Г.И. Сыраева, А.С. Колбин, А.В. Матвеев, В.С. Панезина</i>	<i>G.I. Syraeva, A.S. Kolbin, A.V. Matveev, V.S. Panezhina</i>
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР МЕТОДОЛОГИЙ ОЦЕНКИ СТОИМОСТИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И БРАЗИЛИИ ...336	COMPARATIVE REVIEW OF METHODOLOGIES FOR ESTIMATING THE COST OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE RUSSIAN FEDERATION AND BRAZIL ...336
<i>Д.С. Яковлев, Л.В. Науменко, К.Т. Султанова, А.А. Спасов</i>	<i>D.S. Yakovlev, L.V. Naumenko, K.T. Sultanova, A.A. Spasov</i>
ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 5-HT _{2A} -АНТАГОНИСТА ПРОИЗВОДНОГО 2-МЕТОКСИФЕНИЛ-ИМИДАЗОБЕНЗИМИДАЗОЛА СОЕДИНЕНИЯ РУ-31 И ЦИПРОГЕПТАДИНА В СРАВНЕНИИ С ПЕНТОКСИФИЛЛИНОМ345	HEMORHEOLOGICAL PROPERTIES OF THE 5-HT _{2A} -ANTAGONIST OF THE 2-METHOXYPHENYL- IMIDAZOBENZIMIDAZOLE DERIVATIVE OF THE RU-31 COMPOUND AND CYPROHEPTADINE, IN COMPARISON WITH PENTHOXYPHYLLINE345

Организация и экономика фармацевтического дела / Organization and Economy of Pharmacy

<i>В.А. Израфилова, С.Н. Егорова, Г.Х. Гарифуллина, Т.А. Ахметова</i>	<i>V.A. Izrafilova, S.N. Egorova, G.Kh. Garifullina, T.A. Akhmetova</i>
ПРОБЛЕМЫ ОТВЕТСТВЕННОГО САМОЛЕЧЕНИЯ ПРИ СИМПТОМАХ АЛЛЕРГИИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ354	PROBLEMS OF RESPONSIBLE SELF-MEDICATION OF ALLERGY SYMPTOMS AND FARMACEUTICAL COUNSELING354
<i>А.Б. Каширина, Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, В.В. Беляев, В.В. Береговых</i>	<i>A.B. Kashirina, Zh.I. Aladysheva, N.V. Pyatigorskaya, V.V. Belyaev, V.V. Beregovykh</i>
АНАЛИЗ ОТРАСЛЕВОЙ ПРАКТИКИ ПО УПРАВЛЕНИЮ РИСКАМИ ДЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РОССИЙСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ.....362	ANALYSIS OF INDUSTRIAL PRACTICE OF DRUG QUALITY RISK MANAGEMENT IN RUSSIAN PHARMACEUTICAL ENTERPRISES362

УДК 616.316.5-002:578.831.9]-07



ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПАРОТИТ: ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

В.В. Семериков¹, Н.В. Юминова², Н.О. Постаногова¹, Л.В. Софронова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный переулок, 5а

E-mail: nina40000@yandex.ru

Получено 21.11.2019

Принята к печати 09.09.2020

Цель. Анализ современного состояния проблемы эпидемического паротита в мире и Российской Федерации.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования использованы электронные ресурсы WHO Infection Control, Cochrane, Elsevier, ScienceDirect, CDC infection diseases database, PubMed, eLIBRARY, CyberLeninka. Методы исследования – анализ и обобщение научной литературы. Дана оценка иммунологической структуры населения в различных возрастных группах к эпидемическому паротиту (n=593) на изучаемой территории (2018 г.) по данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае».

Результаты. Несмотря на мировую практику вакцинопрофилактики эпидемического паротита установлено повсеместное и неравномерное распространение паротитной инфекции в различных регионах мира, как в виде спорадических случаев, так и крупных эпидемических вспышек. Оценка иммунологической структуры в различных возрастных группах к эпидемическому паротиту на изучаемой территории (2018) выявила достаточно высокое число серонегативных лиц (наибольшее число установлено среди взрослых в возрасте 20–39 лет). Помимо вакцинальных неудач среди привитых детей, главной причиной возникновения вспышечной заболеваемости среди взрослого населения является снижение напряженности поствакцинального иммунитета. Иммунная защита, создаваемая вакцинным штаммом, не имеет такой напряженности и такой длительности, как при естественной инфекции, и некоторые генотипы «диких» вариантов вируса эпидемического паротита могут прорывать иммунный барьер, вызывая заболевание. Антигенные различия между вакцинными и циркулирующими штаммами, низкая прививочная доза могут способствовать ослаблению иммунитета и снижению эффективности массовой вакцинопрофилактики.

Заключение. Предложены пути решения для упреждения неблагоприятной эпидемической ситуации по эпидемическому паротиту.

Ключевые слова: эпидемический паротит; заболеваемость; диагностика; вакцинопрофилактика; циркулирующие генотипы

Список сокращений: ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ОТ-ПЦР – обратнo-транскриптазная полимеразная цепная реакция; ТДЦ – тканевая цитопатогенная доза; ЭП – эпидемический паротит.

MUMPS: ACHIEVEMENTS, PROBLEMS AND WAYS OF SOLUTION

V.V. Semerikov¹, N.V. Yuminova², N.O. Postanogova¹, L.V. Sofronova¹

¹ Perm State Medical University named after academician E.A.Wagne^r
26, Petropavlovsk st., Perm, Russia, 614990

² Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov
5a, Maly Kazenny lane, Moscow, Russian, 105064

E-mail: nina40000@yandex.ru

Received 21 Nov 2019

Accepted 09 Sep 2020

Для цитирования: В.В. Семериков, Н.В. Юминова, Н.О. Постаногова, Л.В. Софронова. Эпидемический паротит: достижения, проблемы и пути решения. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):296-303. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-296-303

© В.В. Семериков, Н.В. Юминова, Н.О. Постаногова, Л.В. Софронова, 2020

For citation: V.V. Semerikov, N.V. Yuminova, N.O. Postanogova, L.V. Sofronova. Mumps: achievements, problems and ways of solution. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):296-303. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-296-303

The aim. The article highlights the current state of the problem of mumps in the world and the Russian Federation.

Materials and methods. The materials of the study were electronic resources WHO infection control, Cochrane, Elsevier, ScienceDirect, CDC infection diseases database, PubMed, eLibrary, CyberLeninka. The research methods were the analysis and generalization of scientific literature. The assessment is presented by the immunological structure of the population in different age groups to mumps (n = 593) in the study area (2018) according to the data of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Perm Territory.

Results. The spread of mumps is found to be widespread and uneven in different regions of the world in the form of sporadic cases and large epidemic outbreaks, despite the world practice of vaccine prevention of mumps. Analysis of the immunological structure to mumps in different age groups revealed a fairly high number of seronegative individuals (the largest number was found among adults aged 20–39 years) in the study area (2018). A decrease in the tension of post-vaccination immunity is the main cause for the emergence of an outbreak among the adult population, in addition to vaccination failures among vaccinated children. The immune defenses created by the vaccine strain do not have the same intensity and duration as with natural infection, and some genotypes of “wild” variants of the mumps virus can break through the immune barrier and cause disease. Antigenic differences between vaccine and circulating strains, low inoculation dose can weaken immunity and reduce the effectiveness of mass vaccine prevention.

Conclusion. Ways of solving the problem were proposed to forestall an unfavorable epidemic situation with mumps.

Keywords: mumps; morbidity; diagnostics; vaccine prevention; circulating genotypes

Abbreviations: WHO – World Health Organization; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction; TDC – tissue cytopathogenic dose

ВВЕДЕНИЕ

Во втором десятилетии XXI века эпидемический паротит (ЭП), по-прежнему, привлекает внимание ученых и практиков всего мира своей эпидемиологической, социальной и экономической значимостью. Установлено повсеместное, но неравномерное распространение паротитной инфекции в различных регионах мира: в Европе, Восточном Средиземноморье, Юго-Восточной Азии, Африке, Америке и западной части Тихого океана [1, 2]. Крупные вспышки имели место в США (2006, 2014, 2017 гг.) с 6585, 1521, 5629 пострадавшими, соответственно, Австралии (2015–2016 гг.) – 893, Бельгии (2012–2013 гг.) – 4061, Израиле (2014–2015 гг.) – 262, Иерусалиме (2009–2011 гг.) – 3130, Польше (2013 г.) – 2436, Чехии (2005–2006 гг.) – 5998, Австрии (2006 г.) – 214, Норвегии (2015–2016 гг.) – 232, Шотландии (2014–2015 гг.) – 341, Канаде (2016 г.) с 1242 заболевшими и др. [3–11].

При ЭП имеет место не только поражение железистых органов (паротит, субмандибулит, сублингвит, панкреатит, орхит, простатит, оофорит – в 5% случаев у девушек и девочек, мастит – в 31% случаев у девушек старше 14 лет, тиреоидит, дакриoadенит), но и, в силу длительной циркуляции возбудителя в крови возможно развитие достаточно клинически значимых тяжело протекающих состояний – серозного менингита и менингоэнцефалита, миелита и энцефаломиелита, поражение черепных нервов. В исходе ЭП, не редко, приводит к резидуальным последствиям поражения центральной нервной системы, формирует бесплодие у мужчин (в 50% случаев старше 25 лет) и вторичный сахарный диабет среди проживающего населения в крупных городах с населением более 1 млн. и в небольших промышленных центрах Российской Федерации [12].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит ЭП к инфекциям, которые могут быть ликвидированы с помощью средств специфической вакци-

нопрофилактики. Достичь цели ВОЗ – сократить заболеваемость к 2010 г. или раньше до уровня 1 или меньше на 100 тысяч населения в России удалось (2009 г. – регистрируемый уровень заболеваемости составил 0,65 на 100000 населения). Однако в настоящее время заболеваемость регистрируется во многих странах мира, как в виде спорадических случаев, так и в форме крупных эпидемических вспышек.

ЦЕЛЬ. Анализ современного состояния проблемы эпидемического паротита в мире и Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов исследования использовали электронные ресурсы WHO infection control, Cochrane, Elsevier, ScienceDirect, CDC infection diseases database, PubMed, eLIBRARY, CyberLeninka. Методы исследования – анализ и обобщение научной литературы. Иммунологическая структура населения в различных возрастных группах к эпидемическому паротиту (n=593) на изучаемой территории (2018 г.) анализировалась по данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», исследование проводилось серологическим методом с использованием тест-системы ЗАО Вектор Бест «ВекторПаротит-IgM», «ВекторПаротит-IgG».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология ЭП

Вирусная природа ЭП впервые установлена в 1934 г. исследователями Э. Гудпасчером и К. Джонсоном. Вирус ЭП отнесен к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Rubulavirus* (рис. 1). Вирус ЭП обладает следующими биологическими свойствами: сферической формы вирионом диаметром 100–300 нм; геном, представлен одноплетчатой, несегментированной

инфекционной РНК, включающей семь генов, организованных 3'-NP-P-M-F-SH-HN-L-5'. Важную роль в инфицировании играют поверхностные белки гемагглютинин, нейроминидаза (HN) и белок слияния (F), отвечающие за адгезию и агрегацию вирусной оболочки с мембраной клетки, и именно к ним образуются вируснейтрализующие антитела [2].

В настоящее время в мире циркулирует 12 генотипов вируса (A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, L), выделенных на основании различий в нуклеотидной последовательности генов трансмембранного белка SH и HN. Гетерогенность в нуклеотидной последовательности генов дикого вируса составляет от 6 до 20% [2, 14, 15]. Наряду с эндогенной циркуляцией определенного генотипа вируса на конкретной территории, могут появляться и экзогенные (завозные) штаммы вируса ЭП. Так, в Австралии в 2007–2008 гг. при широкой эндогенной циркуляции вируса генотипа J в последние годы (2015) установлено преобладание циркулирующего вируса ЭП генотипа G [3].

В мировой практике на протяжении последних десяти лет циркулирует вирус ЭП – генотип G, как наиболее широко распространенный, обнаруживается наиболее часто при эпидемиологическом расследовании крупных эпидемических вспышек (20 и более случаев инфекции) в США, Великобритании, Нидерландах, Австралии, на юге Китая, Канаде, Норвегии, Индии, Шотландии, Израиле, Японии, Корее и Франции [3, 15–24]. На территории центральной части Китая циркулирует генотип F вируса, во Вьетнаме – генотип вируса K [25–27].

Эпидемиология ЭП

В нашей стране с момента введения массовой рутинной иммунизации детей против ЭП (с 1981 г.) в рамках Национального календаря профилактических прививок, как и во всем мире, отмечалось снижение уровня заболеваемости ЭП с 483,0 до 1,38 на 100 тысяч населения в 2018 г. (рис. 2) [28, 29].

При анализе заболеваемости ЭП по данным федерального статистического наблюдения в период 2016–2018 гг. выявилась территория риска – Северо-Кавказский округ в сравнении с уровнем заболеваемости ЭП в Российской Федерации (табл. 1) [30].

Сравнительная оценка возрастной структуры заболевших ЭП выявила сдвиг заболеваемости на подростковый возраст, посещающих общеобразовательные школы, и взрослых. В настоящее время удельный вес в возрастной структуре школьников и взрослых в возрасте 17–19 лет и 20–25 лет составила более 60% [3, 16, 21]. Так, на изучаемой территории (Пермский край) из 36 заболевших в 2018 г. – 34 случая (94,5%) приходилось на взрослых трудоспособного возраста – с 18 до 49 лет [31].

Диагностика ЭП

В стандарте оказания специализированной медицинской помощи детям не предусмотрена этиологическая лабораторная диагностика при ЭП. В су-

ществующих клинических рекомендациях оказания медицинской помощи детям в качестве подтверждающего лабораторного теста рекомендовано использование метода иммуноферментного анализа, в случае верификации атипичных форм инфекции – молекулярно-биологический метод [32–34].

Специфические IgM-антитела к ЭП обнаруживаются на 1–4 день после появления первых клинических симптомов, их концентрация быстро нарастает и становится максимальной к 40–50 дню болезни. Считается, что их диагностическая ценность возрастает с пятого дня заболевания. При этом у привитых лиц специфические IgM-антитела к ЭП могут вообще отсутствовать или циркулировать кратковременно [35, 36]. Наличие в сыворотке крови пациентов специфических антител-IgG к ЭП не позволяет установить срок давности развития заболевания. При этом диагностически значимым считается динамическое нарастание титра специфических антител-IgG к вирусу ЭП в 4 и более раз во второй пробе крови, через 2–3 недели от начала заболевания [24, 29].

Во время вспышки ЭП на изучаемой территории с ноября 2017 по февраль 2018 гг. с числом пострадавших 12 в возрасте от 21 до 27 лет у 100% лиц ЭП подтвержден серологическим методом с использованием тест-системы ЗАО Вектор Бест «ВекторПаротит-IgM», «ВекторПаротит-IgG». Из 12 заболевших, специфические антитела-IgM к вирусу ЭП были выявлены у 4-х человек (33,3%), динамическое 4-кратное нарастание специфических антител-IgG – у 8-ми (66,7%). Проведенное скрининговое серологическое динамическое обследование общавшихся лиц с источником возбудителя инфекции выявило первично 26 (84%) серопозитивных лиц и 2 (6%) – с сомнительными результатами (коэффициент позитивности антител-IgG составил 0,8–1,0), в дальнейшем происходило нарастание количества случаев с сомнительными результатами до 3 (10%).

Использование молекулярно-генетических методов (ПЦР) среди заболевших, ранее привитых против ЭП, при исследовании неинвазивного биологического материала – содержимого буккального мазка и назофарингеального секрета является наиболее информативным для верификации ЭП [2, 24, 37]. Вирус ЭП обнаруживается в течение 9 дней с момента появления клинических симптомов [2, 38, 39]. Однако среди привитых выделение вируса происходит кратковременным и наблюдается до 2–3 дней [24, 36]. Информативность используемых диагностических методов, молекулярно-генетического и серологического, в повседневной клинико-эпидемиологической практике напрямую зависит от сроков заболевания. Наибольшую диагностическую значимость в подтверждении диагноза в первые дни заболевания имеет метод обратнотранскриптазной ПЦР (ОТ-ПЦР) с детекцией в режиме реального времени, позволяющий выявлять генетический материал вируса ЭП в содержимом назофарингеального секрета и буккальных мазках от пациентов с ЭП [24, 29, 37].

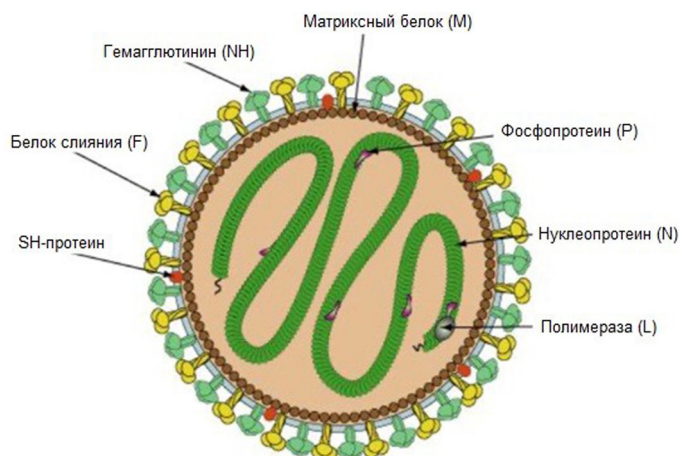


Рисунок 1 – Строение вируса ЭП по данным Н. Литусова, 2018 [13]

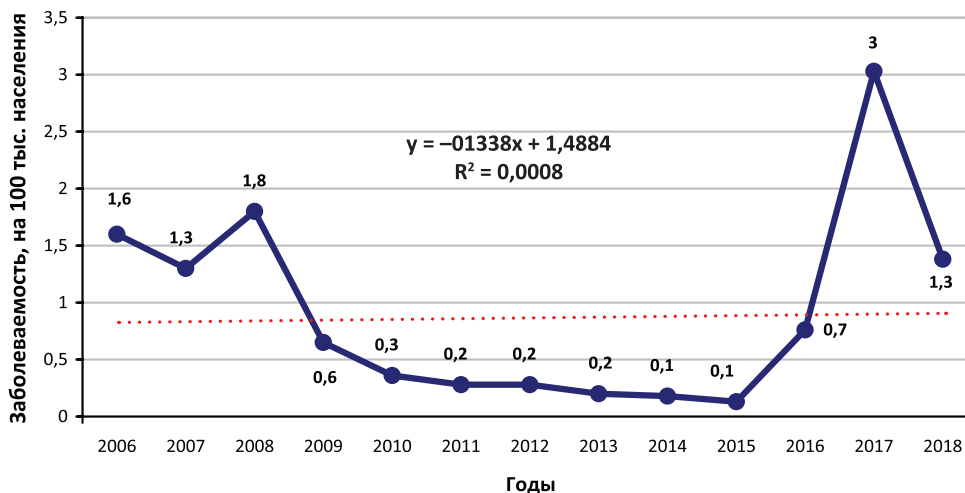


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости эпидемическим паротитом в Российской Федерации (в показателях на 100 тысяч населения)

Таблица 1 – Субъекты Российской Федерации с высоким уровнем заболеваемости эпидемического паротита в 2018 г.

Территория	Абсолютное число	Показатель на 100 тыс. населения
Российская Федерация	2027	1,38
Республика Дагестан	1390	45,53
Чеченская Республика	165	11,57

Таблица 2 – Характеристика вакцинных штаммов

Тип вакцины	Название	Характеристика вакцинного штамма ЭП
Моновакцина (паротит)	Культуральная живая сухая вакцина	Вакцинный штамм Ленинград-3 (в одной прививочной дозе содержится более 20000 ТЦД50)
Дивакцина (корь-паротит)	Культуральная живая сухая дивакцина	Вакцинный штамм Ленинград-3 (в одной прививочной дозе содержится более 20000 ТЦД50)
Тривакцина (корь-паротит-краснуха)	MMR-II-вакцина	Вакцинный штамм Джерил-Линн (в одной прививочной дозе содержится не менее 20000 ТЦД50)
	Приорикс	Вакцинный штамм RIT43/85 (в одной дозе 10 ^{3,7} ТЦД50 вируса)
	Корь-паротит-краснуха	Вакцинный штамм Ленинград-Загреб (в одной прививочной дозе содержится не менее 5000 ТЦД50)
Квадривакцина (корь-паротит-краснуха-ветряная оспа)	Приорикс-Тетра	Вакцинный штамм RIT 43/85 (в одной прививочной дозе содержится не менее 4,4 lg ТЦД50)

Применение метода ПЦР в клинической практике в качестве подтверждающего теста позволяет обеспечить этиологическую расшифровку заболевших с паротитной инфекцией, своевременно назначить адекватную и системную терапию заболевшим, с одной стороны. С другой стороны, использование данного метода в клинико-эпидемиологической практике позволяет определить циркулирующие генотипы вируса на отдельной территории – эндогенные штаммы, дифференцировать эндогенные циркулирующие штаммы ЭП от завозных (экзогенных), выделить «дикие» вирусы ЭП и сравнить с «вакцинным» штаммом, подтвердить или исключить возникшие поствакцинальное осложнение, выявить изменения самого вируса ЭП адаптационного и филогенетического характера [14, 15, 40].

В мировой клинико-эпидемиологической практике наряду с иммуноферментным анализом метод ОТ-ПЦР применяется достаточно широко, используется для установления в ходе эпидемиологического расследования причин и условий распространения крупных эпидемических вспышек. Так, метод ОТ-ПЦР использовался для типирования биологического материала на эпидемических вспышках в Германии (2008–2011), США (2016), Канаде (2007–2017), Австралии (2007–2015), Франции (2013), Норвегии (2016), Израиле (2017) [3, 16, 24, 37, 41, 42]. В Удмуртской Республике (2008) в ходе детального эпидемиологического расследования эпидемической вспышки ЭП с числом заболевших 176 лиц, наряду с серологическими методами в диагностике ЭП использовали молекулярно-генетический метод ОТ-ПЦР путем выделения нуклеиновых кислот. Среди заболевших наряду с общими клиническими проявлениями ЭП установлен идентичный возбудитель вируса ЭП с общими биологическими свойствами [29].

В Российской Федерации определен порядок выявления, лечения, изоляции больных, официальный учет и статистическое наблюдение случаев заболевания ЭП в соответствии с действующими санитарно-эпидемиологическими правилами¹. До введения массовой плановой рутинной вакцинопрофилактики в 1970–1980 гг. переболело до 300–600 тысяч человек в год, для сравнения в 2018 г. было зарегистрировано 2027 случаев ЭП на территории РФ [30].

Вакцинопрофилактика ЭП

Реализуемая вакцинопрофилактика эпидемического паротита в Российской Федерации, проводимая с 1981 года, позволила снизить уровень заболеваемости и смертности, коэффициент тяжести с существенным снижением осложнений – сохранено более 2500 жизней, предупреждено около 2,5 миллионов случаев серозного менингита, а также десятки тысяч случаев орхита, оофорита, панкреатита, а в последствии сахарного диабета, мастита, преждевременных аборт. На текущий момент привито более 200 миллионов человек. В целях достижения достаточного популяционного

иммунитета к ЭП охват профилактическими прививками среди декретированных лиц должен составлять не менее 95%. В РФ, начиная с 2002 года, охват своевременной вакцинацией ежегодно превышал 97,5%. Однако при оценке иммунологической структуры населения в различных возрастных группах к ЭП иммунная прослойка при эпидемическом паротите не достигала нормативного уровня. Так, в 2007–2011 гг. среди совокупного населения Москвы и Московской области доля серонегативных лиц к ЭП в разных возрастных группах колебалась от 4,0% в возрасте 40–49 лет до 21,4% в возрасте 20–29 лет и 16,7% в возрасте 30–39-летних [29, 43]. При этом в 2017–2018 гг. отмечался подъем уровня заболеваемости ЭП до 3,03 на 100 тысяч населения в 2017 г. и 1,38 – соответственно в 2018 г. [29, 44].

В мировой практике вакцинопрофилактики ЭП применяются следующие вакцинные штаммы: Джерил Линн и его дериват Rit 43/85 (США), Ленинград-3 (Россия), Урабе, Хошино, Торит, Мийахара (Япония), Ленинград-Загреб (Хорватия), Рубине (Швейцария), София-6 (Болгария) [45].

В Российской Федерации специфическую профилактику проводят живой паротитной вакциной в рамках Национального календаря профилактических прививок и календаря по эпидемическим показаниям (вакцинация проводится в течение 7 дней с момента выявления первого заболевшего в эпидемическом очаге). В нашей стране для реализации вакцинопрофилактики ЭП (табл. 2) лицензированы и зарегистрированы в установленном порядке – паротитная моновакцина, паротитно-коревая дивакцина, так и ассоциированные – тривакцина (корь-паротит-краснуха) и квадринакцина (корь-паротит-краснуха-ветряная оспа) [44].

Штамм Ленинград-3, входящий в состав моновакцины, культивируется в первичной культуре фибробластов японских перепелов [44]. Вакцинный штамм Джерил-Линн и RIT43/85 (производный от Джерил-Линн), входящие в состав тривакцин MMR-II, Приорикс и квадринакцины Приорикс-Тетра, культивируется отдельно на культуре клеток куриного эмбриона [46–48]. Тривакцина (корь-паротит-краснуха), где в качестве вакцинного штамма используется – Ленинград-Загреб, клеточные субстраты для ЭП – фибробласты куриных эмбрионов [11, 29, 44]. В настоящее время зарегистрирована в Российской Федерации отечественная комбинированная тривакцина (корь-паротит-краснуха) «Вактривир» [50].

Оценка иммунологической структуры населения в различных возрастных группах к ЭП (n=593) на изучаемой территории (2018 г.) выявила достаточно высокое число серонегативных лиц. Среди детей в возрасте 3–4 лет их доля составила 9,5%; в возрасте 16–17 лет – 6%; в возрасте 20–29 лет – 13,3%; 30–39 лет – 19,4% и у 40–49-летних – 8,4%. Наибольшее число серонегативных лиц установлено среди взрослых в возрасте 20–39 лет. При этом в Национальном календаре профилактических прививок не определена декретированная возрастная группа для ревакцинации среди взрослых.

¹ СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита», утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ от 28 июля 2011 г.

Во второй половине XX века во многих странах мира массовая вакцинопрофилактика ЭП введена в национальные программы иммунизации и заболеваемость значительно сократилась. При этом продолжает нарастать неблагополучная эпидемическая ситуация по ЭП в отдельных странах мира – регистрируется вспышечная заболеваемость в коллективах с идеальным охватом вакцинации (до 98%). По данным M. Mailliet (2013), P.A. Maple (2015), V.S. Fields (2019) среди заболевших ЭП, ранее получили две дозы вакцины до 62–92% лиц [2, 16, 24]. В качестве основных причин и условий возникновения эпидемических вспышек отмечено отсутствие нормативного охвата вакцинацией и ревакцинацией в прошлом среди декретированных групп, вакцинальные неудачи среди привитых, снижение поствакцинального иммунитета, несвоевременное и неэффективное проведение первичных противозидемических (профилактических) мероприятий в возникших эпидемических очагах инфекции [2, 19, 51]. По данным G.E. Nelson (2013), C.V. Cardemil (2017), A.M. May (2017), M. Marin (2018) установлено, что после применения третьей дозы вакцины среди контактных лиц на фоне вспышек высокого охвата ранее двумя дозами вакцины в общеобразовательных школах и университетах в качестве превентивной меры, заболеваемость прекращалась [43, 51–53].

Отсутствие производственного контроля выпускаемых вакцин для профилактики ЭП – полного соответствия применяемого вакцинного штамма циркулирующим «диким» штаммам обуславливает недостаточную защиту населения от циркулирующих «диких» штаммов [21, 25, 54]. Иммуная защита, создаваемая вакцинным штаммом, не имеет такой напряженности и такой длительности, как при естественной инфекции, и некоторые генотипы «диких» вариантов вируса ЭП могут прорывать иммунный

барьер, вызывая заболевание [11, 37]. Антигенные различия между вакцинными и циркулирующими штаммами, низкая прививочная доза могут способствовать ослаблению иммунитета и снижению эффективности реализуемой массовой вакцинопрофилактики [44, 47, 50]. В связи с возможностью адаптационной и филогенетической изменчивости циркулирующего «дикого» штамма ЭП назрела необходимость внедрения регламентированного производственного контроля соответствия используемых вакцинных штаммов циркулирующим «диким» штаммам вируса [21, 25, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжающееся эпидемическое неблагополучие по ЭП на отдельных территориях Российской Федерации, сдвиг заболеваемости в возрастной структуре заболевших в сторону подросткового возраста и взрослых диктует необходимость разработки и внедрения в медицинскую деятельность стандартного клинического определения случая ЭП с целью правильной верификации диагноза с последующим лабораторным подтверждением клинического диагноза и с учетом имеющихся эпидемиологических данных.

Помимо вакцинальных неудач среди привитых детей, главной причиной возникновения вспышечной заболеваемости является снижение напряженности поствакцинального иммунитета среди взрослого населения.

Для предупреждения неблагополучной эпидемической ситуации по ЭП требуется внедрение регламентированного производственного контроля использования вакцинных штаммов с определением соответствия между вакцинным и циркулирующим штаммами вируса ЭП с обоснованием адекватной прививочной дозы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа не имела финансирования от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Семериков В.В. – концепция и дизайн исследования, получение данных для анализа, написание текста рукописи; Юминова Н.В. – концепция и дизайн исследования, частично сбор материала; Постановова Н.О. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Софронова Л.В. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Юминова Н.В., Контарова О.Е., Погарская И.В., Ковалева Л.Г. Эпидемический паротит. Клиника, эпидемиология и генотипы вируса // Здравоохранение Кыргызстана. – 2018. – №2. – С. 102–104.
2. Maple P.A. Application of Oral Fluid Assays in Support of Mumps, Rubella and Varicella Control Programs // Vaccines (Basel). – 2015. Vol. 3, №4. – P. 988–1003. DOI: 10.3390/vaccines3040988. Review.
3. Westphal D.W., Eastwood A., Levy A., Davies J., Huppatz C., Gilles M., Lyttle H., Williams S.A., Dowse G.K. A protracted mumps outbreak in Western Australia despite high vaccine coverage: a population-based surveillance study // Lancet Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19, №2. – P. 177–184. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30498-5.
4. Smith N. Update on Mumps Outbreak: Arkansas. – 2017. URL: https://www.hhs.gov/sites/default/files/Smith_16x9_Update%20on%20Mumps%20Outbreak%2C%20Arkansas-remediated.pdf. (дата обращения 04.11.2020).
5. Braeye T., Linina I., De Roy R., Hutse V., Wauters M., Cox P. Mumps increase in Flanders, Belgium, 2012–2013: results from temporary mandatory notification and a cohort study among university students // Vaccine. – 2014. – Vol. 32, № 35. P. 4393–8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.06.069

6. Zamir C.S., Schroeder H., Shoob H., Abramson N., Zentner G. Characteristics of a large mumps outbreak: Clinical severity, complications and association with vaccination status of mumps outbreak cases // *Hum Vaccin Immunother.* – 2015. – Vol. 11, № 6. P. 1413–7. DOI: 10.1080/21645515.2015.1021522
7. Korczynska M.R., Rogalska J. Mumps in Poland in 2013 // *Przegl Epidemiol.* – 2015. – Vol. 69, № 2. P. 209–12.
8. Barskey A.E., Schulte C., Rosen J.B., Handschur E.F., Rausch-Phung E., Doll M.K. Mumps outbreak in Orthodox Jewish communities in the United States // *The New England Journal of Medicine.* – 2012. – Vol. 367, № 18. P. 1704–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1202865
9. Schmid D., Pichler A.M., Wallenko H., Holzmann H., Allerberger F. Mumps outbreak affecting adolescents and young adults in Austria, 2006 // *Euro Surveill.* – 2006. – Vol. 11, № 6. DOI: 10.2807/esw.11.27.02994-en
10. Veneti L., Borgen K., Borge K.S., Danis K., Greve-Isdahl M., Konsmo K., Njolstad G., Nordbo S.A., Oystese K.S., Rykkvin R., Sagvik E., Riise OR. Large outbreak of mumps virus genotype G among vaccinated students in Norway, 2015 to 2016 // *Euro Surveill.* – 2018. – Vol. 23, №38. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.38.1700642.
11. Nunn A., Masud S., Krajden M., Naus M., Jassem A.N. Diagnostic Yield of Laboratory Methods and Value of Viral Genotyping during an Outbreak of Mumps in a Partially Vaccinated Population in British Columbia, Canada // *J Clin Microbiol.* – 2018. – Vol. 56, №5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29491021> (дата обращения 20.09.2019). DOI: 10.1128/JCM.01954-17. Print 2018 May.
12. Юминова Н.В., Контарова Е.О., Балаев Н.В., Артюшенко С.В., Контаров Н.А., Россошанская Н.В., Сидоренко Е.С., Гафаров Р.Р., Зверев В.В. Вакцинопрофилактика кори, эпидемического паротита и краснухи: задачи, проблемы и реалии // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* – 2011. – Т. 4, №59. – С. 40–44.
13. Литусов Н.В. Парамиксовирусы (вирусы парагриппа, эпидемического паротита и кори). – Екатеринбург: УГМУ, 2018. – 23 с.
14. Jin L., Örvell C., Myers R., Nakayama T., Forcic D., Hiebert J., Brown K.E. Genomic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes // *Rev. Med. Virol.* – 2015. – Vol. 25, №2. – P. 85–101. DOI: 10.1002/rmv.1819
15. Bodewes R., van Rooijen K., Cremer J., van Binnendijk R. Optimizing molecular surveillance of mumps genotype G viruses // *Infect. Genet. Evol.* – 2019. – № 69. – P. 230–234. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.02.005.
16. Fields V.S., Safi H., Waters C., Dillaha L., Capelle L., Riklon S., Wheeler J.G., Haselow D.T. Mumps in a highly vaccinated Marshallese community in Arkansas, USA: an outbreak report // *Lancet Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, №2. – P. 185–192. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30607-8.
17. Li D., Chen Z.F., Yang X.H., Pan W.Y., Wang Q., Zhang S.H., Zheng N.X., Huang L.F., Zhou Y. Epidemiological and pathogenic characteristics of mumps in Fujian province, 2005–2017 // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2018. – Vol. 39, №10. – P. 1356–1361. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-450.2018.10.013.
18. Gouma S., Vermeire T., Van Gucht S., Martens L., Hutse V., Cremer J., Rota P.A., Leroux-Roels G., Koopmans M., Binnendijk R.V. Differences in antigenic sites and other functional regions between genotype A and G mumps virus surface protein // *Sci. Rep.* 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127219/> (дата обращения 12.10.2019). DOI: 10.1038/s41598-018-31630-z.
19. Cui A., Zhu Z., Mao N., Si Y., Ma Y., Hu Y., Deng X., Wang L., Zeng L., Zhang Y., Xu W. Assessment of one-dose mumps-containing vaccine effectiveness on wild-type genotype F mumps viruses circulating in mainland China // *Vaccine.* – 2018. – Vol. 36, №38. – P. 5725–5731. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.08.028.
20. Vaidya S.R., Tilavat S.M., Hamde V.S., Bhattad D.R. Outbreak of mumps virus genotype G infection in tribal individuals during 2016-17 in India // *Microbiol Immunol.* – 2018. – Vol. 62, №8. – P. 517–523. DOI: 10.1111/1348-0421.12606.
21. Willocks L.J., Guerendiain D., Austin H.I., Morrison K.E., Cameron R.L., Templeton K.E., De Lima V.R.F., Ewing R., Donovan W., Pollock K.G.J. An outbreak of mumps with genetic strain variation in a highly vaccinated student population in Scotland // *Epidemiology and Infection.* – 2017. – Vol. 145, №15. – P. 3219–3225. DOI: 10.1017/S0950268817002102
22. Werber D., Hoffmann A., Santibanez S., Mankertz A., Sagebiel D. Large measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015 // *Euro Surveill.* – 2017. – Vol. 22, №34. URL: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.34.30599> (дата обращения 2.10.2019). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.34.30599.
23. Park S.H. Resurgence of mumps in Korea // *Infect Chemother.* – 2015. – Vol. 47, №1. – P. 1–11. DOI: 10.3947/ic.2015.47.1.1.
24. Mailet M., Bouvat E., Robert N., Baccard-Longère M., Morel-Baccard C., Morand P., Vabret A., Stahl J.P. Mumps outbreak and laboratory diagnosis // *J. Clin. Virol.* – 2015. – № 62. – P. 14–19. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.11.004.
25. Liang Y., Che Y., Yang B., Zhan F., Li H., Guan X., Zhang Y., Yin Q., Li C., Li J., Zhao Z., Liu L., Jiang G., Liao Y., Xu X., Ye J., Ren Q., He Y., Feng M., Wang L., Fan S., Cui X., Wang Z., Li C., Xiao H., Liu R., Li Q., Jiang C., Liu J., Li Q. Immunogenicity and Safety of an F-Genotype Attenuated Mumps Vaccine in Healthy 8- to 24-Month-Old Children // *J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 219, №1. – P. 50–58. DOI: 10.1093/infdis/jiy469.
26. Liu W., Deng L., Lin X., Wang X., Ma Y., Deng Q., Xue X., Zhong G., Jin L. Importation of Mumps Virus Genotype K to China from Vietnam // *Emerg. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 24, №4. – P. 774–778. DOI: 10.3201/eid2404.170591.
27. Zengel J., Phan S.I., Pickar A., Xu P., He B. Immunogenicity of mumps virus vaccine candidates matching circulating genotypes in the United States and China // *Vaccine.* – 2017. – Vol. 35, №32. – P. 3988–3994. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.05.084
28. Агафонов А.П. Эпидемический паротит. Современные представления о возбудителе, клиника, диагностика, профилактика. Новосибирск: ЗАО «Медикобиологический союз», 2007. 82 с.
29. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Эпидемический паротит у детей – актуальность проблемы // *Детские инфекции.* – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 28–31. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-3-28-31.
30. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году [Электронный ресурс]: государственный доклад. URL: <http://15.rosпотребнадзор.ru/documents/10156/384533df-1c98-4f8d-b399-9904979be7fd> (дата обращения 28.09.2019).
31. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае в 2018 году [Электронный ресурс]: государственный доклад. URL: http://59.rosпотребнадзор.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6J/content/id/1568562 (дата обращения 20.09.2019).
32. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным эпидемическим паротитом. URL: <http://niidi.ru/dotAsset/011ddcf1-9b27-4554-8a21-df1af0354db2.pdf>. (дата обращения 28.09.2019).
33. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпидемическом паротите легкой степени тяжести [Электронный ресурс]: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №830н от 9 ноября 2012 г. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс».
34. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпидемическом паротите тяжелой степени тяжести [Электронный ресурс]:

- приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 832н от 9 ноября 2012 г. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс».
35. Rota J.S., Rosen J.B., Doll M.K., Hickma C.J., Zimmerman C.M., Bellini W.J. Comparison of the sensitivity of laboratory diagnostic methods from a well-characterized outbreak of mumps in New York City in 2009 // *Clin. Vaccine. Immunol.* – 2013. – № 20. – P. 391–396. DOI: 10.1128/CVI.00660-12.
 36. Mankertz A., Beutel U., Schmidt F.J., Borgmann S., Wenzel J.J., Ziegler P., Weisbrich B., Santibanez S. Laboratory-based investigation of suspected mumps cases submitted to the German National Reference Centre for Measles, Mumps, and Rubella, 2008 to 2013 // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2015. – № 305. – P. 619–626. DOI: 10.1016/j.ijmm.2015.08.011.
 37. L'Huillier A.G., Eshaghi A., Racey C.S., Ogbulafor K., Lombos E., Higgins R.R., Alexander D.C., Kristjanson E., Maregmen J., Gubbay J.B., Mazzulli T. Laboratory testing and phylogenetic analysis during a mumps outbreak in Ontario, Canada // *Virol. J.* – 2018. – Vol. 15, №1. – P. 98. DOI: 10.1186/s12985-018-0996-5.
 38. Hatchette T., Davidson R., Clay S., Pettipas J., Leblanc J., Sarwal S., Smieja M., Forward K. Laboratory diagnosis of mumps in a partially immunized population: the Nova Scotia experience // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2009. – №20. – P. 157–162. DOI: 10.1155/2009/493275.
 39. Jin L., Vyse A., Brown D.W.G. The role of RT-PCR assay of oral fluid for diagnosis and surveillance of measles, mumps and rubella // *Bull. World Health Organ.* 2002. No.80. P. 76–77.
 40. Willocks L.J., Guerediain D., Austin H.I., Morrison K.E., Cameron R.L., Templeton K.E., DE Lima V.R.F., Ewing R., Donovan W., Pollock K.G.J. An outbreak of mumps with genetic strain variation in a highly vaccinated student population in Scotland // *Epidemiol. Infect.* – 2017. – Vol. 145, №15. – P. 3219–3225. DOI: 10.1017/S0950268817002102.
 41. Tan K.E., Anderson M., Krajden M., Petric M., Mak A., Naus M. Mumps virus detection during an outbreak in a highly unvaccinated population in British Columbia // *Can. J. Public Health.* – 2011. – №102. – P. 47–50.
 42. Indenbaum V., Hübschen J.M., Stein-Zamir C., Mendelson E., Sofer D., Hindiyeh M., Anis E., Abramson N., Haas E.J., Yochi Y., Dukhan L., Singer S.R. Ongoing mumps outbreak in Israel, January to August 2017 // *Euro Surveill.* – 2017. – Vol. 22, №35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587898/> (дата обращения 01.10.2019). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.35.30605.
 43. Ноздрачева А.В., Семенов Т.А., Русакова Е.В., Гусева Е.В., Иванова М.Ю., Готвянская Т.П. Состояние популяционного иммунитета к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита у населения Москвы в 2016–2017 гг. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* – 2019. – Т. 9, №2. – С. 31–38.
 44. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика – 2011: справочник. М.: ИПК Контигент-Пресс, 2011. 196 с.
 45. Контарова Е.О., Юминова Н.В., Данилова В.В., Борисова Т.К., Никонова А.А., Контаров Н.А., Александер С.К., Погарская И.В., Ковалева Л. Г., Зверев В.В. Верификация вспышки эпидемического паротита на территории удмуртской республики в 2008 г. // *Инфекция и иммунитет.* – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 141–142.
 46. Cutts F.T., Henderson R.H., Clements C.J., Chen R.T., Patriarca P.A. Principles of measles control, *Bull WHO.* – 1991. – Vol. 69, №1. – P. 1–7.
 47. Demicheli V., Rivetti A., Debalini M. G., Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children // *Cochrane Database of Systematic Reviews: journal.* URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336803> (дата обращения 25.09.2019). DOI: 10.1002/14651858.CD004407.pub3.
 48. Dos Santos B.A., Ranieri T.S., Bercini M., Schermann M.T., Famer S., Mohrdieck R., Maraskin T., Wagner M.B. An evaluation of the adverse reaction potential of three measles-mumps-rubella combination vaccines // *Rev Panam Salud Publica.* – 2002. – Vol. 12, №4. – P. 240–246. DOI: 10.1590/s1020-49892002001000004.
 49. Шамсутдинова О.А. Живые аттенуированные вакцины для иммунопрофилактики // *Инфекция и иммунитет.* – 2017. – Т. 7, №2. – С. 107–116.
 50. Национальная иммунобиологическая компания разработала новую комбинированную вакцину «Вактривр» для профилактики кори, краснухи и паротита // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* – 2017. – Т. 16, №1. – С. 75.
 51. Cardemil C.V., Dahl R.M., James L., Wannemuehler K., Gary H.E., Shah M., Marin M., Riley J., Feikin D.R., Patel M., Quinlisk P. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – №377. – P. 947–956. DOI: 10.1056/NEJMoa1703309
 52. Marin M., Marlow M., Moore K.L., Patel M. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Third Dose of Mumps Virus-Containing Vaccine in Persons at Increased Risk for Mumps During an Outbreak // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2018. – Vol. 67, №1. – P. 33–38. DOI: 10.15585/mmwr.mm6701a7.
 53. Nelson G.E., Aguon A., Valencia E., Oliva R., Guerrero M.L., Reyes R., Lizama A., Diras D., Mathew A., Camacho E.J., Monforte M.N., Chen T.H., Mahamud A., Kutty P.K., Hickman C., Bellini W.J., Seward J.F., Gallagher K., Fiebelkorn A.P. Epidemiology of a mumps outbreak in a highly vaccinated island population and use of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine for outbreak control—Guam 2009 to 2010 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – №32. – P. 374–380. DOI: 10.1097/INF.0b013e318279f593.
 54. May A.M., Rieder C.A., Rowe R.J. Emergent lineages of mumps virus suggest the need for a polyvalent vaccine // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – № 66. – P. 1–4. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.09.024.
 55. Lewnard J.A., Grad Y.H. Vaccine waning and mumps re-emergence in the United States // *Sci. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 21, №10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899613/> (дата обращения 12.09.2019). DOI: 10.1126 / JCM.01954-17.

АВТОРЫ

Вадислав Васильевич Семериков – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и гигиены, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5346-8104. E-mail: metodkkib1@yandex.ru

Надежда Васильевна Юминова – доктор биологических наук, доцент, зав. лабораторией детских вирусных инфекций ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». ORCID ID: 0000-0002-7723-4038. E-mail: yuminova@mail.ru

Нина Олеговна Постаногова – ассистент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0559-1914. E-mail: nina40000@yandex.ru

Людмила Васильевна Софронова – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5524-8191. E-mail: pediatr-17@mail.ru

УДК: 618.3-008.6-08-039.71



КОРРЕКЦИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ СОЧЕТАННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ТРИМЕТАЗИДИНА И ОЧИЩЕННОЙ МИКРОНИЗИРОВАННОЙ ФЛАВОНОИДНОЙ ФРАКЦИЕЙ, А ТАКЖЕ ИХ КОМБИНАЦИЙ С МЕТИЛДОПОЙ

О.Е. Анциферова¹, М.П. Телещенко¹, Ю.М. Цуверкалова¹, М.В. Покровский¹,
В.В. Гуреев¹, М.А. Затолокина², А.В. Гуреева²

¹ Федеральное государственное автономное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный университет»
305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

E-mail: Gureev@bsu.edu.ru

Получено 08.10.2020

Принята к печати 30.10.2020

Цель. Провести исследование эффективности сочетанного применения триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракцией, а также их комбинаций с метилдопой в сравнении с монотерапией этими же препаратами при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих в условиях экспериментальной преэклампсии.

Комплексный подход является наиболее эффективным способом терапии преэклампсии. Поэтому актуальной задачей современной фармакологии остается исследование эффективности новых лекарственных препаратов при комбинированном использовании, в том числе, и с препаратами, входящими в стандарты лечения.

Материалы и методы. Исследование проводилось в НИИ фармакологии живых систем ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. Эксперимент проводили на 200 самках крыс линии Wistar, массой 250–300 г, у которых воспроизводили АДМА-подобную модель преэклампсии. Для оценки степени коррекции возникающих морфофункциональных нарушений использовали следующие параметры: артериальное давление, коэффициент эндотелиальной дисфункции, микроциркуляцию в плаценте, протеинурию, содержание жидкости в большом сальнике, морфометрические показатели плацентарных тканей и ростовесовых показателей плодов.

Результаты. Комбинированное применение триметазидина (Предуктал® МВ) 6 мг/кг и очищенной микронизированной флавоноидной фракции (Детралекс®) 260 мг/кг, а также их сочетанное применение с метилдопой (Допегит®) 86 мг/кг, приводит к более выраженному снижению артериального давления, по сравнению со снижением коэффициента эндотелиальной дисфункции в 2,22, 2,19 и 1,94 раза соответственно по отношению к «нелеченым» животным. Происходило повышение показателей микроциркуляции в плаценте в 2,35, 2,21 и 2,03 раза соответственно. Кроме этого, наблюдалось улучшение морфологических показателей в плаценте и плодах.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали большую эффективность комплексного применения исследуемых препаратов при экспериментальной преэклампсии по сравнению с их монотерапией. Это свидетельствует о перспективности применения триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракции в комплексной терапии преэклампсии и необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: триметазидин; очищенная микронизированная флавоноидная фракция; преэклампсия; дисфункция эндотелия; крысы

Список сокращений: L-NAME – N-нитро-L-аргинин-метилловый эфир; ФРСЭ – фактор роста сосудистого эндотелия; КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Для цитирования: О.Е. Анциферова, М.П. Телещенко, Ю.М. Цуверкалова, М.В. Покровский, В.В. Гуреев, М.А. Затолокина, А.В. Гуреева. Коррекция морфофункциональных нарушений при экспериментальной преэклампсии сочетанным применением триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракцией, а также их комбинаций с метилдопой. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):304-315. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-304-315

© О.Е. Анциферова, М.П. Телещенко, Ю.М. Цуверкалова, М.В. Покровский, В.В. Гуреев, М.А. Затолокина, А.В. Гуреева, 2020

For citation: O.E. Antsiferova, M.P. Teleshchenko, Yu.M. Tsuverkalova, M.V. Pokrovsky, V.V. Gureev, M.A. Zatolokina, A.V. Gureeva. Correction of morphofunctional disorders in experimental preeclampsy by combined use of trimetazidine and purified micronized flavonoid fraction as well as their combinations with methylampy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):304-315. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-304-315

CORRECTION OF MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS IN EXPERIMENTAL PREECLAMPSY BY COMBINED USE OF TRIMETAZIDINE AND PURIFIED MICRONIZED FLAVONOID FRACTION AS WELL AS THEIR COMBINATIONS WITH METHYLAMPSY

O.E. Antsiferova¹, M.P. Teleshchenko¹, Yu.M. Tsuverkalova¹, M.V. Pokrovsky¹,
V.V. Gureev¹, M.A. Zatolokina², A.V. Gureeva²

¹Belgorod State National Research University
85, Pobeda St., Belgorod, Russia, 308015

²Kursk State Medical University
3, Karl Marx St., Kursk, Russia, 305041

E-mail: Gureev@bsu.edu.ru

Received 08 Oct 2020

Accepted 30 Oct 2020

The aim of the experiment was to determine the effectiveness of the combined use of trimetazidine and a purified micronized flavonoid fraction, as well as their combinations with methyl dopa, in comparison with monotherapy with the same drugs in the correction of morphofunctional disorders arising in the conditions of experimental preeclampsia.

An integrated/multimethodology approach is the most effective way of treatment for preeclampsia. Therefore, an urgent task of modern pharmacology is to study the effectiveness of new drugs when used in combinations, as well as the drugs included in the standards for treatment.

Materials and methods. The study was carried out at the Research Institute of Pharmacology of Living Systems of Belgorod State National Research University. The experiment was performed on 200 female Wistar rats, weighing 250–300 g, in which an ADMA-like model of preeclampsia had been reproduced. To assess the degree of correction of emerging morphological and functional disorders, the following parameters were involved: blood pressure, a coefficient of endothelial dysfunction, microcirculation in the placenta, proteinuria, fluid contents in the greater omentum, morphometric indicators of placental tissues and fetal height and weight parameters.

Results. The combined use of trimetazidine (Preductal® MB) 6 mg/kg and a purified micronized flavonoid fraction (Detralex®) 260 mg/kg, as well as their combination with methyl dopa (Dopegit®) 86 mg/kg, leads to a more pronounced decrease in the blood pressure, compared with a decrease in the coefficient of endothelial dysfunction by 2.22, 2.19 and 1.94 times, respectively, in relation to “untreated” animals. There was an increase in microcirculation indices in the placenta by 2.35, 2.21 and 2.03 times, respectively. In addition, there was an improvement in morphological parameters in the placenta and fetuses.

Conclusion. The results of the study showed a greater effectiveness of the combined use of the studied drugs in experimental preeclampsia compared to their monotherapy. This indicates the prospects for the use of trimetazidine and purified micronized flavonoid fraction in the complex therapy for preeclampsia and the need for further research in this direction.

Keywords: trimetazidine; purified micronized flavonoid fraction; preeclampsia; endothelial dysfunction; rats

Abbreviations: L-NAME – L-Nitro-Arginine Methyl Ester; VEGF – vascular endothelial growth factor; CED – coefficient of endothelial dysfunction; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих десятилетий преэклампсия остается важной медико-социальной проблемой во всех странах мира. Она занимает ведущее место среди причин материнской заболеваемости и смертности и составляет, по данным различных авторов, от 9% до 25% [1, 2]. В России данная патология стабильно занимает 3–4 место [3]. Заболеваемость же колеблется от 2% до 10% (от всех случаев беременностей) и не имеет тенденции к снижению [1, 4, 5]. Кроме того, преэклампсия приводит к развитию патологических состояний не только у женщины, но

и у плода, способствуя инвалидизации матерей и детей [4, 6].

Проблема профилактики и лечения преэклампсии, а также оценка тяжести течения и перинатальных рисков, во многом обусловлена отсутствием единого мнения медицинского сообщества о ее этиологии и патогенезе, хотя изучению данного осложнения беременности посвящено чрезвычайное количество исследований по всему миру [7, 8]. При этом все чаще преэклампсия рассматривается с точки зрения эндотелиальной дисфункции [9–11], одним из механизмов развития которой является «оксидантный стресс» как

результат истощения антиоксидантной системы в условиях ишемии плаценты [12, 13]. Развивающаяся на этом фоне эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению микроциркуляции и гипоксии тканей и, как следствие, к развитию полиорганных поражений, составляющих клинические проявления преэклампсии [14–16]. Поэтому, поиск новых лекарственных препаратов для профилактики и терапии преэклампсии является актуальной задачей современной фармакологии.

В экспериментальных исследованиях на модели L-NAME-индуцированной преэклампсии у крыс были продемонстрированы протективные свойства резвератрола [17, 18], рекомбинантного эритропоэтина [19], тадалафила [20, 21], обладающих эндотелиопротективными свойствами. Другим перспективным направлением профилактики и коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при преэклампсии, является применение препаратов с противоишемическими и антиоксидантными свойствами. В результате ранее проведенных исследований, были выявлены выраженные протективные эффекты триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракции при коррекции морфофункциональных нарушений при экспериментальной преэклампсии, однако нужно отметить, что целевого уровня не достигалось [22–24].

Преэклампсия является мультифакторным заболеванием. Очевидно, что повышение эффективности проводимой терапии можно достичь комплексным использованием препаратов. Поэтому, актуальной задачей современной фармакологии остается не только поиск новых лекарственных средств для лечения и профилактики преэклампсии, но и исследование их эффективности при комбинированном использовании, в том числе с препаратами, входящими в стандарты лечения.

ЦЕЛЬ – провести исследование эффективности сочетанного применения триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракцией, а также их комбинаций с метилдопой в сравнении с монотерапией этими же препаратами при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих в условиях экспериментальной преэклампсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Соблюдение этических принципов

Исследование проводилось в Центре доклинических и клинических исследований ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. Эксперимент ставился в соответствии с нормативно-правовыми актами и руководствами, регламентирующими проведение экспериментальных исследований в Российской Федерации: Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и «Руководство по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств» под ред. А.Н. Миронова. Этические принципы обращения с лабораторными животными соответствовали «Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the

Council of 22 Sep 2010 on the protection of animals used for scientific purposes». Исследование одобрено на заседании Биоэтической комиссии НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ» протокол № Д2019/13. Содержание животных регламентировалось нормами Постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51 и ГОСТ 33044-2014. Животные содержались в пластиковых клетках, оборудованных стальными решетчатыми крышками, с кормовым углублением, со свободным доступом к еде и воде, на сбалансированном питании, соответствующем для данного вида животных. Температура окружающего воздуха поддерживалась на уровне 20–25°C при относительной влажности 60–65%. В качестве подстилки использовались древесные опилки, прошедшие предварительную УФ-стерилизацию.

Моделирование ADMA-подобной преэклампсии

Эксперимент выполнен на 200 белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. ADMA-подобный агент – неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводили внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут в течение семи дней (14–20-е сутки беременности) [25, 26]. Для оценки эффективности исследуемых комбинаций препаратов животные были разделены на несколько групп по 10 в каждой.

1. Интактные (Int) (животные с пероральным введением NaCl в эквивалентных дозах с 14-х по 20-е сутки беременности).

2. Моделирование ADMA-подобной преэклампсии (L-NAME) (N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир, «Sigma-Aldrich»), 25 мг/кг/сут.

3. L-NAME + метилдопа (Допегит®, ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), 86 (2×43) мг/кг/сут.

4. L-NAME + триметазидин (Предуктал MB, ЗАО «Сервье», Россия), 6 мг/кг/сут.

5. L-NAME + очищенная микронизированная флавоноидная фракция (Детралекс®, ЗАО «Сервье», Россия), 260 мг/кг/сут.

6. L-NAME + триметазидин 6 мг/кг/сут + очищенная микронизированная флавоноидная фракция 260 мг/кг/сут.

7. L-NAME + триметазидин 6 мг/кг + метилдопа 86 (2×43) мг/кг.

8. L-NAME+очищенная микронизированная флавоноидная фракция 260 мг/кг/сут + метилдопа 86 (2×43) мг/кг/сут.

Оценка степени развития эндотелиальной дисфункции при моделировании патологии

Развитие эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами и их комбинациями оценивали по расчетному КЭД [27, 28].

$$\text{КЭД} = \frac{S_{\text{НП}}}{S_{\text{АХ}}}$$

Коэффициент эндотелиальной дисфункции является отношением площади треугольника над кривой восстановления артериального давления в ответ на введение нитропруссида в дозе 30 мкг/кг ($S_{\text{НП}}$) к площади треугольника над кривой восстановления артериального давления в ответ на введение ацетилхолина в дозе 40 мкг/кг ($S_{\text{АХ}}$). Катетами в обоих треугольниках являлись показатели времени восстановления артериального давления (длительность реакции) и изменение артериального давления в ответ на внутривенное введение ацетилхолина и нитропруссида соответственно.

Оценка плацентарной микроциркуляции

Для получения данных о состоянии микроциркуляции в плаценте использовали оборудование производства компании Biopacsystems: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и инвазивным игольчатым датчиком TSD144. На 21-е сутки беременности под наркозом в 4 точках измеряли уровень микроциркуляции в проекции плацентарного диска на расстоянии 1 мм. Регистрация и обработка результатов ЛДФ производилась с помощью программы AcqKnowledge версии 3.8.1. Значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕд) [29].

Исследование протеинурии

Сбор мочи проводился в течение 12 часов с использованием специальных метаболических клеток. Определение количества белка в суточной моче проводилось пирогалловым методом. Он основан на определении оптической плотности раствора окрашенного комплекса, образующегося при взаимодействии молекул белка с молекулами комплекса красителя пирогаллоловый красный и молибдата натрия. Интенсивность окраски раствора пропорциональна содержанию белка. Измерение производили с помощью спектрофотометра ПЭ-5400 В при длине волны 600 нм [30].

Исследование отечности большого сальника

На 21-е сутки беременности под наркозом большой сальник извлекали и взвешивали. В течении 24 часов высушивали при 37°C, затем еще раз взвешивали. По разнице масс сальника до и после высушивания получали количество испарившейся воды в каждом конкретном кусочке. Содержание воды выражали в % по отношению к общей массе сальника при первом взвешивании [31].

Морфологические методы оценки изменений в плаценте при моделировании экспериментального гестоза

Для морфологического подтверждения развития моделируемых патологических процессов и в ком-

плексной оценке эффективности препаратов проведено гистологическое исследование (во всех сериях эксперимента) плаценты. Материал фиксирован в 10% формалине с последующей заливкой в парафин. Гистологические срезы плаценты производили в строго вертикальном направлении через середину плацентарного диска с захватом всех слоев плаценты и стенки рога матки. Изучение микропрепаратов, фотопротоколирование и морфометрию проводили на микроскопе Leica DM4000B с системой видеорегистрации и обработки изображений. При всех морфологических исследованиях использовали окраску гематоксилином и эозином [25].

Исследование плодов

Плоды извлекали из полости матки, взвешивали, измеряли рост (краниокаудальный размер) с последующим расчетом росто-весового коэффициента [32].

Статистическая обработка результатов исследования

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t -критерий Стьюдента) или непараметрическими (U -критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Расчеты выполнены с помощью статистических программ Microsoft Excel 7.0. Сравнение групп производили попарно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние сочетанного использования триметазидина и детралекса, а также их комбинированного использования с метилдопой для коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии

Сочетанное использование предуктала и детралекса, а также их комбинированного использования с допегитом для коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии привело к более выраженному снижению артериального давления. Так, при совместном введении предуктала и детралекса систолическое и диастолическое артериальное давление снижалось до $145,7 \pm 3,93$ мм рт.ст. и $100,1 \pm 3,59$ мм рт.ст. соответственно, чем при применении индивидуально детралекса – $169,3 \pm 5,40$ мм рт.ст. и $125,7 \pm 4,91$ мм рт.ст.; предуктала $152,5 \pm 1,99$ мм рт.ст. и $112,3 \pm 3,90$ мм рт.ст. При этом снижение диастолического давления носило статистически достоверный характер по сравнению с группами сравнения (табл. 1).

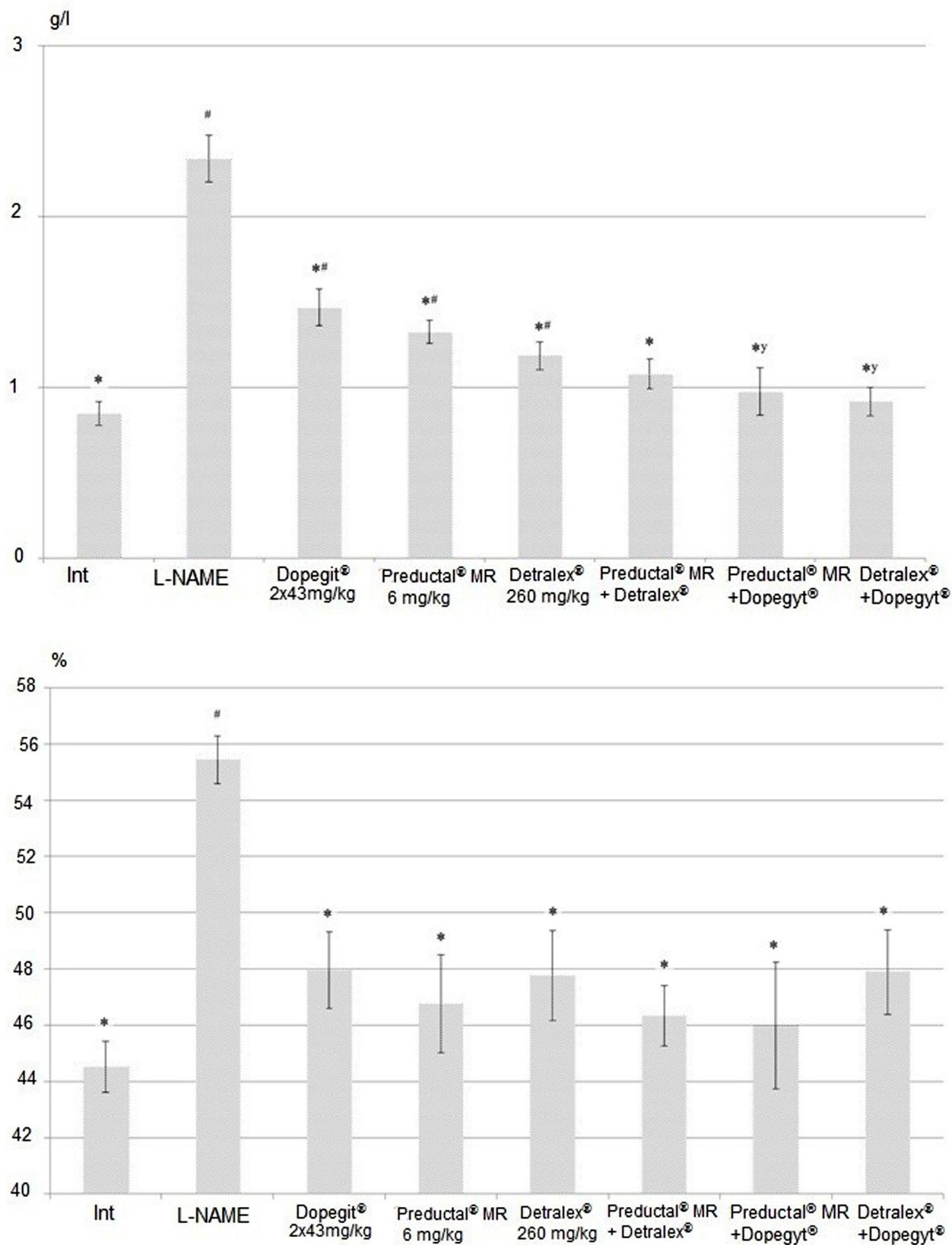


Рисунок 1 – Влияние комбинации Предуктала® МВ с Детралексом®, а также их сочетания с Допегитом® на протеинурию и содержание жидкости в ткани большого сальника при АДМА-подобной преэклампсии

Примечание: # – при $p < 0,05$ по сравнению с интактными беременными крысами; * – при $p < 0,05$ по сравнению с группой беременных животных, получавших L-NAME; y – при $p < 0,05$ по сравнению с обоими вариантами монотерапии

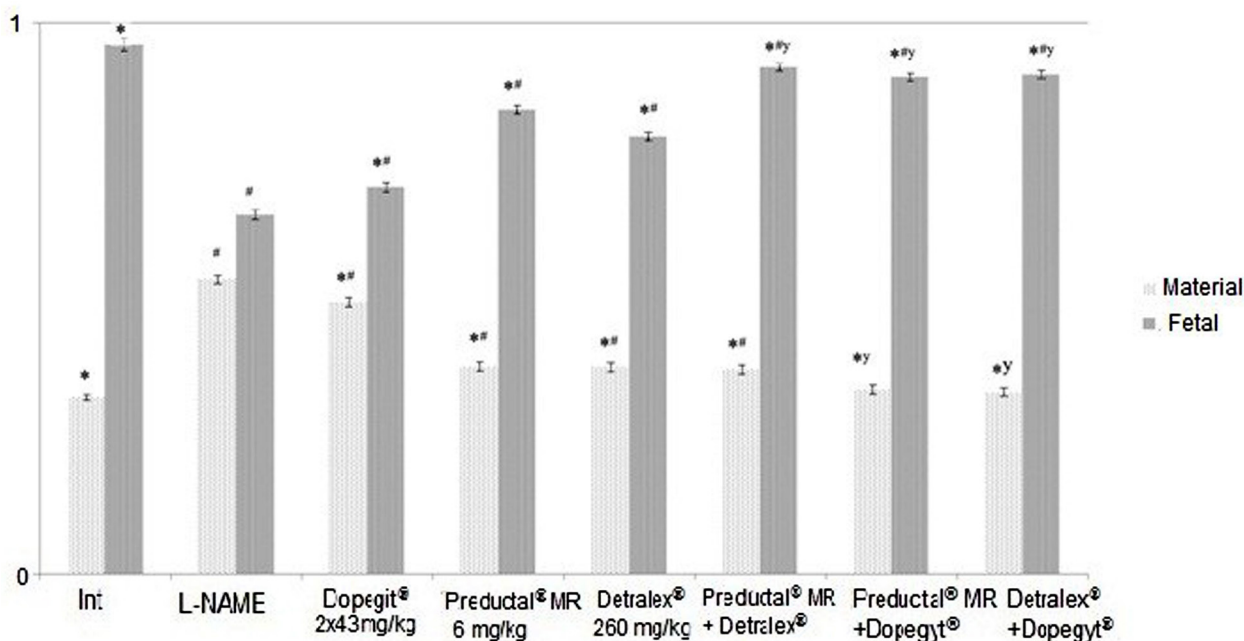


Рисунок 2 – Влияние комбинации Предуктала® МВ с Детралексом®, а также их сочетания с Допегитом® на размеры плодной и материнской частей плаценты при АДМА-подобной преэклампсии

Примечание: # – при p<0,05 по сравнению с интактными беременными крысами; * – при p<0,05 по сравнению с группой беременных животных, получавших L-NAME; y – при p<0,05 по сравнению с обоими вариантами монотерапии

Таблица 1 – Влияние комбинации Предуктала® МВ с Детралексом®, а также их сочетания с Допегитом® на функциональные показатели сердечно-сосудистой системы при АДМА-подобной преэклампсии

Группа	Показатель	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	КЭД, усл. ед.	Микроциркуляция в плаценте, ПЕД
Интактные		123,4±3,54*	83,8±5,47*	1,21±0,13*	472,6±22,44*
L-NAME		193,6±6,28#	150,8±4,80#	2,89±0,25#	215,6±9,29#
L-NAME+Допегит® 86 мг/кг		155,5 ± 3,14*#	114,4 ± 7,13*#	2,49 ± 0,28#	297,8±13,41*#
L-NAME+Предуктал® МВ 6 мг/кг		152,5±1,99*#	112,30±3,90*#	1,57±0,15*	402,3±15,81*#
L-NAME+Детралекс® 260мг/кг		169,3 ± 5,4*#	125,7 ± 4,91*#	1,79 ± 0,11*#	394,0 ± 9,87*#
L-NAME+Предуктал® МВ+Детралекс®		145,7±3,93*#	100,1±3,6*#y	1,30±0,05*	505,9±17,83*y
L-NAME+ Предуктал® МВ + Допегит®		138,6±3,16*#y	97,60±5,84*	1,32±0,08*	477,4±27,61*y
L-NAME+ Детралекс®+ Допегит®		145,5±2,75*#y	97,8±2,2*#y	1,49±0,05*y	437,0±19,87*

Примечание: # – при p<0,05 по сравнению с интактными беременными крысами; * – при p<0,05 по сравнению с группой беременных животных, получавших L-NAME; y – при p<0,05 по сравнению с обоими вариантами монотерапии

Таблица 2 – Влияние комбинированного применения Предуктала® МВ и Детралекса®, а также их сочетанного применения с Допегитом® на плотность клеточного пула в плодовой и материнской частях плаценты, диаметр ворсин хориона и росто-весовой показатель плодов при коррекции АДМА-подобной преэклампсии (M±m)

Группа	Показатель	Плотность децидуальных клеток, 0,008 мм²	Плотность клеток в плодной части плаценты, 0,008 мм²	Ширина ворсинок, x10 ⁻³ мкм	Рост/вес, мм/г
Интактные		118,3±2,14*	235,8±2,75*	32,40±0,41*	14,78±0,22*
L-NAME		23,1±0,33#	80,7±2,57#	17,19±0,26#	15,79±0,23#
L-NAME+Допегит® 86 мг/кг		55,6±0,45*#	98,9±1,73*#	18,78±0,17*#	15,62±0,15*#
L-NAME+Предуктал® МВ 6 мг/кг		102,7±0,77*#	150,5±1,71*#	29,93±0,17*#	15,36±0,22*#
L-NAME+Детралекс® 260мг/кг		104,8±0,87*#	151,3±1,69*#	29,90±0,16*#	15,31±0,58
L-NAME+Предуктал® МВ+ Детралекс®		132,7±1,92*#y	179,3±1,60*#y	34,89±0,16*#y	14,42±0,63*
L-NAME+Предуктал® МВ+Допегит®		141,3±2,21*#y	177,6±1,59*#y	31,79±0,14*#y	14,86±0,30*
L-NAME+ Детралекс®+ Допегит®		138,8±2,29*#y	181,0±1,69*#y	26,85±0,15*#y	14,53±0,69*

Примечание: # – p<0,05 в сравнении с группой интактных животных; * – p<0,05 в сравнении с группой L-NAME; y – p<0,05 в сравнении с группами в монотерапии

Сочетанное использование предуктала и допегита привело к статистически значимому снижению систолического артериального давления по сравнению с монотерапией, а при сочетании детралекса и допегита статистически достоверно ($p < 0,05$) снижалось и систолическое и диастолическое артериальное давление по сравнению с монотерапией (табл. 1).

При использовании комбинаций предуктал + детралекс, предуктал + допегит и детралекс + допегит происходило снижение КЭД до $1,30 \pm 0,05$, $1,32 \pm 0,08$ и $1,49 \pm 0,05$, соответственно, а улучшение микроциркуляции наблюдалось до $505,9 \pm 17,83$ ПЕд, $477,4 \pm 27,61$ ПЕд и $437,0 \pm 19,87$ ПЕд соответственно. Нужно отметить, что статистически не отличимого значения от группы интактных животных КЭД достигал при сочетании предуктал + детралекс и предуктал + допегит, а микроциркуляция улучшалась до уровня интактных животных при использовании детралекс + допегит.

Снижение протеинурии в описанных группах происходило до $1,08 \pm 0,09$ г/л, $0,92 \pm 0,09$ г/л и $0,92 \pm 0,09$ г/л соответственно (рис. 1А), а содержание жидкости в большом сальнике снижалось $46,33 \pm 1,08\%$, $45,98 \pm 2,26\%$ и $47,89 \pm 1,50\%$ соответственно (рис. 1В). Нужно отметить, что статистически значимое ($p < 0,05$) снижение протеинурии в сравнении с группами с монотерапией наблюдалось при использовании предуктал + допегит. Содержание жидкости в большом сальнике во всех группах с комбинированным применением препаратов находилось на уровне интактных животных.

При гистологическом исследовании плаценты было выявлено, что комбинированное введение исследуемых лекарственных препаратов животным с экспериментальной преэклампсией приводило к резко выраженной положительной динамике морфологической картины, которая приближалась к группе интактных животных. Происходило статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение плотности клеточной составляющей плацентарных тканей материнской и плодовой частей плаценты и диаметра ворсин хориона по сравнению с группами животных, у которых исследуемые препараты использовались в режиме монотерапии (табл. 2). Уровня интактных животных достигал только диаметр ворсин при применении Предуктал МВ+Допегит. Кроме этого, наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение плодовой части плаценты и уменьшение материнской части плаценты (рис. 2). Исключение составила группа с использованием Предуктал МВ + Детралекс, в которой статистически значимого изменения материнской части плаценты по сравнению с группами с монотерапией этими же препаратами не происходило. При этом нужно отметить, что уровня интактных животных не достигалось.

Исследование роста-весового соотношения у плодов в группах при комбинированном введении

исследуемых препаратов показало улучшение данного показателя до уровня интактных животных (табл. 2).

Таким образом, комбинированное применение Предуктала МВ и Детралекса, так же их сочетанное использование с Допегитом приводило к значимо положительному эффекту при коррекции АДМА-подобной преэклампсии по сравнению с применением этих же препаратов в режиме монотерапии. Это отразилось в более выраженном снижении артериального давления. Уровень микроциркуляции достигал целевых значений. Наблюдался выраженный положительный эффект на размеры плодовой и материнской частей плаценты, повышалась концентрация клеточного пула в материнской и плодовой частях плаценты, восстанавливался диаметр ворсин хориона. Происходило значительное улучшение морфометрических показателей плодов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее выраженные положительные эффекты при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих в условии экспериментальной преэклампсии при использовании комбинаций исследуемых препаратов в сравнении с использованием тех же препаратов в режиме монотерапии, можно объяснить возможностью воздействия на различные точки патогенеза. Это обеспечивается тем, что каждый препарат обладает собственным, отличающимся от других, механизмом реализации эффектов.

Положительные эффекты триметазидина объясняются способностью улучшать энергетический обмен тканей в условии ишемии. При кислородном голодания клетки под действием триметазидина активизируют окисление пирувата для синтеза АТФ. Это приводит к уменьшению дефицита кислорода на 10–12% по сравнению с окислением жирных кислот, что позволяет клеткам более эффективно использовать кислород в условиях его недостатка [33, 34]. Помимо этого, триметазидин препятствует накоплению в митохондриях клеток недоокисленных продуктов жирных кислот и повышает стабильность клеточных мембран за счет включения жирных кислот в состав фосфолипидов [35, 36]. Это приводит к уменьшению выраженности оксидантного стресса и его негативного влияния в результате снижения синтеза митохондриями активных форм кислорода [37, 38].

Кроме этого, эндотелиопротективные свойства триметазидина за счет увеличения количества eNOS и синтеза оксида азота, как одного из важнейших факторов вазорелаксации, объясняют эффективность его применения [39, 40]. Способность триметазидина снижать образование провоспалительных цитокинов [41, 42] может способствовать как снижению системного содержания маркеров оксидативного стресса, так и снижению активности eNOS. Кроме этого, эндотелиопротективные свойства триметазидина могут

заклучаться и в его способности защищать эндотелий от прямого повреждающего действия свободных радикалов [43] и уменьшать инактивацию оксида азота путем инактивации процессов перекисного окисления липидов [44, 45]. Результатом реализации прямых и опосредованных эффектов триметазидина на эндотелий является улучшение эндотелий-зависимой релаксации сосудов не только в нашем эксперименте, но и у больных с ХСН [46, 47].

Эффективное использование детралекса объясняется наличием у него нескольких протективных свойств. Одним из них является выраженное противовоспалительное и антиоксидантное действие [48–51]. Противовоспалительный эффект связывают со способностью диосмина снижать выработку провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-1 β , TNF- α и др. [52–54]. Кроме этого, диосмин способен снижать индуцированную выработку NO путем ингибирования eNOS [48, 53]. К антиоксидантной активности можно отнести способность исследуемого препарата повышать активность глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы [53, 55, 56] и предотвращать перекисное окисление липидов с повышением активности антиоксидантной системы [56, 57]. Снижение образования провоспалительных цитокинов и маркеров оксидативного стресса приводит не только к уменьшению повреждения непосредственно тканей плаценты, но и улучшению функции эндотелия.

В подтверждение сказанного можно привести результаты исследований других авторов. Эндотелиопротективные эффекты проявляются как при лечении варикозной болезни [58, 59], так и при коррекции артериальной патологии [60–62]. Особое внимание заслуживают данные о протективных эффектах диосмина при ишемически-реперфузионных повреждениях, поскольку это сопоставимо с патогенетическими особенностями преэклампсии [63, 64], особенно на уровне капилляров [65]. К молекулярным механизмам, посредством которых реализуются эндотелиопротективные эффекты, можно отнести: подавление синтеза провоспалительных гуморальных факторов, снижение выработки моле-

кул клеточной адгезии, модулирующее действие на проницаемость сосудистой стенки, благоприятное воздействие на соотношение прооксидантных и антиоксидантных факторов [66].

Немаловажное значение в протективных эффектах флавоноидов играет их способность улучшать дренажную функцию тканей [60, 67–69]. При ишемии или воспалительных явлениях отечность усиливается, что приводит к нарушению трофики тканей, а улучшение дренажной функции вызывает обратный эффект.

Метилдопа относится к группе антигипертензивных препаратов центрального действия и по своей природе является пролекарством. Проходя через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), метилдопа превращается в альфа-метилнорадреналин, который истощает ресурсы норадреналина, вытесняя его из гранул (что сближает этот препарат с симпатолитиками), возбуждает центральные α_2 -адренорецепторы сосудодвигательного центра, вызывает снижение его тонуса, угнетает образование ренина и ангиотензина [70]. Снижение тонуса периферических сосудов является важным дополнением к механизмам действия исследуемых препаратов. Кроме этого, имеются данные об эндотелиопротективных свойствах этого препарата. В исследовании *in vitro* было установлено, что инкубация культуры эндотелиальных клеток с препаратом метилдопой способствовала нивелированию ингибирующего эффекта TNF- α на эндотелиальную NO-синтазу, а также приводила к повышению содержания фактора роста сосудов VEGF [71], но при этом в отсутствие TNF- α никаких эффектов на экспрессию eNOS данный препарат не оказывал [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированное применение препаратов в терапии многих заболеваний является наиболее актуальным направлением. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о перспективности применения триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракции в комплексной терапии преэклампсии и необходимости продолжения исследований в этом направлении.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

- О.Е. Анциферова – введение препаратов животным, моделирование ADMA-подобной преэклампсии, проведение функциональных проб и других исследований;
- М.П. Телешенко – введение препаратов животным, моделирование ADMA-подобной преэклампсии, проведение функциональных проб и других исследований;
- Ю.М. Цуверкалова – введение препаратов животным, моделирование ADMA-подобной преэклампсии, проведение функциональных проб и других исследований;

М.В. Покровский – идея, планирование исследования, консультация по вопросам проведения отдельных этапов экспериментальных работ;

В.В. Гуреев – написание статьи, разработка дизайна исследования;

М.А. Затолокина – пробоподготовка образцов для гистологического исследования, морфологическое описание срезов плаценты;

А.В. Гуреева – написание статьи, пробоподготовка образцов для гистологического исследования, формализация списка литературы, работа с графическим материалом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Hutcheon J.A., Lisonkova S., Joseph K.S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25. – No.4. – P. 391–403. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006.
- Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J., Gülmezoglu A.M., Temmerman M., Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // *Lancet Glob Health.* 2014. – Vol. 2. – No.6. – P. 323–33. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
- Клинические рекомендации (протокол лечения). Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия // Москва, 2016. – 72 с.
- Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from pre-eclampsia/eclampsia // *Semin Perinatol.* – 2012. – Vol. 36. – No.1. – P. 56–9. DOI: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
- Stegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – No.9741. – P. 631–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
- Young B., Hacker M.R., Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia // *Hypertens Pregnancy.* – 2012. – Vol.31. – No.1. – P. 50–8. DOI: 10.3109/10641955.2010.544955.
- Медведь В.И., Дуда Е.М. Преэклампсия в клинике экстрагенитальной патологии // *Почки.* – 2013. – № 3 (5). – С. 36–38.
- Brewster J.A., Orsi N.M., Gopichandran N., Ekbote U.V., Cadogan E., Walker J.J. Host inflammatory response profiling in preeclampsia using an in vitro whole blood stimulation model // *Hypertens Pregnancy.* – 2008. – Vol. 27. – No.1. – P. 1–16. DOI: 10.1080/10641950701826067.
- Ray A., Ray S. Epidural therapy for the treatment of severe pre-eclampsia in non labouring women // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 11. – No.11. – P. CD009540. DOI: 10.1002/14651858.CD009540.pub2.
- Babic I., Ferraro Z.M., Garbedian K., Oulette A., Ball C.G., Moretti F., Gruslin A. Intraplental villous artery resistance indices and identification of placenta-mediated diseases // *J Perinatol.* – 2015. – Vol. 35. – No.10. – P. 793–8. DOI: 10.1038/jp.2015.85.
- Vayssière C., Sentilhes L., Ego A., Bernard C., Cambourieu D., Flamant C., Gascoin G., Gaudineau A., Grangé G., Houfflin-Debarge V., Langer B., Malan V., Marcorelles P., Nizard J., Perrotin F., Salomon L., Senat M.V., Serry A., Tessier V., Truffert P., Tsatsaris V., Arnaud C., Carbonne B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2015. – Vol. 193. – P. 10–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021.
- Ховхаева П.А., Тютюнник Н.В., Красный А.М., Сергунина О.А., Тимофеева Л.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Оксидантный стресс и экспрессия генов ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии // *Фарматека.* – 2016. – Т. 316. – № 3 – С. 74–76.
- Красный А.М., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Волгина Н.Е., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Беднягин Л.А. Оксидательный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности // *Акушерство и гинекология.* – 2016. – № 5. – С. 90–95.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – № 2. – С. 35–40.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Оценка эффективности терапии преэклампсии в зависимости от тяжести гестационной дисфункции эндотелия // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2013. – Т. 13. № 3. – С. 4–8.
- Shamshirsaz A.A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation // *J Pregnancy.* – 2012. – Vol. 2012. – No.374047. DOI: 10.1155/2012/374047.
- Zou Y., Zuo Q., Huang S., Yu X., Jiang Z., Zou S., Fan M., Sun L. Resveratrol inhibits trophoblast apoptosis through oxidative stress in preeclampsia-model rats // *Molecules.* – 2014. – Vol. 19. – No.12. – P. 20570–9. DOI: 10.3390/molecules191220570.
- Stupakova E.G., Lazareva G.A., Gureev V.V. Correction of morphofunctional disturbances arising when modelling Preeclampsia with resveratrol and nicorandil // *Research Results in Pharmacology.* – 2018. – Vol. 4. – No.1. – P. 59–71. DOI:10.3897/rpharmacology.4.25528
- Гуреев В.В., Алехин С.А., Должииков А.А., Мостовой А.С. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье.* – 2012. – № 1. – С. 14–19.
- Yoshikawa K., Umekawa T., Maki S., Kubo M., Nii M., Tanaka K., Tanaka H., Osato K., Kamimoto Y., Kondo E., Ikemura K., Okuda M., Katayama K., Miyoshi T., Hosoda H., Ma N., Yoshida T., Ikeda T. Tadalafil Improves L-NG-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction-Like Symptoms in Pregnant Mice // *Am J Hypertens.* – 2017. – Vol. 31. – No.1. – P. 89–96. DOI: 10.1093/ajh/hpx130.
- Покровский М.В., Гуреев В.В., Должииков А.А., Полянская О.С., Мостовой А.С., Алехин С.А. Коррекция экспериментального гестоза тадалафиллом // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* – 2012. – Т. 18. № 10–2 (129). – С. 146–151.
- Анциферова О.Е., Юракова А.В., Локтева Т.И., Северинова О.В., Гуреев В.В. Комплексная оценка коррекции триметазидином морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2019. – Т. 18. – №1. – С. 103–108.

23. Анциферова О.Е., Гуреев В.В., Гуреева А.В., Авдеева Е.В., Михайлова Ю.А., Кузьмин Д.Б. Комплексная оценка коррекции очищенной микронизированной флавоноидной фракцией нарушений при АДМА-подобной преэклампсии в эксперименте // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т. 6. – №1. – С. 78–93. DOI:10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-7
24. Antsiferova O.E., Yurakova A.V., Lukyanova Y.S., Gureev V.V., Korokin M.V., Gureeva A.V., Pokrovskaya T.G., Gudyrev O.S. Correction of asymmetric dimethylarginine-like pre-eclampsia in rats by micronized purified flavonoids fraction // *Drug Invention Today*. – 2019. – Vol. 12. – No.11. – P. 2709–12.
25. Stupakova E.G., Lazareva G.A., Gureev V.V., Dolzhikova I.N., Zhilinkova L.A., Gureeva A.V. L-NAME-induced Preeclampsia: correction of functional disorders of the hemostasis system with Resveratrol and Nicorandil // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 5. – No.2. – P. 1–12. DOI:10.3897/rpharmacology.5.35316
26. Korokin M., Gureev V., Gudyrev O., Golubev I., Korokina L., Peresyphkina A., Pokrovskaya T., Lazareva G., Soldatov V., Zatulokina M., Pobeda A., Avdeeva E., Beskhmel'nitsyna E., Denisuk T., Avdeeva N., Bushueva O., Pokrovskii M. Erythropoietin Mimetic Peptide (pHBSP) Corrects Endothelial Dysfunction in a Rat Model of Preeclampsia // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21. – No.18. – P. E6759. DOI: 10.3390/ijms21186759.
27. Gureev V.V., Pokrovskii M.V., Korokin M.V., Gudyrev O.S., Philippova O.V., Dolzhikova A.A., Lazareva G.A. Correction of ADMA-induced preeclampsia with use of tetrahydrobiopterin and selective inhibitor of arginase II ZB49-0010 // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2015. – Vol. 6. – No.5. – P. 1538–1541.
28. Korokin M., Pokrovskiy M., Gudyrev O., Korokina L., Pokrovskaya T., Lazarev A., Philippenko N., Gureev V. Pharmacological correction of endothelial dysfunction in rats using e-NOS cofactors // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2015. – Vol. 6. – P. 1548–1552.
29. Lokteva T.I., Rozhkov S., Gureev V.V., Gureeva A.V., Zatulokina M.A., Avdeeva E.V., Zhilinkova L.A., Prohoda E.E., Yarceva E.O. Correction of morphofunctional disorders of the cardiovascular system with asialized erythropoietin and arginase II selective inhibitors KUD 974 and KUD 259 in experimental preeclampsia // *Research Results in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 6. – No.1. – P. 29–40. DOI: 10.3897/rpharmacology.6.50851
30. Yalamati P., Bhongir A.V., Karra M., Beedu S.R. Comparative Analysis of Urinary Total Proteins by Bicinchoninic Acid and Pyrogallol Red Molybdate Methods // *J Clin Diagn Res*. – 2015. – Vol. 9. – No.8. – P. BC01–4. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13543.6313.
31. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И. Влияние производных ГАМК на антитромботическую функцию эндотелия и состояние микроциркуляции у животных с экспериментальным гестозом // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11. № 2(42). – С. 61–65.
32. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств [Текст] / М-во здравоохранения и соц. развития, Науч. центр экспертизы средств мед. применения; под ред. А.Н. Миронова [и др.]. – Москва: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.
33. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The anti-angiogenic drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // *Circ Res*. – 2000. – Vol. 86. – No.5. – P. 580–8. DOI: 10.1161/01.res.86.5.580. PMID: 10720420.
34. Dalal J.J., Mishra S. Modulation of myocardial energetics: An important category of agents in the multimodal treatment of coronary artery disease and heart failure // *Indian Heart J*. – 2017. – Vol. 69. – No.3. – P. 393–401. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.04.001.
35. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol. 28. – No.9. – P. 1102–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm071.
36. Wei J., Xu H., Shi L., Tong J., Zhang J. Trimetazidine protects cardiomyocytes against hypoxia-induced injury through ameliorates calcium homeostasis // *Chem Biol Interact*. – 2015. – Vol. 236. – P. 47–56. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.04.022.
37. Steggall A., Mordi I.R., Lang C.C. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Heart Failure // *Diseases*. – 2017. – Vol. 5. – No.2. – P. 14. DOI: 10.3390/diseases5020014.
38. Shi W., Shangguan W., Zhang Y., Li C., Li G. Effects of trimetazidine on mitochondrial respiratory function, biosynthesis, and fission/fusion in rats with acute myocardial ischemia // *Anatol J Cardiol*. – 2017. – Vol. 18. – No.3. – P.175–181. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7771.
39. Mahfoudh-Boussaid A., Hadj Ayed Tka K., Zaouali M.A., Roselló-Catafau J., Ben Abdennebi H. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion // *Ren Fail*. – 2014. – Vol. 36. – No.9. – P. 1436–42. DOI: 10.3109/0886022X.2014.949765.
40. Wu Q., Qi B., Liu Y., Cheng B., Liu L., Li Y., Wang Q. Mechanisms underlying protective effects of trimetazidine on endothelial progenitor cells biological functions against H2O2-induced injury: involvement of antioxidation and Akt/eNOS signaling pathways // *Eur J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 707. – No.1–3. – P. 87–94. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.03.027.
41. Danikiewicz A., Szkodziński J., Hudzik B., Korzonek-Szlacheta I., Gąsior M., Zubelewicz-Szkodzińska B. Effects of trimetazidine on interleukin-2 and interleukin-8 concentrations in patients with coronary artery disease // *Can J Physiol Pharmacol*. – 2017. – Vol. 95. – No.6. – P. 759–762. DOI: 10.1139/cjpp-2016-0424.
42. Szkodziński J., Danikiewicz A., Hudzik B., Szewczyk M., Gąsior M., Zubelewicz-Szkodzińska B. Effect of trimetazidine on serum interleukin-6 and C-reactive protein concentrations in patients with stable coronary artery disease // *J Biol Regul Homeost Agents*. – 2015. – Vol. 29. – No.1. – P. 63–72.
43. Yoon J.W., Cho B.J., Park H.S., Kang S.M., Choi S.H., Jang H.C., Shin H., Lee M.J., Kim Y.B., Park K.S., Lim S. Differential effects of trimetazidine on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 167. – No.1. – P. 126–33. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.12.061.
44. Zhang L., Ding W.Y., Wang Z.H., Tang M.X., Wang F., Li Y., Zhong M., Zhang Y., Zhang W. Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats

- by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy // *J Transl Med.* – 2016. – Vol. 14. – No.1. – P. 309. DOI: 10.1186/s12967-016-0849-1.
45. Стаценко М.Е., Фабрицкая С.В., Рындина Ю.А. Влияние терапии триметазидином на состояние магистральных сосудов и микроциркуляцию у больных ХСН и СД 2-го типа // *Медицинский совет.* – 2018. – №5. – С. 65–69.
 46. Milinković I., Rosano G., Lopatin Y., Seferović P.M. The Role of Ivabradine and Trimetazidine in the New ESC HF Guidelines // *Card Fail Rev.* – 2016. – Vol. 2. – No.2. – P. 123–129. DOI: 10.15420/cfr.2016:13:1.
 47. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Мазуров А.Л. Миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ – препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца // *Медицинский совет.* – 2017. – №7. – С. 75–83.
 48. Patel K., Gadewar M., Tahilyani V., Patel D.K. A review on pharmacological and analytical aspects of diosmetin: a concise report // *Chin J Integr Med.* – 2013. – Vol. 19. – No.10. – P. 792–800. DOI: 10.1007/s11655-013-1595-3.
 49. Wei D., Ci X., Chu X., Wei M., Hua S., Deng X. Hesperidin suppresses ovalbumin-induced airway inflammation in a mouse allergic asthma model // *Inflammation.* – 2012. – Vol. 35. – No.1. – P. 114–21. DOI: 10.1007/s10753-011-9295-7.
 50. Maneesai P., Bunbupha S., Potue P., Berkban T., Kukongviriyapan U., Kukongviriyapan V., Prachaney P., Pakdeechote P. Hesperidin Prevents Nitric Oxide Deficiency-Induced Cardiovascular Remodeling in Rats via Suppressing TGF- β 1 and MMPs Protein Expression // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – No.10. – P. 1549. DOI: 10.3390/nu10101549.
 51. Shaban N.Z., Ahmed Zahran A.M., El-Rashidy F.H., Abdo Kodous A.S. Protective role of hesperidin against γ -radiation-induced oxidative stress and apoptosis in rat testis // *J Biol Res (Thessalon).* – 2017. – Vol. 24. – P. 5. DOI: 10.1186/s40709-017-0059-x.
 52. Ali T.M., Abo-Salem O.M., El Esawy B.H., El Askary A. The Potential Protective Effects of Diosmin on Streptozotocin-Induced Diabetic Cardiomyopathy in Rats // *Am J Med Sci.* – 2020. – Vol. 359. – No.1. – P. 32–41. DOI: 10.1016/j.amjms.2019.10.005.
 53. Yarmolinsky L., Budovsky A., Yarmolinsky L., Khalfin B., Glukhman V., Ben-Shabat S. Effect of Bioactive Phytochemicals from *Phlomis viscosa* Poiret on Wound Healing // *Plants (Basel).* – 2019. – Vol. 8. – No.12. – P. 609. DOI: 10.3390/plants8120609.
 54. Lin J.T., Chang Y.Y., Chen Y.C., Shen B.Y., Yang D.J. Molecular mechanisms of the effects of the ethanolic extract of *Muntingia calabura* Linn. fruit on lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory mediators in macrophages // *Food Funct.* – 2017. – Vol. 8. – No.3. – P. 1245–1253. DOI: 10.1039/c6fo01735e.
 55. Ağır M.S., Eraslan G. The effect of diosmin against liver damage caused by cadmium in rats // *J Food Biochem.* – 2019. – Vol. 43. – No.9. – P. e12966. DOI: 10.1111/jfbc.12966.
 56. Elhelaly A.E., Albasher G., Alfarraj S., Almeer R., Bahbah E.I., Fouda M.M.A., Bungău S.G., Aleya L., Abdel-Daim M.M. Protective effects of hesperidin and diosmin against acrylamide-induced liver, kidney, and brain oxidative damage in rats // *Environ Sci Pollut Res Int.* – 2019. – Vol. 26. – No.34. – P. 35151–35162. DOI: 10.1007/s11356-019-06660-3.
 57. Berkov M. Diosmin suppresses the proinflammatory mediators in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages via NF- κ B and MAPKs signal pathways // *Gen Physiol Biophys.* – 2019. – Vol. 38. – No.4. – P. 315–324. DOI: 10.4149/gpb_2019010.
 58. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Kamaev A.A., Zvyagina V.I., Krylov A.A. Éndoteliotropnye éffekty venotoniziruiushchikh preparatov pri lechenii bol'nykh s varikoznoí bolezn'iu [Endotheliotropic effects of venotonic drugs in treatment of patients with varicose veins]. *Angiol Sosud Khir.* – 2018. – Vol. 24. – No.4. – P. 72–74. Russian.
 59. Gurfinkel' I.I., Sasonko M.L., Talov N.A. Korrektsiia parametrov mikrotsirkulatsii krovi i funktsii éndoteliia pri khronicheskoi venoznoi nedostatochnosti nizhnikh konechnostei [Correction of blood microcirculation parameters and endothelial function in chronic venous insufficiency of lower limbs] // *Angiol Sosud Khir.* – 2017. – Vol. 23. – No.2. – P. 89–95. Russian.
 60. Zudin A.M., Gritsenko A.G., Hadzhishvili I.T. Vozdeistvie diosmina i hesperidina na kapillarnyi krovotok verkhnikh konechnostei u patsientov s vtorignym sindromom Rejno [The effects of diosmin and hesperidin on capillary blood flow of upper limbs in patients with secondary Raynaud's syndrome] // *Khirurgiia (Mosk).* – 2017. – Vol. 5. – P. 60–66. DOI: 10.17116/hirurgia2017560-66. Russian.
 61. Paredes M.D., Romecín P., Atucha N.M., O'Valle F., Castillo J., Ortiz M.C., García-Estañ J. Moderate Effect of Flavonoids on Vascular and Renal Function in Spontaneously Hypertensive Rats // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – No.8. – P. 1107. DOI: 10.3390/nu10081107.
 62. Paredes M.D., Romecín P., Atucha N.M., O'Valle F., Castillo J., Ortiz M.C., García-Estañ J. Beneficial Effects of Different Flavonoids on Vascular and Renal Function in L-NAME Hypertensive Rats // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – No.4. – P. 484. DOI: 10.3390/nu10040484.
 63. Liu X., Zhang X., Zhang J., Kang N., Zhang N., Wang H., Xue J., Yu J., Yang Y., Cui H., Cui L., Wang L., Wang X. Diosmin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through activating JAK2/STAT3 signal pathway in mice // *Neuroscience.* – 2014. – Vol. 268. – P. 318–27. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.03.032.
 64. Kilicoglu S.S., Tanrikulu Y., Kismet K., Devrim E., Erel S., Tanrikulu C.S., Aydogan A., Tasova V., Sabuncuoglu M.Z., Kilicoglu B. The effect of diosmin on pancreatic injury induced by hepatic ischemia reperfusion in rats // *Bratisl Lek Listy.* – 2013. – Vol. 114. – No.3. – P. 119–24. DOI: 10.4149/bl_2013_026.
 65. Mastantuono T., Battiloro L., Sabatino L., Chiurazzi M., Di Maro M., Muscariello E., Colantuoni A., Lapi D. Effects of Citrus Flavonoids Against Microvascular Damage Induced by Hypoperfusion and Reperfusion in Rat Pial Circulation // *Microcirculation.* – 2015. – Vol. 22. – No.5. – P. 378–90. DOI: 10.1111/micc.12207.
 66. Mansilha A., Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venotonic Drug Therapy // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19. – No.6. – P. 1669. DOI: 10.3390/ijms19061669.
 67. Cacchio A., Di Carlo G., Vincenza C., De Blasis E. Effectiveness and safety of a mixture of diosmin, coumarin and arbutin (Linfadren®) in addition to conventional treatment in the management of patients with post-trauma/surgery persistent hand edema: a randomized controlled trial // *Clin Rehabil.* – 2019. – Vol. 33. – No.5. – P. 904–912. DOI: 10.1177/0269215519829797.

68. Cacchio A., Prencipe R., Bertone M., De Benedictis L., Taglieri L., D'Elia E., Centoletti C., Di Carlo G. Effectiveness and safety of a product containing diosmin, coumarin, and arbutin (Linfadren®) in addition to complex decongestive therapy on management of breast cancer-related lymphedema // *Support Care Cancer*. – 2019. – Vol. 27. – No.4. – P. 1471–1480. DOI: 10.1007/s00520-018-4514-5.
69. Feldo M., Wójciak-Kosior M., Sowa I., Kocki J., Bogucki J., Zubilewicz T., Kęsik J., Bogucka-Kocka A. Effect of Diosmin Administration in Patients with Chronic Venous Disorders on Selected Factors Affecting Angiogenesis // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – No.18. – P. 3316. DOI: 10.3390/molecules24183316.
70. Дрогозов С.М., Штрыголь С.Ю., Щекина Е.Г., Матвеева Е.В., Волощук Н.И., Тржецинский С.Д., Заморский И.И., Олещук А.М., Подплетняя Е.А., Штробля А.Л., Иванчик Л.Б., Дрогозов В.В. Фармакология в помощь врачу, провизору и студенту // Х.: Титул. – 2018. – 640 с.
71. Xu B., Charlton F., Makris A., Hennessy A. Antihypertensive drugs methyl dopa, labetalol, hydralazine, and clonidine improve trophoblast interaction with endothelial cellular networks in vitro // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32. – No.5. – P. 1075–83; discussion 1083. DOI: 10.1097/HJH.000000000000134.
72. Xu B., Bobek G., Makris A., Hennessy A. Antihypertensive methyl dopa, labetalol, hydralazine, and clonidine reversed tumour necrosis factor- α inhibited endothelial nitric oxide synthase expression in endothelial-trophoblast cellular networks // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2017. – Vol. 44. – No.3. – P. 421–427. DOI: 10.1111/1440-1681.12712.

АВТОРЫ

Анциферова Оксана Евгеньевна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-9456-9569. E-mail: AnciferovaO@ya.ru

Телещенко Мария Павловна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-0849-4351. E-mail: marijastreltsowa@yandex.ru

Цуверкалова Юлия Михайловна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0001-8489-247X. E-mail: cvd404@mail.ru

Покровский Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, руководитель НИИ Фармакологии живых систем, ФГАОУ

ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-2761-6249. E-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Гуреев Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-1433-1225. E-mail: produmen@yandex.ru

Затолокина Мария Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9553-1597. E-mail: marika1212@mail.ru

Гуреева Анастасия Владимировна – студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1719-7316. E-mail: nastasyi.207@gmail.com

УДК 615.12



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ COVID-19 НА ОСНОВАНИИ МЕТОДИК АТРИБУТИВНОЙ СТАТИСТИКИ И АНАЛИЗА МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

О.В. Жукова¹, И.Н. Каграманян², А.Л. Хохлов³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 603950, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) 19991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 150000, Россия, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

E-mail: ov-zhukova@mail.ru

Получена 31.08.2020

Принята к печати 20.10.2020

Тяжелые и критические формы COVID-19 сопровождаются развитием «цитокинового шторма», который характеризуется повышенной секрецией провоспалительных цитокинов. Поэтому одной из ведущих стратегий лечения пациентов с тяжелыми формами COVID-19 является снижение концентрации провоспалительных цитокинов и нивелирование их действия на организм пациента. Среди лекарственных препаратов, направленных на снижение концентрации провоспалительных цитокинов, нашли применение при COVID-19 ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-1, ингибиторы JAK и системные глюкокортикостероиды. Все эти лекарственные препараты в настоящее время назначаются off-label.

Цель – сравнительный анализ по данным литературных источников, представленных в PubMed, клинической эффективности и безопасности использования ингибиторов ИЛ-6, ИЛ-1, JAK и системных глюкокортикостероидов в терапии тяжелых форм COVID-19.

Материалы и методы. Материалами для проведения сравнительного анализа послужили данные литературных источников в системе PubMed, посвященные исследованиям использования системного глюкокортикостероида дексаметазона, ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба, ингибитора ИЛ-1 анакинры и ингибитора JAK – руксолитиниб в терапии тяжелых форм COVID-19. Анализ проводили путем статистической оценки влияния лекарственных препаратов на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. В качестве статистического инструмента были использованы методики атрибутивной статистики. Оценка безопасности использования лекарственных препаратов проводили путем анализа потенциальных лекарственных взаимодействий. Информацию о потенциальных взаимодействиях лекарственных препаратов получали на специализированном сайте – Drugs.com. Knowmore. Besure (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

Результаты. В ходе проведенного анализа установлено, что наибольшие показатели эффективности имеет тоцилизумаб, далее следует дексаметазон. Показатель атрибутивной эффективности и значения 95% доверительный интервал для обоих лекарственных препаратов оказался статистически значимым. Показатели относительной и популяционной атрибутивной эффективности также выше для тоцилизумаба, однако, 95% доверительный интервал этих показателей попадают в область статистически незначимых значений, что требует дополнительных подтверждений их эффективности. Согласно полученным данным, эффективность использования тоцилизумаба выше эффективности других сравниваемых лекарственных препаратов. NNT (дексаметазон) – 32; NNT (тоцилизумаб) – 4, NNT (руксолитиниб) – 7; NNT (анакинра) – 35.

Заключение. Выбор лекарственного препарата должен осуществляться исходя из состояния пациента, сопутствующих заболеваний и используемых в терапии лекарственных препаратов с целью минимизации риска нежелательных межлекарственных взаимодействий. Для ингибитора ИЛ-1 анакинры на фоне самой низкой эффективности среди сравниваемых лекарственных препаратов установлена высокая эффективность для пациентов с сопутствующими гепатобилиарными расстройствами и ДВС-синдромом, что делает ее препаратом выбора среди пациентов с данными состояниями и заболеваниями при развитии «цитокинового шторма».

Ключевые слова: тяжелые формы COVID-19; системный глюкокортикостероид, ингибитор ИЛ-6; ингибитор ИЛ-1; ингибитор JAK; «цитокиновый шторм»; атрибутивная статистика; межлекарственные взаимодействия

Для цитирования: О.В. Жукова, И.Н. Каграманян, А.Л. Хохлов. Сравнительный анализ эффективности лекарственных препаратов в терапии тяжелых форм COVID-19 на основании методик атрибутивной статистики и анализа межлекарственных взаимодействий. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):316-324. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-316-324

© О.В. Жукова, И.Н. Каграманян, А.Л. Хохлов, 2020

For citation: O.V. Zhukova, I.N. Kagramanyan, A.L. Khokhlov. Comparative analysis of drug efficacy in the treatment for COVID-19 severe forms, based on attributive statistic methods and analysis of drug interactions. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(4):316-324. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-316-324

COMPARATIVE ANALYSIS OF DRUG EFFICACY IN THE TREATMENT FOR COVID-19 SEVERE FORMS, BASED ON ATTRIBUTE-BASED STATISTIC METHODS AND ANALYSIS OF DRUG INTERACTIONS

O.V. Zhukova¹, I.N. Kagramanyan², A.L. Khokhlov³

¹ Privolzhsky Research Medical University

10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russia, 603950

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Bld. 4, 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, Russia, 119991

³ Yaroslavl State Medical University

5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, Yaroslavl region, Russia, 150000

E-mail: ov-zhukova@mail.ru

Received 31 Aug 2020

Accepted 20 Oct 2020

Severe and critical forms of COVID-19 are beset by the development of a “cytokine storm”, which is characterized by increased secretion of proinflammatory cytokines. Therefore, one of leading strategies for treating patients with severe forms of COVID-19, is the reduction of concentration of proinflammatory cytokines and leveling out their effect on the patient. Among the drugs aimed at reducing the concentration of proinflammatory cytokines, IL-6 inhibitors, IL-1 inhibitors, JAK inhibitors and systemic glucocorticosteroids have been found useful in COVID-19. All of these drugs are currently prescribed off-label.

The aim of the work is a comparative analysis of the data from the literature sources in the PubMed system, devoted to the clinical efficacy and safety of IL-6, IL-1, JAK inhibitors and systemic glucocorticosteroids in the treatment for severe forms of COVID-19.

Materials and Methods. In the treatment for severe forms of COVID-19, materials for the comparative analysis were the data from the literature sources in the PubMed system, on the studies devoted to the use of the systemic glucocorticosteroid dexamethasone, IL-6 inhibitor tocilizumab, IL-1 inhibitor anakinra, and JAK inhibitor ruxolitinib. The analysis was performed by statistical evaluation of the effect of the drugs on the 28th-day survival rate among the patients with severe COVID-19. Attribute-based statistics was used as a statistical tool. The safety of the drug use was assessed by analyzing potential drug interactions. The information about potential drug interactions, was obtained from a specialized website – Drugs.com. Knowmore. Besure (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

Results. As a result of the analysis, it has been established that tocilizumab has the highest efficacy rates. In this respect, it is followed by dexamethasone. The attributive efficacy rates and 95% confidence interval values for the both drugs, were statistically significant. The indices of relative and population attributive kinds of efficacy, were also higher for tocilizumab, but a 95% confidence interval of these indices, get into the range of statistically insignificant values, requiring additional evidence of their efficacy. According to the data obtained, tocilizumab efficacy is higher than that of the other drugs compared: NNT (dexamethasone) – 32; NNT (tocilizumab) – 4, NNT (ruxolitinib) – 7; NNT (anakinra) – 35.

Conclusion. The choice of a drug should be based on the patient’s condition, comorbidities, and medications used in therapy to minimize the risk of undesirable drug interactions.

Against the background of the lowest efficacy among the compared drugs, a high efficacy for the patients with concomitant hepatobiliary disorders and DIC syndrome, has been established for the inhibitor IL-1 anakinra, which makes it the drug of choice among the patients with these diseases and under these conditions in the development of a “cytokine storm”.

Keywords: severe forms of COVID-19; systemic glucocorticosteroid; IL-6 inhibitor; IL-1 inhibitor; JAK-inhibitor; “cytokine storm”; attributive statistics; drug interactions

ВВЕДЕНИЕ

COVID-2019 является в настоящее время глобальной социальной проблемой, представляющей особую сложность для систем здравоохранения [1].

Относительно части лекарственных препаратов (ЛП) проводятся клинические исследования для получения данных об эффективности их применения при лечении COVID-19 [2]. Особенностью COVID-2019 является возможность быстрого развития тяжелых и критических состояний, для которых характерны высокие показатели смертности, а именно от 49% [3] до 60,5% [4].

Тяжелые и критические формы COVID-19 сопровождаются развитием «цитокинового шторма», который характеризуется повышенной секрецией противовоспалительных цитокинов. Таким образом, одной из ведущих стратегий лечения пациентов с тяжелыми формами COVID-19 является снижение их концентрации, а также нивелирование их действия на организм пациента [5].

Среди ЛП, направленных на снижение концентрации провоспалительных цитокинов, нашли применение при COVID-19 ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-1, ингибиторы JAK и системные глюкокортикостероиды.

Все эти ЛП в настоящее время назначаются off-label. В настоящее время проводятся дополнительные исследования по эффективности и безопасности этих лекарственных препаратов в терапии COVID-19.

ЦЕЛЮ данного исследования явился сравнительный анализ по данным литературных источников, представленных в PubMed, клинической эффективности и безопасности использования ингибиторов ИЛ-6, ИЛ-1, JAK и системных глюкокортикостероидов в терапии тяжелых форм COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для проведения сравнительного анализа послужили данные литературных источников в системе PubMed, посвященные 4-м исследованиям использования системного глюкокортикостероида дексаметазона [6], ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба [7], ингибитора ИЛ-1 анакинры [8] и ингибитора JAK – руксолинитиб [9] в терапии тяжелых форм COVID-19, включающих анализ данных терапии 7406 пациентов. Выбранные источники содержат сопоставимые конечные точки исследования (влияние препарата на 28-дневную выживаемость).

Анализ проводили путем статистического оценивания лекарственных препаратов на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. В качестве статистического инструмента были использованы методики атрибутивной статистики. Основной анализ с использованием методик атрибутивной статистики является таблица сопряженности (табл. 1).

После составления таблицы сопряженности формулируется гипотеза о том, что использование анализируемого ЛП позволяет в большей степени достичь увеличения показателя выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с контролем.

Первым этапом является определение абсолютной эффективности (АЭ), что сводится к расчету частоты наступления положительных клинических эффектов в группах пациентов, получавших и не получавших ЛП. По формуле (1) находили частоту наступления положительных клинических исходов в экспонированной группе (пациенты, получавшие ЛП) для каждого из анализируемых препаратов.

$$AЭ = \frac{a}{A} \quad (1)$$

Аналогично, по формуле (2) рассчитывали частоту наступления положительных клинических эффектов в неэкспонированной группе (пациенты, не получавшие ЛП).

$$AЭн = \frac{c}{B} \quad (2)$$

В результате были получены точечные оценки наступления положительных клинических исходов от назначения схем терапии, включающих и не включающих анализируемые ЛП (экспонируемая и неэкспонируемая группы пациентов). Эти частоты были рассчитаны на основе не всей популяции, а лишь ее репрезентативной части, приблизительно отражающей свойства популяции. Такие точечные оценки подвержены статистической ошибке. Поэтому, далее рассчитывали стандартную ошибку полученных АЭ.

Так как полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, то было определено насколько существенны будут эти изменения, и какие минимальные интервалы значений покрывают реальные точные значения искомым частот. Другими словами, какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью 95%. Такой интервал является в статистике 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

На следующем этапе была рассчитана атрибутивная эффективность (АтЭ), которая характеризует ту часть эффективности (долю), которая связана с исследуемым ЛП и объясняется им. АтЭ была рассчитана по формуле (3).

$$AtЭ = AЭэ - AЭн = \frac{a}{c} - \frac{c}{B} \quad (3)$$

На основе расчета относительной эффективности (ОЭ) по формуле (4) была показана сила связи между влиянием ЛП на лечение и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается клиническая эффективность терапии при использовании анализируемых ЛП.

$$OЭ = \frac{AЭэ}{AЭн} = \frac{\frac{a}{A}}{\frac{c}{B}} \quad (4)$$

Популяционная атрибутивная эффективность (ПАЭ) – абсолютная разница показателей во всей популяции и в неэкспонированной группе. ПАЭ аналогична АтЭ, но в отличие от последней характеризует популяционную составляющую эффективности (формула 5).

$$PAЭ = \frac{C}{Q} - \frac{c}{B} \quad (5)$$

Оценку безопасности использования лекарственных препаратов проводили путем анализа потенциальных межлекарственных взаимодействий. Информацию о потенциальных взаимодействиях лекарственных препаратов получали на специализированном сайте – Drugs.com. Knowmore. Besure (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически значимыми показателями являются АтЭ, ОЭ, ПАЭ (табл. 2).

АтЭ для дексаметазона составила 3,1% (95% ДИ 0,9–5,3%); 22,5% (95% ДИ 4,6–40,4%) – для тоцилизумаба; 14,3% (95% ДИ –1,7–30,2%) – для руксолинитиба; 2,8% (95% ДИ –4,2–9,8%) – для анакинры. Данный показатель является статистически значимым для дексаметазона и тоцилизумаба.

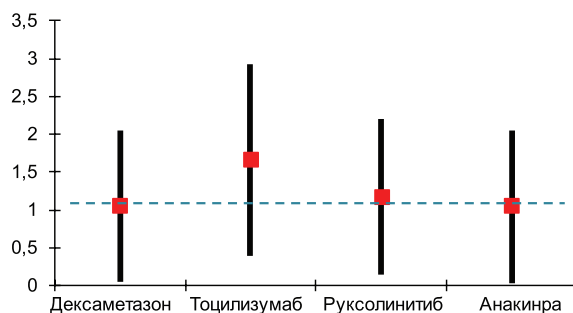


Рисунок 1 – Коридоры колебаний значений ОЭ с 95% ДИ влияния ЛП на показатели выживаемости в течение 28 дней

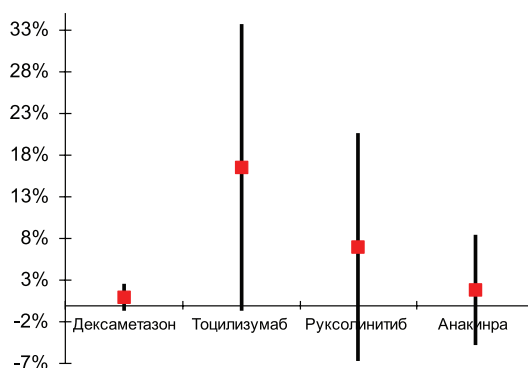


Рисунок 2 – Коридоры колебаний значений ПАЭ с 95% ДИ влияния исследуемых ЛП на показатель выживаемости при терапии тяжелых форм COVID-19

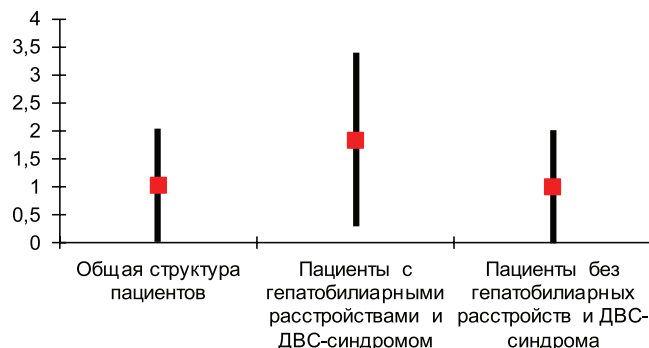


Рисунок 3 – Коридоры колебаний значений ОЭ с 95% ДИ влияния анакинры на показатели выживаемости в течение 28 дней у разных групп пациентов

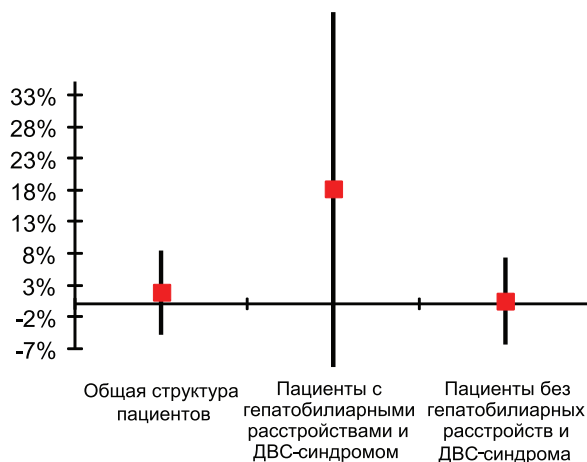


Рисунок 4 – Коридоры колебаний значений ПАЭ с 95% ДИ влияния анакинры на показатель выживаемости при терапии тяжелых форм COVID-19 у разных групп пациентов

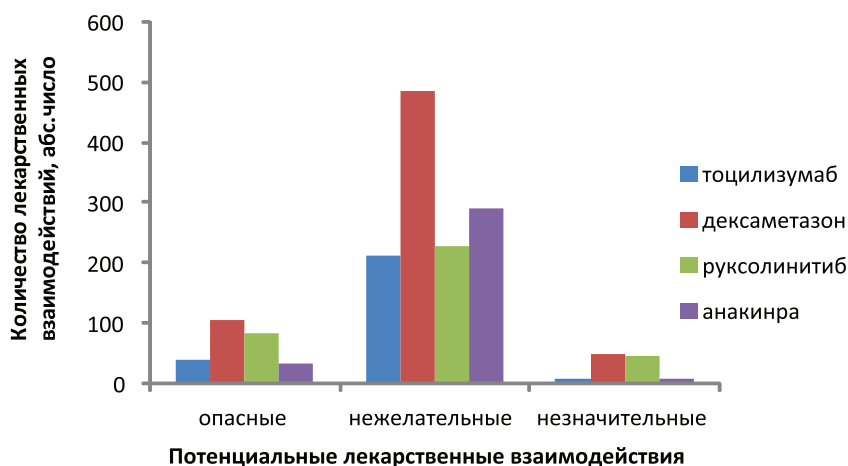


Рисунок 5 – Потенциальные лекарственные взаимодействия лекарственных препаратов, направленных на устранение «цитокинового шторма» при лечении тяжелых состояний COVID-19
Примечание: согласно данным специализированного сайта – Drugs.com.Knowmore. Besure (URL: <https://www.drugs.com/interaction/list/>)

Таблица 1 – Таблица сопряженности

Изучаемый ЛП	Гипотетическое состояние, к которому приводит действие изучаемого ЛП		Всего
	Да	Нет	
Есть	(a) Группа в гипотетическом состоянии с воздействием изучаемого ЛП	(b) Группа вне гипотетического состояния с воздействием изучаемого ЛП	(A) Сумма a+b
	(c) Группа в гипотетическом состоянии без воздействия изучаемого ЛП	(d) Группа вне гипотетического состояния без воздействия изучаемого ЛП	(B) Сумма c+d
Всего	(C) Сумма a+c	(D) Сумма b+d	(Q) Сумма A+B или C+D

Таблица 2 – Результаты оценки клинической эффективности различных ЛП по показателю выживаемости в течение 28 дней при терапии тяжелых форм COVID-19

Статистический показатель	ЛП			
	Дексаметазон	Тоцилизумаб	Руксолитиниб	Анакинра
Атрибутивная эффективность	3,1%	22,5%	14,3%	2,8%
Относительная эффективность	1,04	1,66	1,17	1,04
Популяционная атрибутивная эффективность	1%	16,5%	7%	1,9%
NNT	32	4	7	35

Таблица 3 – Результаты оценки клинической эффективности ингибитора ИЛ-1 9анакинры) по показателю выживаемости в течение 28 дней при терапии тяжелых форм COVID-19 у пациентов с гепатобилиарной дисфункцией и ДВС-синдромом

Статистический показатель	Ингибитор ИЛ-1 (анакинра)		
	Общая структура пациентов	Пациенты с гепатобилиарными расстройствами и ДВС-синдромом	Пациенты без гепатобилиарных расстройств и ДВС-синдрома
Атрибутивная эффективность	2,8%	30,1%	0,8%
Относительная эффективность	1,04	1,85	1,01
Популяционная атрибутивная эффективность	1,9%	18,2%	0,5%
NNT	35	3	125

Таблица 4 – Межлекарственные взаимодействия лекарственных препаратов, направленных на устранение «цитокинового шторма» при лечении тяжелых состояний COVID-19

Межлекарственные взаимодействия		Уровень (значимость) клинического взаимодействия	Потенциальный риск клинического взаимодействия
Дексаметазон	Тоцилизумаб	–	–
	Руксолинитиб	Нежелательное	Индукторы CYP450 3A4 могут снижать концентрацию руксолинитиба в плазме крови, который метаболизируется изоферментом.
	Анакинра	–	–
Тоцилизумаб	Дексаметазон	–	–
	Руксолинитиб	–	–
Тоцилизумаб	Анакинра	Опасное (жизнеугрожающее, следует избегать)	Риск усиления иммуносупрессии и повышение риска развития инфекционного процесса. Лечение ингибиторами ИЛ-6 ассоциировалось с серьезными, потенциально опасными для жизни и смертельными инфекциями, включая туберкулез, инвазивные грибковые инфекции, такие как кандидоз, аспергиллез и пневмоцистоз, а также другие оппортунистические инфекции. Случаи заболевания происходили в основном у пациентов, получавших сопутствующие иммунодепрессанты или кортикостероиды.
Руксолинитиб	Дексаметазон	Нежелательное	Индукторы CYP450 3A4 могут снижать концентрацию руксолинитиба в плазме крови, который метаболизируется изоферментом.
	Тоцилизумаб	–	–
	Анакинра	Нежелательное	Применение блокаторов интерлейкина-1 с другими иммуносупрессивными или миелосупрессивными агентами может повысить риск инфицирования. Блокада интерлейкина-1 сама по себе может вызвать нейтропению и тяжелые инфекции, а при наличии другой иммуносупрессивной терапии риск может быть повышен.
Анакинра	Дексаметазон	–	–
	Тоцилизумаб	Опасное (жизнеугрожающее, следует избегать)	Риск усиления иммуносупрессии и повышение риска развития инфекционного процесса.
	Руксолинитиб	Нежелательное	Применение блокаторов интерлейкина-1 с другими иммуносупрессивными или миелосупрессивными агентами может повысить риск инфицирования. Блокада интерлейкина-1 сама по себе может вызвать нейтропению и тяжелые инфекции, а при наличии другой иммуносупрессивной терапии риск может быть повышен.

Примечание: согласно данным специализированного сайта – Drugs.com.Knowmore. Besure (URL: <https://www.drugs.com/interaction/list/>)

Таблица 5 – Потенциальные межлекарственные взаимодействия, которых следует избегать в терапии тяжелых состояний COVID-19 (ЛП, одновременное назначение с которым следует избегать (опасное жизнеугрожающее клинически значимое взаимодействие))

Дексаметазон	Тоцилизумаб	Руксолинитиб	Анакинра
Фторхинолоны	Анакинра	Кларитромицин	Тоцилизумаб
Амиодарон	–	Флуконазол	–
–	–	Интраконазол	–
–	–	Кетоконазол	–
–	–	Вориконазол	–

ОЭ составила 1,04 (95% ДИ от 0,040 до 2,042) для дексаметазона; 1,66 (95% ДИ от 0,400 до 2,917) для тоцилизумаба; 1,17 (95% ДИ от 0,139 до 2,194) для руксолитиниба; 1,04 (95% ДИ от 0,038 до 2,046) для анакинры (рис. 1).

Однако нижние границы 95% ДИ попадают в область <1, что не позволяет считать данный показатель статистически значимым.

Для сравниваемых лекарственных препаратов нижняя граница 95% ДИ ПАЭ также попадает в область отрицательных значений, что не позволяет утверждать о статистической значимости полученного показателя и требует дополнительных подтверждений (рис. 2).

Сопоставляя значения 95% ДИ для ОЭ и ПАЭ, можно говорить о большем преимуществе ингибитора ИЛ-6 относительно других анализируемых ЛП.

Также были рассчитаны показатели NNT (Number Needed to Treat – среднестатистический показатель количества пациентов, которых необходимо лечить данным препаратом), чтобы предотвратить один дополнительный эпизод по сравнению с контрольной группой). NNT (дексаметазон) – 32; NNT (тоцилизумаб) – 4, NNT (руксолитиниб) – 7; NNT (анакинра) – 35. Согласно полученным данным, эффективность использования тоцилизумаба выше эффективности других сравниваемых ЛП. Наименьшей эффективностью, согласно результатам проведенных расчетов, обладает анакинра. Однако проведенное Shakoory с соавт. [8] исследование показало ее высокую эффективность по показателю выживаемости в течение 28-дневного периода среди пациентов с ДВС-синдромом и гепатобилиарной дисфункцией (табл. 3).

Полученные результаты позволяют говорить о выборе анакинры у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, сопряженными ДВС-синдромом, а также с заболеваниями печени.

ОЭ анакинры среди пациентов с сопутствующими ДВС-синдромом и гепатобилиарными расстройствами более чем в 1,5 раза выше по сравнению с общей структурой пациентов (рис. 3).

Показатель ПАЭ выше более чем в 9 раз (рис. 4).

По данным электронного ресурса Drugs.com, для дексаметазона выявлено 640 потенциальных взаимодействия, из которых 105 – опасные клинические взаимодействия, 485 – нежелательные; для тоцилизумаба – 258 потенциальных взаимодействия, из которых 40 – опасные клинические взаимодействия, 211 – нежелательные; для руксолитиниба – 356, из которых 84 – опасные клинические взаимодействия, 226 – нежелательные; для анакинры – 329, из которых 33 – опасные клинические взаимодействия, 289 – нежелательные (рис. 5).

Также в ходе исследования были проанализированы межлекарственные взаимодействия между лекарственными препаратами, направленными на устранение «цитокинового шторма» при лечении тя-

желых состояний COVID-19, которые потенциально могут иметь место в стационаре (табл. 4).

Также были определены потенциальные межлекарственные взаимодействия, которых нужно избегать и которые могут зачастую встречаться при терапии пациентов с тяжелыми формами COVID-19 (табл. 5).

Так, например, терапия фторхинолонами могла иметь место в лечении пневмонии у пациентов с COVID-19. В этом случае, на фоне использования фторхинолов, назначение дексаметазона опасно.

Определенную опасность представляет использование глюкокортикостероида дексаметазона при инфекционном процессе, способствуя развитию вторичной инфекции, суперинфекции. Однако данные, представленные в систематическом обзоре, посвященном использованию кортикостероида в лечении сепсиса, показывают отсутствие статистически значимого различия в частоте развития суперинфекции при использовании длительных низко-дозированных курсов глюкокортикостероидов (16,75% относительно 16,11%) [10].

ОБСУЖДЕНИЕ

2 сентября 2020 г. ВОЗ опубликовала руководство по применению кортикостероидов у пациентов с COVID-19. ВОЗ рекомендует системные кортикостероиды для лечения пациентов с тяжелой и критической (крайне тяжелой) формой COVID-19. При этом не рекомендуется использовать кортикостероиды при лечении пациентов с нетяжелыми формами COVID-19, так как это не приносит пользы и может усугубить состояние пациента [11].

Терапия кортикостероидами должна проводиться с особой осторожностью у пациентов с сахарным диабетом. Учитывая тот факт, что среди пациентов с тяжелой степенью течения COVID-19, определенную часть занимают пациенты с сахарным диабетом, то при планировании закупок, а также бюджета, необходимо учитывать наличие тоцилизумаба для стабилизации состояния пациентов с развившимся «цитокиновым штормом», у которых использование дексаметазона опасно.

При использовании тоцилизумаба риск развития суперинфекции развивался в два раза чаще по сравнению с контролем при использовании у пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ (54% относительно 26%) [7]. При этом статистически значимого изменения смертности в течение 28 дней в группе пациентов с суперинфекцией и без нее не было установлено.

Особой угрозой COVID-19 является переход пациентов в тяжелое и критическое состояния. У тяжелых пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19, отмечается повышенный уровень цитокинов. Это увеличение может быть связано с синдромом высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм»), который запускается рядом факторов (сепсис, онкологические заболевания, трансплан-

тация органов), и в частности, вирусной инфекцией [12]. В основе патогенеза находятся нарушение механизмов клеточной цитотоксичности, избыточная активация цитотоксических лимфоцитов и макрофагов с массивным высвобождением провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкин 1 (ИЛ-1), интерлейкин 2 (ИЛ-2), интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 8 (ИЛ-8), интерлейкин 10 (ИЛ-10), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, моноцитарный хемоаттрактивный протеин 1), и маркеров воспаления (С-реактивный белок, сывороточный ферритин), инфильтрация внутренних органов и тканей активированными Т-лимфоцитами и макрофагами, что приводит к воспалительной реакции высокой интенсивности [13, 14].

Имеются данные об успешном использовании антагониста рецептора ИЛ-1 при развитии «цитокинового шторма» [15]. Анализ данных фазы III рандомизированного исследования использования антагониста рецептора ИЛ-1 (анакинры) свидетельствует о значительном улучшении выживаемости и отсутствии серьезных побочных реакций пациентов при развитии сепсиса [8]. Использование антагониста рецептора ИЛ-1 при тяжелых формах COVID-19 может быть перспективным направлением в терапии и требует дополнительных исследований.

Особое место в развитии «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19 принадлежит ИЛ-6, поэтому воздействие на ИЛ-6 и/или механизмы, связанные с его продукцией, являются точкой приложения в лечении тяжелых пациентов. Для лечения «цитокинового шторма» при COVID-19 применяются

блокаторы интерлейкина 6 (ИЛ-6) [16]. Так, тоцилизумаб, представляющий собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое оказывает антагонистическое действие на рецептор ИЛ-6 и использующийся согласно рекомендациям в лечении ревматоидного артрита, может играть ключевую роль в лечении тяжело больных пациентов с COVID-19 [17]. При использовании тоцилизумаба показано улучшение основных показателей в течении COVID-19 и снижение смертности в тяжелых и критических состояниях [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного анализа установлено, что наибольшие показатели эффективности имеет ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб, далее следует системный глюкокортикостероид дексаметазон. Показатель АтЭ и знесения 95% ДИ для обоих ЛП оказался статистически значимым. Показатели ОЭ и ПАЭ также выше для тоцилизумаба, однако 95% ДИ этих показателей попадают в область статистически незначимых значений, что требует дополнительных подтверждений их эффективности. Выбор ЛП должен осуществляться исходя из состояния пациента, сопутствующих заболеваний и используемых в терапии ЛП с целью минимизации риска нежелательных межлекарственных взаимодействий. Для ингибитора ИЛ-1 анакинры на фоне самой низкой эффективности среди сравниваемых ЛП установлена высокая эффективность для пациентов с сопутствующими гепатобилиарными расстройствами и ДВС-синдромом, что следует учитывать при лечении таких больных.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа не имела финансирования от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Жукова О.В. – сбор, обработка материала, статистическая обработка, написание текста;
Каграманян И.Н. – написание текста, редактирование;
Хохлов А.Л. – концепция и дизайн исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Huang X., Wei F., Hu L., Wen L., Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19 // Arch Iran Med. – 2020. – Vol. 23. – No.4. – P. 268–271. DOI: 10.34172/aim.2020.09.
- Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 // Int J Antimicrob Agents. – 2020. – Vol. 55. – No.5. – P. 105955. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // JAMA. 2020. – Vol. 323. – No.13. – P. 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // Lancet Respir Med. – 2020. – Vol. 8. – No.5. – P. 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm' in COVID-19 // J Infect. – 2020. – Vol. 80. – No.6. – P. 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie

- J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384, No.8. – P. 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
7. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P., Golob J.L., Gandhi T.N., Wang L., Zhou N., Petty L.A., Baang J.H., Dillman N.O., Frame D., Gregg K.S., Kaul D.R., Nagel J., Patel T.S., Zhou S., Luring A.S., Hanauer D.A., Martin E., Sharma P., Fung C.M., Pogue J.M. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19 // *Clin Infect Dis.* – 2020:ciaa954. DOI: 10.1093/cid/ciaa954.
 8. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., Amdur R.L., Zhao H., Dinarello C.A., Cron R.Q., Opal S.M. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial // *Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 44. – No.2. – P. 275–81. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001402.
 9. Cao Y., Wei J., Zou L., Jiang T., Wang G., Chen L., Huang L., Meng F., Huang L., Wang N., Zhou X., Luo H., Mao Z., Chen X., Xie J., Liu J., Cheng H., Zhao J., Huang G., Wang W., Zhou J. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146. – No.1. – P. 137–146.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019.
 10. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., Briegel J., Keh D., Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – No.12. – P. CD002243. DOI: 10.1002/14651858.CD002243.pub3
 11. WHO Living Guidance: Corticosteroids for COVID-19; URL:2020https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1
 12. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality // *Int J Antimicrob Agents.* – 2020. – Vol. 55. – No.5. – P. 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
 13. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S., Marotto D., Ardizzone S., Rizzardini G., Antinori S., Galli M. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? // *Clin Exp Rheumatol.* – 2020. – Vol. 38. – No.2. – P. 337–342.
 14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – No.10229. – P. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 15. Jiang Y., Li J., Teng Y., Sun H., Tian G., He L., Li P., Chen Y., Guo Y., Li J., Zhao G., Zhou Y., Sun S. Complement Receptor C5aR1 Inhibition Reduces Pyroptosis in hDPP4-Transgenic Mice Infected with MERS-CoV // *Viruses.* – 2019. – Vol. 11. – No.1. – P. 39. DOI: 10.3390/v11010039.
 16. Yuan J., Zou R., Zeng L., Kou S., Lan J., Li X., Liang Y., Ding X., Tan G., Tang S., Liu L., Liu Y., Pan Y., Wang Z. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients // *Inflamm Res.* – 2020. – Vol. 69. – No.6. – P. 599–606. DOI: 10.1007/s00011-020-01342-0.
 17. Lu C.C., Chen M.Y., Lee W.S., Chang Y.L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far // *J Chin Med Assoc.* – 2020. – Vol. 83. – No.6. – P. 534–536. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000318
 18. Cellina M., Orsi M., Bombaci F., Sala M., Marino P., Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab // *Diagn Interv Imaging.* – 2020. – Vol. 101. – No.5. – P. 323–324. DOI: 10.1016/j.diii.2020.03.01

АВТОРЫ

Жукова Ольга Вячеславовна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6454-1346. E-mail: ov-zhukova@mail.ru

Каграманян Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор Института лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО Первый

МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2139-6847. E-mail: orgzdrav21@yandex.ru

Хохлов Александр Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0032-0341. E-mail: al460935@yandex.ru

УДК 547.466



ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ГАМК СУКЦИКАРДА НА УГЛЕВОДНЫЙ И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН ПОТОМСТВА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА

Е.А. Музыко¹, В.Н. Перфилова¹, А.А. Нестерова², К.В. Суворин¹, И.Н. Тюренков¹

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

² Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 11

E-mail: muzyko.elena@mail.ru

Получена 02.12.2019

Принята к печати 08.08.2020

Преэклампсия у матери может служить причиной развития метаболических расстройств у потомства на разных этапах онтогенеза. На сегодняшний день не разработаны способы превентивной фармакологической коррекции нарушений углеводного и липидного обменов, возникающих в разные периоды жизни детей, рожденных от матерей с данным осложнением беременности.

Цель. Изучение влияния курсового перорального введения в пубертатном периоде (с 40 по 70 день жизни) производного гамма-аминомасляной кислоты сукцикарда (22 мг/кг) и препарата сравнения пантогама (50 мг) на показатели углеводного и липидного обменов потомства крыс с экспериментальной преэклампсией в разные периоды онтогенеза.

Материалы и методы. Для определения состояния углеводного и липидного обменов у потомства проводили Пероральный глюкозотолерантный тест в возрасте 40 дней, 3, 6, 12 и 18 месяцев, измеряли уровень гликированного гемоглобина в возрасте 6, 12 и 18 месяцев и определяли концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов в возрасте 40 дней, 3, 6, 12 и 18 месяцев.

Результаты. Было выявлено, что у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией на ранних (40 дней и 3 месяца) и поздних (6, 12 и 18 месяцев) стадиях онтогенеза наблюдаются нарушения углеводного и липидного обменов. Это проявляется в значительно более высоких по сравнению с потомством здоровых самок приростах уровня глюкозы при проведении Перорального глюкозотолерантного теста, высоком уровне гликированного гемоглобина у самцов, а также повышенной концентрации общего холестерина, триглицеридов и низком уровне холестерина липопротеинов высокой плотности у крыс группы негативного контроля.

Производное гамма-аминомасляной кислоты сукцикард и препарат сравнения пантогам ограничивают негативное влияние экспериментальной преэклампсии на липидный и углеводный обмены потомства на поздних стадиях онтогенеза (6, 12 и 18 месяцев). По эффективности действия сукцикард превышал или был сопоставим с препаратом сравнения пантогамом.

Заключение. Таким образом, негативное влияние экспериментальной преэклампсии на показатели липидного и углеводного обменов потомства проявляется, как на ранних этапах (40 дней и 3 месяца), так и в более отдаленные периоды (6, 12 и 18 месяцев) онтогенеза. Производное гамма-аминомасляной кислоты сукцикард уменьшает отрицательное действие экспериментальной преэклампсии, что позволяет предположить возможность разработки на его основе безопасного и высокоэффективного препарата для превентивной коррекции нарушений углеводного и липидного обменов у детей, родившихся от матерей с преэклампсией.

Ключевые слова: экспериментальная преэклампсия; потомство; производные ГАМК; липидный обмен; углеводный обмен

Список сокращений: АД – артериальное давление; АТФ – аденозинтрифосфат; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; ОХ – общий холестерин; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; ПЭ – преэклампсия; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ЭП – экспериментальная преэклампсия.

Для цитирования: Е.А. Музыко, В.Н. Перфилова, А.А. Нестерова, К.В. Суворин, И.Н. Тюренков. Влияние производного ГАМК сукцикарда на углеводный и липидный обмены потомства крыс с экспериментальной преэклампсией в ближайшие и отдаленные периоды онтогенеза. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):325-335. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-325-335

© Е.А. Музыко, В.Н. Перфилова, А.А. Нестерова, К.В. Суворин, И.Н. Тюренков, 2020

For citation: E.A. Muzyko, V.N. Perfilova, A.A. Nesterova, K.V. Suvorin, I.N. Tyurenkov. Effect of the gaba derivative succinard on the lipid and carbohydrate metabolism in the offspring of rats with experimental preeclampsia in early and late ontogeny. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):325-335. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-325-335

EFFECT OF THE GABA DERIVATIVE SUCCICARD ON THE LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN THE OFFSPRING OF RATS WITH EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA IN EARLY AND LATE ONTOGENY

E.A. Muzyko¹, V.N. Perfilova¹, A.A. Nesterova², K.V. Suvorin¹, I.N. Tyurenkov¹

¹Volgograd State Medical University

1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

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

11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: muzyko.elena@mail.ru

Received 02 Jan 2019

Accepted 08 Jul 2020

Maternal preeclampsia can bring about metabolic disorders in the offspring at different stages of ontogeny. Up to date, no ways of preventive pharmacological correction of lipid and carbohydrate metabolism disorders developing in different periods of ontogeny in the children born to mothers with this pregnancy complication, have been developed.

The aim of the experiment was to study the effect of the gamma-aminobutyric acid derivative succicard (22 mg/kg) and its reference drug pantogam (50 mg) administered per os in the course of treatment in puberty (from 40 to 70 days after birth), on the parameters of lipid and carbohydrate metabolism in the offspring of the rats with experimental preeclampsia, in different periods of ontogeny.

Materials and methods. To assess the activity of lipid and carbohydrate metabolism in the offspring, an oral glucose tolerance test was performed at 40 days, 3, 6, 12 and 18 months of age. The level of glycosylated hemoglobin was measured at the age of 6, 12, and 18 months, and the concentrations of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides were tested at 40 days, 3, 6, 12, and 18 months of age.

Results. The offspring of the rats with experimental preeclampsia, were found out to have lipid and carbohydrate metabolism disturbances during early (40 days and 3 months of age) and late (6, 12, and 18 months of age) ontogeny. In comparison with the offspring of healthy females, these disturbances were manifested by significantly higher levels of glucose revealed during the oral glucose tolerance test, by high glycosylated hemoglobin in males, and with elevated concentration of total cholesterol and triglycerides and a low level of high-density lipoprotein cholesterol in the negative control rats. Both the gamma-aminobutyric acid derivative succicard and its reference drug pantogam, reduced the negative effect of experimental preeclampsia on lipid and carbohydrate metabolism in the offspring in late ontogeny (6, 12 and 18 months of age). The effectiveness of succicard was either higher or comparable with pantogam.

Conclusion. Thus, the negative impact manifestations of experimental preeclampsia on lipid and carbohydrate metabolism, are revealed in the offspring in early (40 days and 3 months) and late (6, 12 and 18 months of age) ontogeny. The gamma-aminobutyric acid derivative succicard reduces the negative effect of experimental preeclampsia. Based on this finding, the drug implies the possibility of the development of a safe and highly effective medicine for preventive correction of lipid and carbohydrate metabolism disorders in the children born to mothers with preeclampsia.

Keywords: experimental preeclampsia; offspring; GABA derivatives; lipid and carbohydrate metabolism

Abbreviations. AP – arterial pressure; ATP – adenosine triphosphate; GABA – gamma-aminobutyric acid; IUGR – intrauterine growth restriction; TC – total cholesterol; OGTT – oral glucose tolerance test; PE – preeclampsia; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; EP – experimental preeclampsia.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) – тяжелое осложнение беременности, вызывающее неблагоприятные последствия у матери и ребенка на разных этапах постнатального онтогенеза. У детей ранними осложнениями ПЭ являются недоношенность и синдром задержки внутриутробного развития (ЗВУР), а долгосрочные эффекты проявляются в повышенном риске формирования сердечно-сосудистых, неврологических, эндокринных и метаболических нарушений [1].

Повреждающее действие данного осложнения беременности связывают с ухудшением инвазии цитотрофобласта и неполноценной конверсией спи-

ральных артерий, эндотелиальной дисфункцией, изменением соотношения про- и антикоагулянтных факторов, усиленной выработкой вазоконстрикторов, что в конечном итоге приводит к нарушению кровообращения в системе «мать-плацента-плод» и гипоксии [2, 3]. Воздействие последней во время критических периодов развития плода может вызывать изменения в органах и тканях, что сопровождается их дисфункцией на более поздних этапах онтогенеза [4].

Пренатальное воздействие (ПЭ) увеличивает риск формирования метаболических нарушений у детей в различные сроки индивидуального развития [5, 6].

Было показано, что дети с перенесенной церебральной ишемией имеют повышенный уровень глюкозы в крови [7]; с ЗВУР – более высокие по сравнению со здоровыми детьми концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов низкой плотности с одновременным снижением липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [8]. Кроме того, у недоношенных детей и с ЗВУР, рожденных матерями с ПЭ, наблюдается резистентность к инсулину и ожирение соответственно [9], что может способствовать развитию гипертонии и сахарного диабета второго типа в более зрелом возрасте.

На сегодняшний день не разработаны способы превентивной фармакологической коррекции нарушений углеводного и липидного обменов, которые возникают на разных этапах постнатального развития у детей, рожденных матерями с ПЭ. Интерес представляют производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), так как в ранее проведенных исследованиях было показано их эндотелиопротекторное, антигипоксическое, антиоксидантное, вазодилатирующее и антитромботическое действия [10, 11]. Помимо этого, они способствуют активации тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, а также улучшают утилизацию глюкозы клетками [12], что позволяет предположить возможность их использования для коррекции углеводного и липидного обменов у потомства, подвергшегося воздействию ПЭ.

ЦЕЛЬЮ данного исследования являлось изучение влияния курсового введения в пубертатном периоде (с 40 по 70 день жизни) производного ГАМК сукцикарда и препарата сравнения пантогама на показатели углеводного и липидного обменов потомства крыс с экспериментальной преэклампсией (ЭП) в разные периоды онтогенеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование было проведено на потомстве белых беспородных крыс-самок массой 230–250 г с физиологической беременностью и ЭП: самцах и самках в возрасте 40 дней, 3, 6, 12 и 18 месяцев ($n=121$). Животные были получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных Рапполово» (Ленинградская область). Содержание и уход за самками и их потомством в условиях вивария ВолгГМУ осуществляли согласно рекомендациям национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р-33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Исследование было выполнено в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» и директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Протокол экспериментального исследования был одобрен Региональным Независимым Этическим Комитетом

(ГУ Волгоградский Медицинский Научный Центр): № 2044-2017 от 25 декабря 2017 г.

Моделирование экспериментальной преэклампсии

Для спаривания крыс на 12 часов помещали в отдельные клетки в соотношении 2 самки и 1 самец. Наступление беременности определяли по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке. После этого каждая беременная самка была отсажена в отдельную клетку. Для моделирования ЭП крысы вместо питьевой воды с 1 по 21 день беременности получали 1,8% раствор хлорида натрия [13]. О развитии ЭП у самок судили по увеличению артериального давления (АД) и белка в моче на 20 день беременности по сравнению с 1 днем. Измерение АД проводили у самок в 1 и 20 дни гестации с помощью прибора неинвазивного измерения давления CODA™ Non-Invasive Blood Pressure System (Kent Scientific Corporation, США). Для сбора суточной мочи крыс-самок помещали в метаболическую клетку ("Nalgene", Италия). При определении общего белка в моче использовали набор реагентов КлиниТест-БМ ПГК (ЭКО-СЕРВИС, Россия).

У крыс с физиологической беременностью и с моделированной ЭП, величина АД в 1-й день беременности составляла $121,95 \pm 6,62$ и $119,54 \pm 8,31$ мм рт.ст. соответственно, к 20-му дню гестации данный показатель был равен $109,74 \pm 5,16$ и $133,61 \pm 9,64$ мм рт.ст., прирост составил 17,9% ($p < 0,05$).

Уровень белка в суточной моче в начале беременности животных значительно не отличался в двух группах. Однако на 20-й день гестации у самок с ЭП этот показатель составлял $4,91 \pm 0,40$ мг/сутки, в то время как у здоровых самок он был равен $2,38 \pm 0,26$ мг/сутки.

Полученные данные дали основание считать, что у самок получавших солевой раствор, развился ЭП.

Дизайн исследования

На 39 день после рождения потомство отсаживали от самок. Эксперимент проводили в 2 этапа. На первом этапе были сформированы группы: 1, 2 – позитивный контроль – потомство (самцы $n=10$ и самки $n=10$), рожденное самками без ЭП; 3, 4 – негативный контроль – потомство (самцы $n=11$ и самки $n=10$), рожденное самками с ЭП.

На втором этапе формировали группы таким образом, чтобы в каждой оказалось по 10 животных: 1, 2 – позитивный контроль – потомство (самцы и самки), рожденное самками без ЭП и получавшее дистиллированную воду; 3, 4 – негативный контроль – потомство (самцы и самки), рожденное самками с ЭП и получавшее дистиллированную воду; 5, 6, 7, 8, – потомство (самцы и самки), рожденное самками с ЭП и получавшее производное ГАМК сукцикард (композиция 4-фенилпирацетама и янтарной кислоты в соотношении 2:1) (рис. 1) в дозе 22 мг/кг и пре-

парат сравнения пантогам (гопантенная кислота, ПИК-ФАРМА ПРО ООО (Россия), сироп 100 мг/мл) в дозе 50 мг соответственно. Потомство получало половину эффективной дозы сукцикарда для взрослых животных, ранее выявленной при изучении нейро-, и кардиопротекторной, антигипоксической и антиоксидантной активности [14, 15]. В качестве препарата сравнения был выбран пантогам, поскольку он используется в клинической практике у детей с постгипоксическими нарушениями, вызванными, в том числе, преэклампсией. Гопантенную кислоту использовали в эффективных дозах по данным литературы [16]. Сукцикард и препарат сравнения вводили перорально один раз в сутки с 40 по 70 день постнатального онтогенеза в одно и то же время, животные групп позитивного и негативного контролей получали дистиллированную воду по той же схеме.

Определяемые показатели липидного и углеводного обменов

Для определения состояния углеводного и липидного обменов у потомства проводили Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) в возрасте 40 дней, 3, 6, 12 и 18 месяцев, измеряли уровень гликированного гемоглобина в возрасте 6, 12 и 18 месяцев и определяли концентрации ОХ, ХС ЛПВП, ТГ в возрасте 40 дней, 3, 6, 12 и 18 месяцев.

При проведении ПГТТ забор крови осуществляли из хвостовой вены после 12 часовой пищевой депривации. Крысам перорально вводили раствор глюкозы из расчета 4 г вещества на 1 кг веса животного, а затем измеряли концентрацию ее в крови через 30, 60, 90 и 120 мин. после нагрузки для оценки работы эндогенного инсулина [17]. Был использован набор реагентов «Оксохром Глюкоза С» для ферментативного определения глюкозы методом GOD-POD (Erba Lachema, Чехия). Оптическую плотность образцов измеряли на спектрофотометре ПЭ-540 0В (Экрос, Россия) при длине волны 498 нм.

Гликированный гемоглобин отражает суммарный уровень глюкозы, взаимодействующий с гемоглобином в течение 3–4 месяцев. Количественное определение в крови, взятой из подъязычной вены, производили с использованием набора реагентов «Гликогемоглобин» (High Technology, Inc., USA). Гемолизированный образец смешивали со слабой катионообменной смолой. После инкубации в течение 5 минут использовали фильтры, позволяющие отделить супернатант, содержащий гликозилированный гемоглобин, от смолы. Долю гликогемоглобина определяли по величине оптической плотности гликогемоглобиновой фракции и фракции общего гемоглобина. Содержание гликированного гемоглобина в пробе рассчитывали по отношению оптических плотностей. Измерение проводили на спектрофотометре ПЭ-540 0В (Экрос, Россия) при длине волны 415 нм.

Определение содержания ОХ, ХС ЛПВП и ТГ в сыворотке крови осуществляли с использованием наборов

реагентов «Холестерин общий» (Ольвекс диагностикум, Россия), «Холестерин ЛПВП» (Ольвекс диагностикум, Россия) и «Триглицериды» (Ольвекс диагностикум, Россия). Забор крови производили из подъязычной вены. Оптическую плотность образцов определяли на спектрофотометре ПЭ-540 0В (Экрос, Россия).

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в пакете программ STATISTICA v.12.5 (StatSoft Inc., США) по *U*-критерию Манна-Уитни и *t*-критерию Стьюдента для парных сравнений, а также критерию Ньюмена-Кейлса для множественных, с предварительной проверкой выборок на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении ПГТТ было выявлено, что потомство, рожденное самками с ЭП, имело больший прирост уровня глюкозы по сравнению с крысами группы позитивного контроля, что может свидетельствовать о нарушении углеводного обмена.

У сорокадневных самцов, рожденных крысами с ЭП, при сравнении с самцами от здоровых самок прирост уровня глюкозы относительно исходных значений (до нагрузки) через 60 мин. после ее введения был в 3 раза ($p < 0,05$) выше, через 90 мин. – в 4 раза ($p < 0,05$), а через 120 мин. данный показатель в группе позитивного контроля носил отрицательный характер. В то же время у самок в возрасте 40 дней наблюдалась обратная тенденция (рис. 2А). В возрасте 3 месяцев достоверные отличия были у самцов группы негативного контроля через 30 мин. после введения глюкозы – прирост был выше в 1,4 раза ($p < 0,05$), чем у животных, рожденных крысами с физиологической беременностью, а у самок через 90 и 120 мин. после введения – прирост был выше в 1,8 и 2,9 раза ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2В). У шестимесячных самцов, рожденных крысами с осложненной беременностью, прирост уровня глюкозы был достоверно выше в 1,6; 2,1; 1,8 и 2 раза ($p < 0,05$) через 30, 60, 90 и 120 мин. после введения соответственно по сравнению с потомством здоровых крыс; у самок – в 1,8; 2,8; 2,7 и 2 раза ($p < 0,05$) (рис. 2С). В возрасте 12 месяцев у самцов группы негативного контроля прирост был значительно выше через 30 и 60 мин. после введения глюкозы (в 1,9 и 1,6 раза, $p < 0,05$); у самок – на всем протяжении теста (в 1,6 раза ($p < 0,05$) через 30 мин. и в 1,4 раза ($p < 0,05$) через 60, 90 и 120 мин. (рис. 2Д). У восемнадцатимесячного потомства тенденция сохранялась. Через 60, 90 и 120 мин. после введения глюкозы самцы группы негативного контроля имели больший в 1,2, 1,3 и 1,5 раза ($p < 0,05$) прирост по сравнению с группой позитивного контроля; самки – в 1,4, 1,2 и 1,2 раза (рис. 2Е).

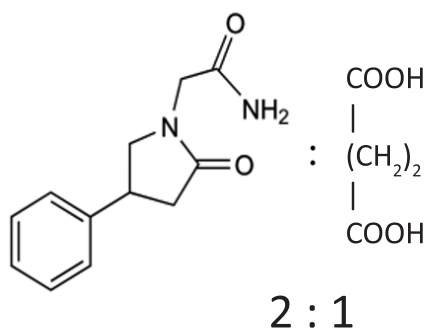


Рисунок 1 – Структурная формула сукцикарда

Таблица 1 – Влияние производных ГАМК на уровень гликированного гемоглобина у потомства самок с ЭП в возрасте 6, 12 и 18 месяцев (M ± m)

Возраст	Группы животных	Пол крысы	Уровень гликированного гемоглобина, % (M ± m)
6 месяцев	Потомство от самок с физиологической беременностью, получавшее дистиллированную воду – позитивный контроль	Самцы	8,43±0,65
		Самки	8,87±0,31
	Потомство от самок с ЭП, получавшее дистиллированную воду – негативный контроль	Самцы	12,56±0,84\$
		Самки	9,01±0,61
	Потомство от самок с ЭП, получавшее сукцикард 22 мг/кг	Самцы	7,45±0,74#
		Самки	8,94±0,74
Потомство от самок с ЭП, получавшее пантогам 50 мг	Самцы	10,69±0,73	
	Самки	10,71±0,78	
12 месяцев	Потомство от самок с физиологической беременностью, получавшее дистиллированную воду – позитивный контроль	Самцы	8,27±0,58
		Самки	7,56±0,81
	Потомство от самок с ЭП, получавшее дистиллированную воду – негативный контроль	Самцы	10,44±0,61*
		Самки	7,49±0,83
	Потомство от самок с ЭП, получавшее сукцикард 22 мг/кг	Самцы	11,34±0,90
		Самки	6,53±0,33
Потомство от самок с ЭП, получавшее пантогам 50 мг	Самцы	10,39±1,29	
	Самки	7,63±0,83	
18 месяцев	Потомство от самок с физиологической беременностью, получавшее дистиллированную воду – позитивный контроль	Самцы	9,6±1,00
		Самки	10,55±0,94
	Потомство от самок с ЭП, получавшее дистиллированную воду – негативный контроль	Самцы	12,26±0,87*
		Самки	10,27±0,75
	Потомство от самок с ЭП, получавшее сукцикард 22 мг/кг	Самцы	9,85±0,76#
		Самки	9,24±0,93
Потомство от самок с ЭП, получавшее пантогам 50 мг	Самцы	10,97±1,06	
	Самки	10,52±1,33	

Примечание: \$ – по критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; * – по критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # – по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля (p<0,05)

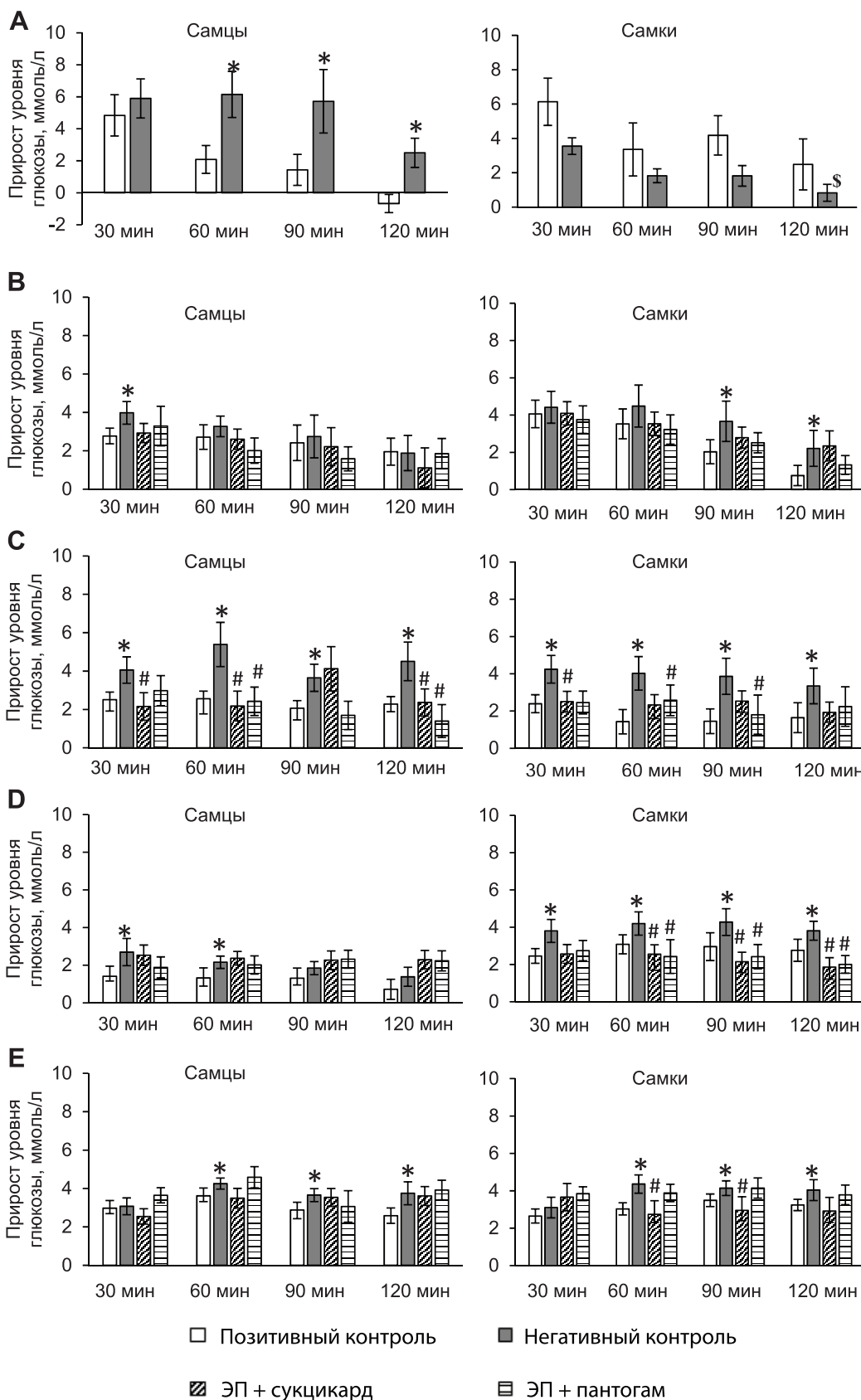


Рисунок 2 – Влияние производных ГАМК на прирост уровня глюкозы при проведении ПГТТ у потомства самок с ЭП в возрасте 40 дней (А), 3 месяцев (В), 6 месяцев (С), 12 месяцев (D) и 18 месяцев (Е) (M ± m)

Примечание: \$ – по критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; * – по критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # – по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля (p<0,05)

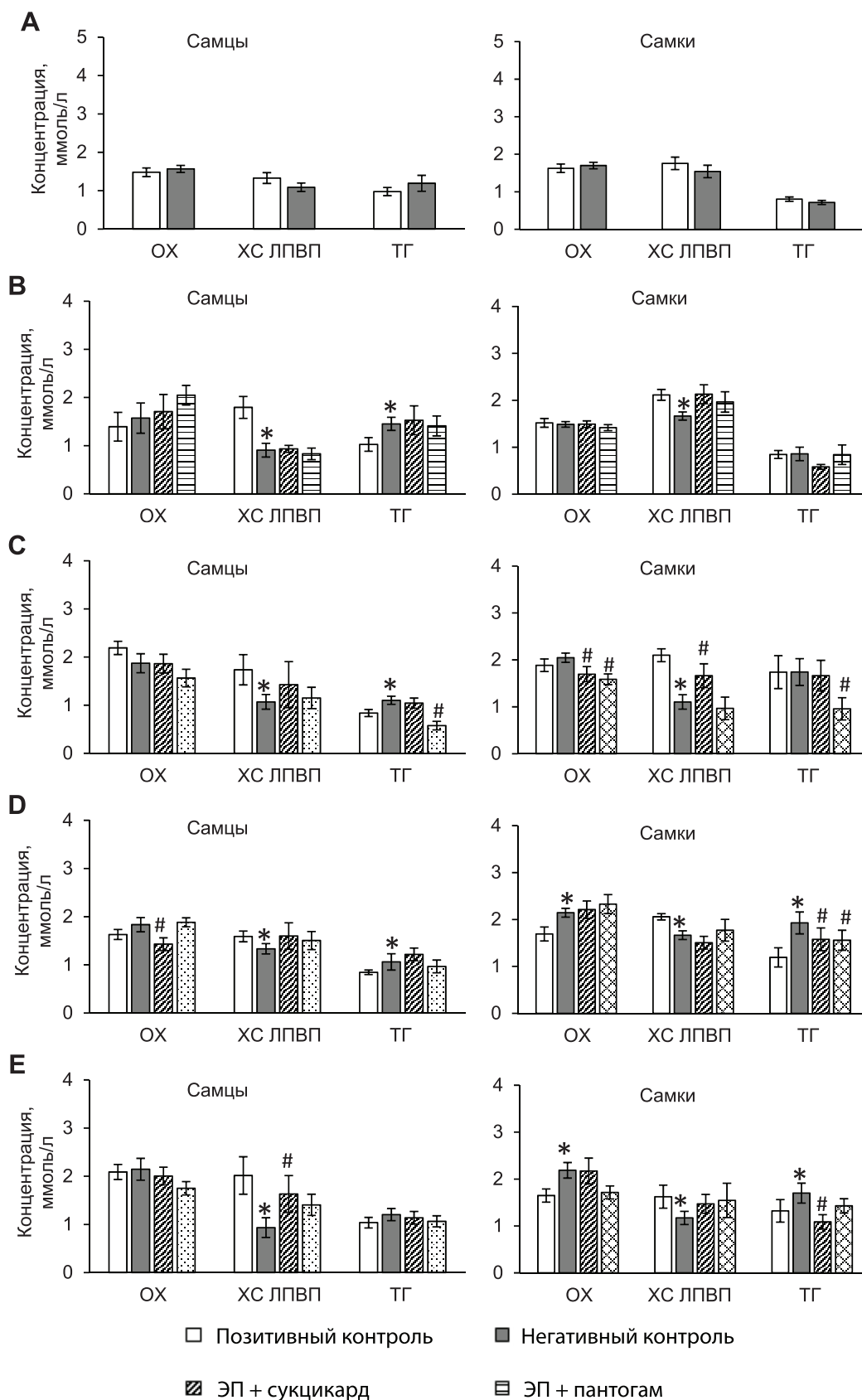


Рисунок 3 – Влияние производных ГАМК на показатели липидного обмена потомства самок с ЭП в возрасте 40 дней (А), 3 месяцев (В), 6 месяцев (С), 12 месяцев (D) и 18 месяцев (E) (M ± m)

Примечание: \$ – по критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; * – по критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # – по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля (p<0,05)

В возрасте 3 месяцев у самцов и самок, которым вводили сукцикард и препарат сравнения, прирост показателя был ниже, чем в группе негативного контроля, однако достоверных отличий выявлено не было (рис. 2B). У шестимесячных самцов, получавших сукцикард, прирост уровня глюкозы был меньше в 1,9; 2,5 и 1,9 раза ($p < 0,05$) через 30, 60 и 120 мин. после введения, у получавших гопантеную кислоту – в 2,2 и 3,2 раза ($p < 0,05$) через 60 и 120 мин. У самок, которым вводили сукцикард, прирост был ниже в 1,7 раза ($p < 0,05$) через 30 мин. после введения, гопантеную кислоту – в 1,6 и 2,1 раза ($p < 0,05$) через 60 и 90 мин. (рис. 2C). В возрасте 12 месяцев достоверные отличия были выявлены только у самок, которым вводили производные ГАМК и препарат сравнения. У получавших сукцикард, прирост был меньше в 1,6 раза ($p < 0,05$) через 60 мин. после введения глюкозы и в 2 раза ($p < 0,05$) через 90 и 120 мин., гопантеную кислоту – в 1,7; 1,8 и 1,9 раза ($p < 0,05$) через 60, 90 и 120 мин. (рис. 2D). Восемнадцатимесячные самки, которым вводили сукцикард, имели достоверно более низкие показатели прироста через 60 и 90 мин. после введения глюкозы (в 1,6 и 1,4 раза, $p < 0,05$). У самок, получавших гопантеную кислоту, а также самцов, которым вводили сукцикард и препарат сравнения, достоверных отличий от группы негативного контроля выявлено не было (рис. 2E).

При определении уровня гликированного гемоглобина было выявлено, что у самцов, рожденных крысами с ЭП, данный показатель был выше в 1,5 раза ($p < 0,05$) в возрасте 6 месяцев и в 1,3 раза ($p < 0,05$) в возрасте 12 и 18 месяцев по сравнению с группой позитивного контроля. Среди самцов, которым вводили исследуемое производное ГАМК и препарат сравнения, достоверные отличия от группы животных, рожденных самками с осложненной беременностью, были только у получавших сукцикард: в возрасте 6 месяцев уровень гликогемоглобина у них был меньше в 1,7 раза ($p < 0,05$), а в 18 месяцев – в 1,2 раза ($p < 0,05$). У самок достоверных отличий между группами позитивного и негативного контролей, а также получавшими сукцикард и гопантеную кислоту, не было (табл. 1).

Значительных изменений показателей липидного обмена у животных группы негативного контроля в возрасте 40 дней по сравнению с потомством, рожденным крысами с физиологической беременностью, не было (рис. 3A).

У трехмесячных самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, концентрация ОХ в крови не изменялась, а уровень ХС ЛПВП был ниже в 2 и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с группой позитивного контроля. Изменение концентрации ТГ было только у самцов группы негативного контроля – она была выше в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с потомством здоровых самок (рис. 3B). В возрасте 6 месяцев тенденция сохранялась: у самцов от крыс с осложнен-

ной беременностью уровень ХС ЛПВП был ниже в 1,6 раза ($p < 0,05$), ТГ – выше в 1,3 раза ($p < 0,05$), у самок концентрация ХС ЛПВП была ниже в 1,9 раза ($p < 0,05$) (рис. 3C). Двенадцатимесячные самцы и самки группы негативного контроля имели пониженный уровень ХС ЛПВП в 1,2 раза ($p < 0,05$) и повышенную в 1,3 и 1,6 раза ($p < 0,05$) концентрацию ТГ в сыворотке крови, у самок также был значительно повышен уровень ОХ (в 1,3 раза, $p < 0,05$) по сравнению с группой позитивного контроля (рис. 3D). У самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, в возрасте 18 месяцев уровень ХС ЛПВП был ниже в 2,2 и 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с потомством здоровых животных. В этом же возрасте у самок уровень ОХ и ТГ был выше в 1,3 раза ($p < 0,05$) (рис. 3, E).

В возрасте 3 месяцев у самцов и самок, получавших сукцикард и препарат сравнения, достоверных отличий от группы негативного контроля не было (рис. 3B). Однако к шестимесячному возрасту у самок, которым вводили сукцикард и гопантеную кислоту, уровень ОХ был ниже в 1,2 и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с потомством от крыс с ЭП. Концентрация ХС ЛПВП у самок, получавших сукцикард, была выше в 1,5 раза ($p < 0,05$). Потомство, которое получало гопантеную кислоту, имело более низкие, чем в группе негативного контроля, уровни ТГ (в 1,9 и 1,8 раза ($p < 0,05$) для самцов и самок соответственно) (рис. 3C). В возрасте 12 месяцев у самцов, которым вводили сукцикард, концентрация ОХ была ниже в 1,3 раза ($p < 0,05$). У самок, которые получали сукцикард и гопантеную кислоту, уровень ТГ был ниже в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с потомством, рожденным крысами с осложненной беременностью (рис. 3D). В возрасте 18 месяцев статистически значимые отличия от группы негативного контроля были только у потомства, которому вводили сукцикард: у самцов концентрация ХС ЛПВП была выше в 1,8 раза ($p < 0,05$), а у самок уровень ТГ – ниже в 1,6 раза (рис. 3E).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день существуют исследования, свидетельствующие о том, что воздействие ПЭ во внутриутробном периоде сопряжено с увеличением риска развития эндокринных и метаболических нарушений у детей, как на ранних этапах постнатального развития, так и в отдаленные периоды жизни [5, 6, 18, 19]. Гипертензивные расстройства беременности, включающие хроническую гипертонию, гестационную гипертензию и ПЭ, согласно параметрической модели выживаемости Вейбулла достоверно повышают риск развития эндокринно-метаболических расстройств у детей в возрасте до 18 лет, и могут проявляться в виде ожирения, гиперлипидемии и сахарного диабета [9, 18]. У новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, уровень ОХ и ТГ в сыворотке крови превышает возрастные нормы [20].

Изучение углеводного и липидного обменов у потомства в возрасте 3 и 6 месяцев, рожденного мышами с ЭП, показало повышенную концентрацию глюкозы в крови и больший по сравнению с контрольной группой животных прирост ее при проведении ПГТТ, с одновременной тенденцией к снижению уровня инсулина [21]. У самцов крыс, которые находились на диете с высоким содержанием жира и подверглись действию пренатальной гипоксии, был значительно увеличен уровень глюкозы натощак и наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе [22].

По результатам проведенных нами экспериментов было выявлено, что у потомства крыс с ЭП на ранних (40 дней и 3 месяца) и поздних (6, 12 и 18 месяцев) стадиях онтогенеза наблюдаются нарушения углеводного и липидного обменов. Это проявляется в значительно более высоких по сравнению с потомством здоровых самок приростах уровня глюкозы при проведении ПГТТ, высоком уровне гликированного гемоглобина у самцов, а также повышенной концентрации ОХ и ТГ и низком уровне ХС ЛПВП у крыс группы негативного контроля.

Подобное действие ПЭ может объясняться гипоксическим поражением, характерным для данного осложнения беременности. Его воздействие во время критических периодов развития плода оказывает неблагоприятное влияние на органы и ткани и вызывает нарушение их функционирования в постнатальном онтогенезе [4]. Так, Akhaphong B. и соавт. [23] было показано, что у потомства крыс, рожденных самками с экспериментальной гестационной гипертензией, наблюдается увеличение гибели β -клеток, уменьшение их площади в поджелудочной железе и изменение уровня белка mTOR (mammalian target of rapamycin), регулирующего рост клеток и их выживание.

Еще одним механизмом неблагоприятного воздействия ПЭ на обмен веществ в организме ребенка является гипометилирование импринтинговых генов. Имеются данные о том, что у детей, рожденных матерями с ПЭ, наблюдается aberrантное алкилирование дифференциально метилированных регионов генов *IGF2*, *DLK1* и *MEST*, которые влияют на постнатальный онтогенез. Данный процесс способствует развитию ожирения, диабета, гипертонии и других метаболических нарушений в зрелом возрасте [24–26].

Изменение углеводного и липидного обменов у потомства, вызванное ПЭ у матери, оказывает неблагоприятное действие на здоровье, снижает качество жизни и сокращает ее продолжительность. Поэтому поиск веществ для коррекции подобных осложнений ПЭ является актуальным.

Проведенное нами исследование показало, что курсовое введение в пубертатном периоде производного ГАМК сукцикарда и препарата сравнения достоверно уменьшало прирост уровня глюкозы при проведении ПГТТ у потомства в возрасте 6 месяцев. В возрасте 12 месяцев применение этих веществ в зна-

чительной степени снижало данный показатель только у самок, а в возрасте 18 месяцев – прирост был достоверно ниже, чем в группе негативного контроля, у самок, которым вводили сукцикард. При измерении уровня гликированного гемоглобина, было выявлено, что он был существенно ниже только у шести- и восемнадцатимесячных самцов, получавших сукцикард, по сравнению с группой негативного контроля.

При определении липидного профиля у самцов, которым вводили производное ГАМК и препарат сравнения, наблюдалось снижение уровня ТГ в возрасте 6 месяцев у получавших гопантеную кислоту, уменьшение концентрации ОХ в возрасте 12 месяцев и увеличение ХС ЛПВП в возрасте 18 месяцев у получавших сукцикард. У шестимесячных самок, которым вводили сукцикард и препарат сравнения, снижался уровень ОХ и ТГ, и увеличивался ХС ЛПВП, а у двенадцатимесячных – уменьшалась концентрация ТГ в сыворотке крови. В возрасте 18 месяцев достоверные отличия от группы негативного контроля были выявлены только для самок, получавших сукцикард, уровень ТГ у них был ниже.

Эти данные свидетельствуют о том, что производное ГАМК сукцикард и гопантеная кислота способствуют улучшению показателей углеводного и липидного обменов на поздних стадиях онтогенеза (6, 12 и 18 месяцев) у потомства крыс с ЭП. По эффективности действия сукцикард превышал или был сопоставим с препаратом сравнения.

Полученные результаты можно объяснить фармакологическими свойствами соединений, составляющих сукцикард (композиция фенилпирацетама и янтарной кислоты). S и R энантиомеры фенилпирацетама являются селективными ингибиторами обратного захвата дофамина и проявляют сродство к переносчику дофамина DAT (dopamine transporter) [27]. При этом известно, что катехоламины и лекарственные препараты, которые стимулируют высвобождение или блокируют обратный захват эндогенных катехоламинов, подавляют аппетит. В экспериментальном исследовании пероральное введение S-фенилпирацетама в течение 8 и 12 недель мышам, находящимся на «западной диете», и крысам линии Zucker, страдающим ожирением, соответственно приводило к значительному уменьшению веса и жировой массы у животных. Кроме того, у них отмечалось снижение уровня глюкозы при проведении ПГТТ [28].

Другой предположительный механизм благоприятного влияния сукцикарда на показатели углеводного и липидного обмена потомства может быть связан с тем, что фенилпирацетам и янтарная кислота, входящие в его состав, способны устранять гипоэнергетическое состояние клеток поджелудочной железы. Первый имеет выраженную антигипоксическую активность, стимулирует окислительно-восстановительные процессы, увеличивает утилизацию глюкозы

клетками [29]. Янтарная кислота является метаболитом цикла Кребса, может способствовать повышению образования НАДН+Н⁺, ФАДН₂ и, как следствие, продукции АТФ в митохондриях. В раннее проведенных исследованиях, было показано, что введение сукцикарда после хронической алкогольной интоксикации приводит к снижению уровня первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, увеличению активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в митохондриях клеток сердца и головного мозга, а также ограничению митохондриальной дисфункции [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ЭП негативно влияет на показатели липидного и углеводного обменов потомства, как на ранних этапах (40 дней и 3 месяца), так и в более отдаленные периоды (6, 12 и 18 месяцев) индивидуального развития. Производное ГАМК сукцикард уменьшает отрицательное действие ЭП, что позволяет предположить возможность разработки на его основе безопасного и высокоэффективного препарата для превентивной коррекции нарушений углеводного и липидного обменов у детей, родившихся от матерей с ПЭ.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Музыка Е.А. – проведение основных этапов эксперимента, анализ и интерпретация данных, написание статьи.
Перфилова В.Н. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение для публикации рукописи.

Нестерова А.А. – анализ и интерпретация данных.

Суворин К.В. – проведение основных этапов эксперимента.

Тюренков И.Н. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Hui Qing Lu, Rong Hu Lasting effects of intrauterine exposure to preeclampsia on offspring and the underlying mechanism // *AJP Rep.* – 2019. – Vol. 9, No.3. – P. e275–e291. DOI: 10.1055/s-0039-1695004.
- Галина Т.В., Девятова Е.А., Гагаев Ч.Г. Преэклампсия: новые аспекты патогенеза, концепции скрининга и профилактики // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2017. – № 3. – С. 67–77.
- Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A., Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2019. – Vol. 15, No.5. – P. 275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6.
- Stojanovska V., Scherjon S.A., Plösch T. Preeclampsia as modulator of offspring health // *Biol. Reprod.* – 2016. – Vol. 94, No.3:53. – P. 1–10. DOI: 10.1095/biolreprod.115.135780.
- Lin S., Leonard D., Co M.A., Mukhopadhyay D., Giri B., Perger L., Beeram M.R., Kuehl T.J., Uddin M.N. Pre-eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health // *Transl. Res.* – 2015. – Vol. 165, No.4. – P. 449–463. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.10.006.
- Wu C.S., Nohr E., Bech V.H., Vestergaard M., Catov J.M., Olsen J. Health of children born to mothers who had pre-eclampsia: a population-based cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 201, No.3. – P. 269.e1–269.e10. DOI:10.1016/j.ajog.2009.06.060.
- Тумаева Т.С., Балыкова Л.А. Особенности метаболических процессов у детей, рожденных путем кесарева сечения, в раннем периоде адаптации: роль церебральной ишемии // *Вопросы современной педиатрии.* – 2015. – Т. 14, No.3. – С. 374–379. DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1373.
- Альбакасова А.А., Евстифеева Г.Ю., Ветеркова З.А., Суменко В.В., Красиков С.И., Шарапова Н.В. Характеристика липидного спектра сыворотки крови у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // *Вестник ОГУ.* – 2012. – Т. 137, №1. – С. 189–192.
- Washburn L., Nixon P., Russell G., Snively B.M., O’Shea T.M. Adiposity in adolescent offspring born prematurely to mothers with preeclampsia // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 162, No.5. – P. 912–917. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.10.044.
- Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Резникова Л.Б., Смирнова Л.А., Рябуха А.Ф., Сучков Е.А., Кузнецов К.А. Производные ГАМК цитрокард и салифен уменьшают тяжесть течения экспериментального гестоза // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2014. – Т. 157, №1. – С. 49–52.
- Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Карамышева В.И., Попова Т.А., Лебедева С.А., Михайлова Л.И., Жакупова Г.А. Гравидопротекторное действие фенибута при экспериментальной преэклампсии // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2014. – Т. 77, №11. – С. 6–10.
- Бурчинский С.Г. ГАМК-ергические средства в фармакотерапии хронической церебральной ишемии // *Международный неврологический журнал.* – 2015. – №1(71). – С. 101–105.
- Tyurenkov I.N., Popova T.A., Perfilova V.N., Zhakupova G.A., Ostrovsky O.V., Lebedeva S.A. Effect of RSPU-189 compound and sulodexide on placental mitochondrial respiration in female rats with experimental preeclampsia // *SOJ Gynecology, obstetrics and women’s health.* – 2016. – No.2(2). – P. 7. DOI: 10.15226/2381-2915/2/2/00112.
- Попова Т.А., Хусаинова Г.Х., Прокофьев И.И., Перфилова В.Н., Тюренков И.Н., Багметова В.В., Малюженко И.В., Ганзикова Н.С., Дудченко Г.П., Островский О.В. Коррек-

- ция производными нейроактивных аминокислот алкогольных повреждений митохондрий клеток сердца и головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – №2. – С. 176–181.
15. Тюренков И. Н. Поиск в ряду производных ГАМК лекарственных средств лечения нейродегенеративных поражений // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №. 5. – С. 32–34.
 16. Воронина, Т.А. Пантогам и пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования / под ред. Копелевича В.М. М.: Триада-фарм, 2009. С. 11–30.
 17. Спасов. А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Тибирькова Е.В., Проскурина И.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению пероральных лекарственных средств для лечения сахарного диабета / В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. – М.: Гриф и К. 2012. – 944 с.
 18. Paz Levy D., Sheiner E., Wainstock T., Sergienko R., Landau D., Walfisch A. Evidence that children born at early term (37-38-6/7 weeks) are at increased risk for diabetes and obesity-related disorders // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 217, No.5. – P. 588.e1–588.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.07.015.
 19. Khalyfa A., Cortese R., Qiao Z., Ye H., Bao R., Andrade J., Gozal D. Late gestational intermittent hypoxia induces metabolic and epigenetic changes in male adult offspring mice // J. Physiol. – 2017 – Vol. 595, No.8. – P. 2551–2568. DOI: 10.1113/JP273570.
 20. Токбергенова С.М, Калменова П.Е., Оспанова Ш.М., Кемельбеков К.С. Особенности состава липидов при церебральной ишемии у новорожденных детей // Вестник КазНМУ. – 2013. – №4(2). – С. 200–201.
 21. McDonnold M., Tamayo E., Kechichian T., Gamble P., Longo M., Hankins G.D., Saade G.R., Costantine M.M. The effect of prenatal pravastatin treatment on altered fetal programming of postnatal growth and metabolic function in a preeclampsia-like murine model // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 210, No.6. – P. 542.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.01.010.
 22. Shah A., Reyes L.M., Morton J.S., Fung D., Schneider J., Davidge S.T. Effect of resveratrol on metabolic and cardiovascular function in male and female adult offspring exposed to prenatal hypoxia and a high-fat diet // J. Physiol. – 2016. – Vol. 594, No.5. – P. 1465–1482. DOI: 10.1113/JP271133.
 23. Akhaphong B., Lockridge A., Jo S., Mohan R., Wilcox J.A., Wing C.R., Regal J.F., Alejandro E.U. Reduced uterine perfusion pressure causes loss of pancreatic β -cell area but normal function in fetal rat offspring // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2018. – Vol. 315, No.6. – P.1220-1231. DOI: 10.1152/ajpregu.00458.2017.
 24. Jing He, Aiping Zhang, Min Fang, Rong Fang, Jiamei Ge, Yuan Jiang, Hong Zhang, Cong Han, Xiaoqun Ye, Danqing Yu, Hefeng Huang, Yun Liu, Minyue Dong Methylation levels at IGF2 and GNAS DMRs in infants born to preeclamptic pregnancies // BMC Genomics. – 2013. – No.14: 472. DOI: 10.1186/1471-2164-14-472.
 25. von Ehr J., von Versen-Höynck F. Implications of maternal conditions and pregnancy course on offspring's medical problems in adult life // Arch. Gynecol. Obstet. – 2016 – Vol. 294, No.4. – P. 673–679. DOI: 10.1007/s00404-016-4178-7.
 26. Wang X., Wan L., Weng X., Xie J., Zhang A., Liu Y., Dong M. Alteration in methylation level at differential methylated regions of MEST and DLK1 in fetus of preeclampsia // Hypertens. Pregnancy. – 2018. – Vol. 37, No.1. – P. 1–8. DOI: 10.1080/10641955.2017.
 27. Zvejniece L., Svalbe B., Veinberg G., Grinberga S., Vorona M., Kalvinsh I., Dambrova M. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2011. – Vol. 109, No.5. – P.407-12. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00742.x
 28. Zvejniece L., Svalbe B., Vavers E., Makrecka-Kuka M., Markarova E., Liepins V., Kalvinsh I., Liepinsh E., Dambrova M. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 2017. – Vol. 160. – P. 21–29. DOI: 10.1016/j.pbb.2017.07.009
 29. Белоусов Ю.Б., Мухина М.А. Фенотропил – ноотропный препарат нового поколения // Качественная Клиническая Практика. – 2005. – № 3.

АВТОРЫ

Музыко Елена Андреевна – аспирант кафедры фармакологии и фармации ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0535-9787. E-mail: muzyko.elena@mail.ru

Перфилова Валентина Николаевна – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и фармации ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2457-8486. E-mail: vnperfilova@mail.ru

Нестерова Алла Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии Пятигорского медико-фармацевтического инсти-

тута – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3140-3016. E-mail: aanesterova2013@gmail.com

Суворин Кирилл Витальевич – студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kvsuvorin1@mail.ru

Тюренков Иван Николаевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармации ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7574-3923. E-mail: fibfuv@mail.ru

УДК 658.5.011/615



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР МЕТОДОЛОГИЙ ОЦЕНКИ СТОИМОСТИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И БРАЗИЛИИ

Г.И. Сыраева^{1,2}, А.С. Колбин¹, А.В. Матвеев^{3,4}, В.С. Панежина²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² ООО «НИЦ Эко-безопасность»

196143, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, 65

³ Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»

295007, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования «РМАПО»

125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, строение 1

E-mail: syraevagulnara@gmail.com

Получено 28.05.2020

Принята к печати 25.10.2020

Цель работы: рассмотреть методологии оценок финансовых затрат на сопровождение нежелательных лекарственных реакций на примере Российской Федерации и Бразилии.

Материалы и методы: для сравнительного анализа использовались материалы, находящиеся в источниках с открытым доступом. Изучение опыта применения методик по оценке бремени нежелательных лекарственных реакций проводилось с использованием систем расчета оплаты медицинской помощи по клинко-статистическим и клинко-профильным группам, методики оценки тяжести осложнений Национального института рака США, лекарство-ассоциированных проблем и модели «дерева решений».

Результаты: при сравнении затрат на ведение нежелательных реакций в РФ и Бразилии были получены следующие результаты: в РФ оценить «стоимость» реакций можно только для ограниченного числа нозологических групп, которые регламентированы классификацией заболеваний по клинко-статистическим группам; в Бразилии при прогнозировании затрат на ведение нежелательных реакций используется сочетание метода «дерева решений» и метода Дельфи. В РФ стоимость сопровождения реакций третьей степени тяжести по STCAE v. 4.03 и выше составляет от 26849,22 руб. до 26196,37 руб. для Северо-Западного региона (г. Санкт-Петербург). В Бразилии стоимость сопровождения реакций составляет от 13 долларов США (затраты, при развитии лучшего для пациента сценария) до 574 долларов США (затраты, при развитии худшего для пациента сценария), что составляет около 975 и 43000 рублей, соответственно. Внедрение методик, позволяющих прогнозировать развитие и потенциальные исходы нежелательных реакций, а также учёт опыта зарубежных коллег при их моделировании, позволит снизить экономические затраты в РФ на федеральном уровне.

Заключение: для анализа экономической стоимости и дальнейшего прогнозирования требуется совершенствование существующих методологий. Применяемые в РФ модели («дерево решений», классификации заболеваний по группам, модель Маркова) не учитывают временной фактор, соответственно, при планировании анализа потенциальных затрат на НЛР требуется дополнение методов такими инструментами как QALY, YLL, YLD

Ключевые слова: нежелательные лекарственные реакции; фармаконадзор; фармакоэкономика; моделирование; бремя болезни

Список сокращений: АИС – Автоматизированная информационная система; ГТС – Генеральное тарифное соглашение; КПГ – Клинико-профильная группа; КСГ – Клинико-статистический группа; ЛП – Лекарственный препарат; ЛС – Лекарственное средство; НЛР – Нежелательная лекарственная реакция; ННР – Непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции; ОРИТ – Отделение реанимации и интенсивной терапии; ПГГ – Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; СКЗ – Средневзвешенный весовой коэффициент затратноёмкости; СННР – Серьёзные непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции; ФЭК – Фармакоэкономика; DALY – Disability Adjusted Life Year/эквивалент потери 1 года здоровой жизни; DRM – Drug-Related Morbidities/заболевания связанные с приемом лекарственных средств; DRP – Drug Related Problems/проблемы связанные с приемом лекарственных средств; GBD – Global Burden of Disease/глобальное бремя заболевания; HLE – Healthy Life Expectancy/ожидаемая продолжительность здоровой жизни; MedDRA – Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs/Медицинский словарь для регуляторной деятельности; MMR – Maternal Mortality Ratio/коэффициент материнской смертности; NMP – New Medical Problem/новая медицинская проблема; NPS – National Pharmacovigilance System/национальная система фармаконадзора; PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe/Европейская сеть фармацевтической опеки; SAR – Serious Adverse Reaction/серьёзные нежелательные (лекарственные) реакции; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment/шкала оценки органной недостаточности у пациентов, находящихся на интенсивной терапии; SUS – Sistema Unico de Sau/система здравоохранения Бразилии; SUSAR – Serious Unexpected Serious Adverse Reaction/серьёзные непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции; TF – Treatment Failure/неудача лечения; QALY – Quality-adjusted life year/качество жизни с поправкой на год; UADR – Unexpected Adverse Drug Reaction/непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции; USD – United States dollar/доллар США; YLL – Years of Life Lost/потерянные годы жизни; YLD – Years Lived with Disability/годы жизни связанные с инвалидностью.

Для цитирования: Г.И. Сыраева, А.С. Колбин, А.В. Матвеев, В.С. Панежина. Сравнительный обзор методологий оценки стоимости нежелательных лекарственных реакций в Российской Федерации и Бразилии. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):336-344. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-336-344

© Г.И. Сыраева, А.С. Колбин, А.В. Матвеев, В.С. Панежина, 2020

For citation: G.I. Syraeva, A.S. Kolbin, A.V. Matveev, V.S. Panzhina. Comparative review of methodologies for estimating the cost of adverse drug reactions in the Russian Federation and Brazil. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):336-344. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-336-344

COMPARATIVE REVIEW OF METHODOLOGIES FOR ESTIMATING THE COST OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE RUSSIAN FEDERATION AND BRAZIL

G.I. Syraeva^{1,2}, A.S. Kolbin^{1,3}, A.V. Matveev^{4,5}, V.S. Panezhina²

¹ First St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov 6–8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russia, 197022

² Research Center "Eco-safety"

65, Yuri Gagarin Ave., St. Petersburg, Russia, 196143

³ Medical Academy named after S.I. Georgievsky (structural unit)

of "Crimean Federal University named after S.I. Vernadsky"

5/7, Lenin Bul., Simferopol, Republic of Crimea, Russia, 295007

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (RMA CPE)

Bld. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, Russia, 125993

E-mail: syraevagulnara@gmail.com

Received 28 May 2020

Accepted 25 Oct 2020

The aim of the review article was to highlight the methodologies for assessing the financial costs of adverse drug reactions exemplified by the Russian Federation and Brazil.

Materials and methods: for a comparative analysis, materials from open sources were used. The study of the experience of methods used for assessing the burden of adverse drug reactions, was carried out using the system for calculating payments for medical care by clinical-statistical and clinical-profile groups, the methodology for assessing the severity of adverse events of the US National Cancer Institute, drug-associated problems, and "the decision tree" model.

Results. When comparing the costs of ADR management in the Russian Federation and Brazil, the following results have been obtained: in the Russian Federation, the "cost" of reaction can be estimated only for a limited number of nosological groups that are regulated by the classification of diseases by clinical and statistical groups; in Brazil, when predicting the costs of adverse reactions management, the combination of "the decision tree" method and the Delphi method is used. In the Russian Federation, the cost of the 3rd and above severity adverse event (according to CTCAE v. 4.03), varies from 26,849.22 up to 26,196.37 RUB in the North-West region (St. Petersburg). In Brazil, the cost of ADR ranges from 13 USD (the best scenario for the patient) to 574 USD (the worst scenario for the patient), which is about 975 and 43,000 RUB, respectively. The introduction of methods that make it possible to predict the development and potential outcomes of adverse drug reactions, as well as taking into account the experiences of foreign colleagues in their modeling, will reduce economic costs in the Russian Federation at the federal level.

Conclusion: for the economic value analysis and further forecasting, an improvement of existing methodologies is required. The models used in the Russian Federation ("the decision tree", classification of diseases by clinical groups, Markov model) do not take into account the time factor, therefore, when planning the analysis of potential costs for adverse reactions, it is necessary to reinforce the methods with such tools as QALY, YLL, and YLD.

Keywords: adverse drug reactions; pharmacovigilance; pharmacoconomics; modeling; disease burden

Abbreviations: ADRs – Adverse drug reactions; AIS – Automatic information system; CICU – Critical and intensive care unit; ALV – artificial lung ventilation; ARCADE – Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database; AWF – average weight factor; CPG – Clinical profile group; CSG – Clinical statistic group; DALY – Disability Adjusted Life Year; DRM – Drug-Related Morbidities; DRP – Drug Related Problems; GBD – Global Burden of Disease; GTA – General Tariff Agreement; HLE – Healthy Life Expectancy; ICU – intensive care unit; MedDRA – Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; MMR – Maternal Mortality Ratio; MS – Medical substance; NMP – New Medical Problem; NPS – National Pharmacovigilance System; PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe; PE – Pharmacoconomics; PSG – The program of state guarantees of free provision of medical care to citizens; QALY – Quality-adjusted life year; SADR – Serious Adverse Drug Reaction; SAR – Serious Adverse Reaction; SGBP – Program of state guarantees for free provision of medical care to citizens; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment; SUS – Sistema Unico de Saude; SUSAR – Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction; TF – Treatment Failure; UADR – Unexpected Adverse Drug Reaction; UAE – Unexpected adverse events; USD – United States dollar; WACIF – Weighted average cost intensity factor; YLL – Years of Life Lost; YLD – Years Lived with Disability.

ВВЕДЕНИЕ

Экономические затраты на лекарственное обеспечение выходят на первый план при планировании бюджета системы здравоохранения [1]. При этом необходимо учитывать не только пользу назначенных лекарств, но потенциальные риски и прогнозируемость развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Всесторонняя оценка соотношения «риск/

польза» при назначении лекарственных препаратов (ЛП) должна включать в себя анализ клинической эффективности, профиля безопасности, потенциальных экономических последствий [2]. Методологически подходы для оценки фармакоэкономических параметров могут быть разнообразными и включают в себя: анализ баз данных об известных НЛР с последующим формированием выводов и рекомендаций

для минимизации потенциальных затрат на сопровождение НЛР; данные клинических исследований с высокой степенью доказательности; результаты клинико-экономических исследований; фармакоэкономический анализ [3].

Нежелательные лекарственные реакции – неблагоприятные и непреднамеренные реакции в ответ на применение или отмену лекарственного средства, назначенного в терапевтических дозах человеку для профилактики, диагностики, терапии или для изменения физиологических функций [4]. Целью постоянного мониторинга НЛР является не только выявление ранее неизвестных медицинских эффектов и потенциальных межлекарственных взаимодействий, но и контроль увеличения частоты возникновения известных НЛР и/или их тяжести, идентификация факторов риска и возможных механизмов, являющихся их причиной, распространение информации, требуемой для совершенствования назначения лекарственных средств [5].

Для всесторонней оценки события, связанного с развитием НЛР, в общемировой и российской практике также учитывают наличие и/или отсутствие критерия(ев) серьезности и оценивают предвиденность события. Соответственно, реакции с учётом вышеуказанного могут быть классифицированы как непредвиденные нежелательные реакции (ННР, Unexpected Adverse Drug Reaction – UADR), серьезные нежелательные реакции (СНР, Serious Adverse Reaction – SAR) и серьезные непредвиденные нежелательные реакции (СННР, Serious Unexpected Serious Adverse Reaction – SUSAR) (Официальный сайт Росздравнадзора, 2020). Сбор данных о НЛР в различных странах осуществляют стереотипно – формируют формы-извещения, которые содержат данные, позволяющие идентифицировать пациента, подозреваемое лекарственное средство (ЛС), описание НЛР, а также информацию об источнике [6].

Согласно информации сотрудников Росздравнадзора, около 30% получаемых ими извещений не содержат минимума необходимых данных для проведения полноценного анализа [8].

Отклонения при проявлении НЛР обусловлены различными особенностями популяции (демографическими, генетическими и пр.). Кроме того, степень проявления НЛР может быть объяснена условиями производства лекарства и его транспортировкой. Все это не позволяет в полной мере экстраполировать имеющиеся зарубежные данные на российскую практику и требует проведения исследований, посвящённых изучению НЛР на территории Российской Федерации.

Система фармаконадзора, которая внедрена в рутинную медицинскую практику на пострегистрационном этапе использования лекарств по всему миру, позволяет аккумулировать и оценивать данные о НЛР [9]. Работа с этими ресурсами направлена на сбор и анализ информации относительно случа-

ев развития нежелательных явлений, не указанных в инструкции по медицинскому применению, СНР, СННР, ННР, особенности межлекарственных взаимодействий. Собранный информацию оценивают специалисты регуляторных органов, зачастую с привлечением экспертных организаций. Базы данных НЛР, которые ведутся ВОЗ, национальными регуляторными органами, аккумулируют информацию о событиях, связанных с безопасностью лекарственных препаратов, например, Vigibase, Eudravigilance, FAERS и др. В Российской Федерации внедрена автоматизированная система (АИС) внесения сведений о НЛР «ФАРМАКОНАДЗОР» [10]. На территории Республики Крым также функционирует региональная база ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database), кумулирующая данные спонтанных сообщений в регионе с 2009 г. [11]. В Латинской Америке (Бразилия) существует своя национальная система фармаконадзора (National Pharmacovigilance System (NPS)), которая функционирует в составе Национального агентства наблюдения за здоровьем Бразилии (National Health Surveillance Agency; ANVISA) [12].

Вне зависимости от типа локальной системы фармаконадзора и оценки фармакобезопасности, полученные данные позволяют сделать предварительный вывод относительно профиля безопасности и эффективности ЛС. Однако, система репортирования с использованием карт-извещений не учитывает временной фактор при развитии НЛР, не позволяет оценить фармакоэкономические затраты при ведении конкретной НЛР, в том числе не прямые затраты и не позволяет делать прогнозы в отношении развития НЛР.

Поэтому **ЦЕЛЬЮ** данной статьи авторы определили рассмотрение используемых методологий оценок финансовых затрат на сопровождение нежелательных лекарственных реакций, а в качестве примера были выбраны Российская Федерация и Бразилия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Затраты на НЛР необходимо учитывать комплексно, то есть принимать во внимание целый ряд проблем, ассоциированных с НЛР. Для этого может быть использован ряд фармакоэкономических (ФЭК) методологических подходов. Основные этапы анализа, при этом, можно разделить на два больших блока (направления): фармакоэкономический и фармакоарифметический. В первом после оценки экономической, клинической составляющей и их синтеза, оценивают устойчивость результатов, проводят анализ чувствительности, после чего формируют выводы и дают рекомендации, ориентированные на принятие решений в сфере здравоохранения. Во втором блоке проводят оценку экономической составляющей (затраты на фармакотерапию), и после оценки устойчивости результатов и чувствительности, формируют выводы, но в отличие от первого направления, они

не являются приоритетными в принятии решений для всей системы охраны здоровья населения.

Для оценки «стоимости» НЛР очевидно требуется более систематизированный подход, с оценкой возможных исходов и детальной маршрутизацией пациента. Судьбу (маршрут) пациента в ФЭК моделях можно обрисовать как с использованием модели «дерева решений» (decision tree), так и прибегая к модели Маркова (или же комбинации этих двух методов). Все три подхода имеют определенные преимущества и недостатки. Так, модель «дерева решений» рассматривает состояние системы (в данном случае – пациента) на входе и на выходе, и конечное состояние, т.е. выход из модели определяется суммой изначально заданных событий, развивающихся последовательно и имеющих определённую степень вероятности возникновения. При заключительной оценке ряд факторов, например, временной, исключаются. В отличие от моделей типа «дерево решений», рассматривающей состояние системы на входе и на выходе, Марковские модели (рис. 1) учитывают вероятность перехода системы из одного своего состояния в другое в течение т.н. Марковского цикла, т.е. заданного временного интервала [13, 14].

На рисунке 1 представлен граф возможной в нашем случае модели Маркова. Представлены несколько состояний пациента: «Здоровье», «НЛР», «Смерть» и известна «Болезнь», а также вероятности перехода из одного состояния в другое (P_x) на протяжении заданного временного отрезка. Данный марковский цикл может быть расширен за счет добавления дополнительных состояний. Длительность и кратность циклов зависит от конкретной клинической ситуации,

а учёт дополнительных факторов при построении модели позволяет оценивать прогнозы более точно [14].

Описанные выше модели изначально разрабатывались для прогнозирования исходов инфекционных заболеваний. Впоследствии эти методологии с успехом стали применять при фармакоэкономическом моделировании исходов различных терапевтических и хирургических нозологий, а также при оценке эффективности медицинских технологий. Соответственно, подобные алгоритмы моделирования можно экстраполировать на прогнозирование и течение НЛР, используя существующие базы данных с указаниями частоты и качества исходов.

При проведении оценки стоимости НЛР целесообразным представляется использование европейской системы DRP PCNE (Drug Related Problems; DRP, PCNE; Pharmaceutical Care Network Europe), позволяющей систематизировать события, связанные с вопросами фармакобезопасности в валидированных картах-извещениях. Версии системы PCNE регулярно обновляются, путем периодического пересмотра рабочей группой специалистов. В основе подхода PCNE лежит кодирование проблем по нескольким категориям: проблем, причин, вмешательств и исходов, которые в свою очередь разделяются на подкатегории [11, 15, 16]. Необходимо принимать во внимание и тот факт, что моделирование, направленное именно на оценку экономических затрат при оценке «глобального бремени заболевания» (Global Burden of Disease, GBD), также требует учесть такие показатели как соотношение «затраты/полезность», анализ «влияния на бюджет», а также дисконтирование при временном горизонте планирования более одного года.

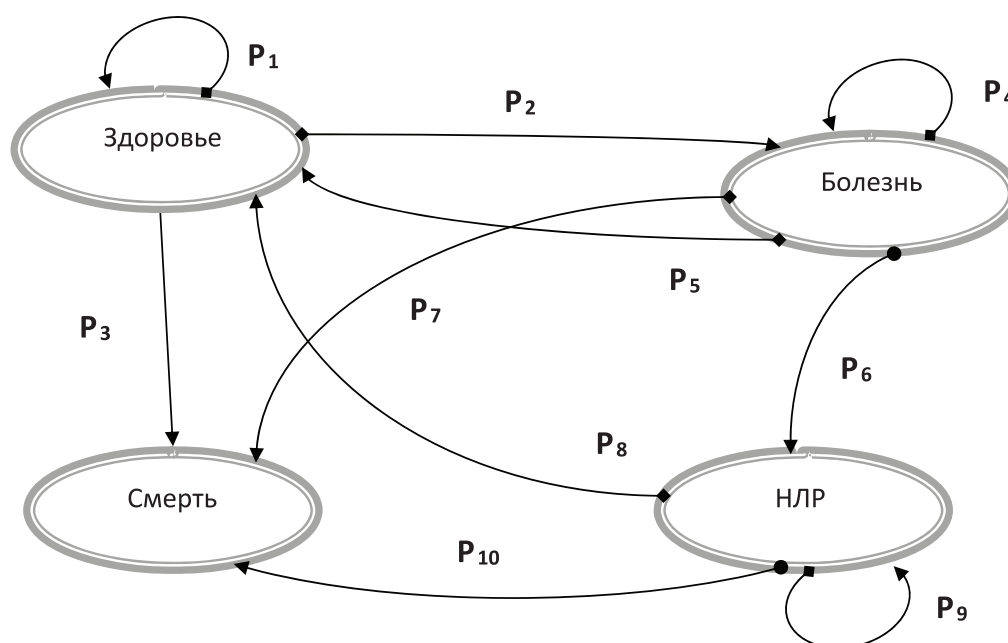


Рисунок 1 – Пример возможного Марковского цикла, где P_x – вероятности перехода одного события в другое

Таблица 1 – Стоимость нежелательных лекарственных реакций на 2019 год, рассчитанная на основе КСГ

Нежелательные явления	Затраты при терапии лекарственным препаратом А, НЛР ≥ 3 ст. (руб.)	Затраты при терапии лекарственным препаратом Б, НЛР ≥ 3 ст. (руб.)
ГТС Санкт-Петербурга	26 849,22	26 196,37
Базовая ставка ПГГ	36 790,16	35 593,73
Федеральные КСГ	70 613,19	76 218,45

Примечание: ГТС – Генеральное тарифное соглашение; ПГГ – Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; КСГ – клиничко-статистическая группа; НЛР – нежелательная лекарственная реакция

Таблица 2 – Результаты экспертной оценки стоимости НЛР при развитии различных сценариев по данным G.de Freitas, 2018 [19]

Исход	Основной анализ		Затраты при развитии лучшего сценария		Затраты при развитии худшего сценария	
	Стоимость затрат (USD)		Стоимость затрат (USD)		Стоимость затрат (USD)	
Без назначения дополнительного лечения	Посещение врача и первичное назначение ЛС	28	Первичное назначение ЛС	13	Посещение врача и первичное назначение ЛС	28
Назначено дополнительное лечение	Посещение врача и первичное назначение ЛС + назначение дополнительного ЛС	42	Первичное назначение ЛС + дополнительный лекарственный препарат	27	Посещение врача и первичное назначение ЛС + дополнительная консультация врача + назначение дополнительного ЛС	57
Требуется консультация специалиста	Посещение врача и первичное назначение ЛС + дополнительная консультация врача + назначение дополнительного ЛС	71	Посещение врача и первичное назначение ЛС	28	Консультация узкого специалиста и первичное назначение ЛС + консультация узкого специалиста + назначение дополнительного ЛС	86
Требуется оказание неотложной помощи	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 2 дня нахождения в стационаре	86	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 1 дня нахождения в отделении реанимации (ОРИТ)	43	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 5 дней нахождения в стационаре	173
Госпитализация или продление госпитализации	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 6 дней нахождения в стационаре	374	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 3 дня нахождения в стационаре	186	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 9 дней нахождения в стационаре	574
Долгосрочное наблюдение в медицинском учреждении	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 30 дней нахождения в стационаре	2715	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 10 дней нахождения в ОРИТ	1418	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 30 дней нахождения в ОРИТ	4191
Смерть	Посещение врача и первичное назначение ЛС	374	Посещение врача и первичное назначение ЛС	101	Посещение врача и первичное назначение ЛС	480

Примечание: USD – доллар США; ЛС – лекарственное средство; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Для учёта временного фактора могут использоваться следующие показатели: смертность, коэффициент материнской смертности (Maternal Mortality Ratio, MMR), годы, связанные с инвалидностью (Years Lived with Disability, YLD), потерянные годы жизни (Years of Life Lost, YLL), ожидаемая продолжительность здоровой жизни (Healthy Life Expectancy, HLE),

эквивалент потери 1 года здоровой жизни (Disability Adjusted Life Year, DALY) и др. [17].

Как видно из описания способов сбора информации относительно НЛР, данные методологии не подразумевают оценки временного фактора, в связи с чем прогнозирование «бремени» НЛР на территории РФ имеет ряд ограничений. Для оценки экономиче-

ских затрат должны учитываться траты на диагностику, лечение, удлинение госпитализации, которые требуются в отношении конкретной нозологии, что также применимо и к НЛР. Помимо этого, также следует принимать во внимание не прямые (косвенные) затраты связаны с пропуском рабочих дней, инвалидизацией, снижением качества жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На федеральном уровне в Российской Федерации ведётся единая база данных о развитии НЛР. Внесение информации осуществляют на основании Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 03.04.2020 г.) «Об обращении лекарственных средств», статья 64 «Фармаконадзор»[®]. Кодирование НЛР в автоматизированной информативной системе Росздравнадзора (АИС РЗН) с апреля 2019 года происходит с использованием классификатора MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs) с указанием системно-органного класса возникшей реакции. Кроме того, указываются контактно лицо, которое предоставило информацию, международное непатентованное наименование, которое вызвало НЛР, его дозировка, даты начала и окончания, степень достоверности причинно-следственной связи события с применением лекарственного препарата, вносятся данные о сопутствующей терапии, пробы с повторным назначением (re-challenge) и отменой подозреваемого препарата (если применимо). Также, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, минимальный объем информации, который необходимо репортировать, включает в себя тяжесть НЛР и наличие/отсутствие критерия(ев) серьезности.

С 2013 года в РФ внедрена система расчёта оплаты медицинской помощи из средств обязательного медицинского страхования путем классификации заболеваний по т.н. «клинико-статистическим группам», которые представляют группы заболеваний, относящихся к одному профилю медицинской помощи и сходных по используемым методам диагностики и лечения пациентов, а также средней ресурсоемкости (стоимость, структура затрат и набор используемых ресурсов). Также для расчетов может использоваться такое понятие как «клинико-профильная группа» (КПГ) – группа КСГ и (или) отдельных заболеваний, объединенных одним профилем медицинской помощи» [19]. В группу КПГ включили те состояния, которые требуют госпитализации в стационар, для них также были выработаны тарифы для оценки осложнений фармакотерапии.

Формирование таких групп осуществляют на основе таких параметров, определяющих относительную емкость затрат лечения, как: диагноз, тип используемой медицинской технологии или вмешательства, возраст больного, пол, сопутствующая патология или осложнения основного заболевания, продолжительность и схема лечения, при необходи-

мости – длительность пребывания на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) а также результаты оценки состояния пациента по клиническим шкалам (например, шкале оценки органной недостаточности у пациентов, находящихся на интенсивной терапии (Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), шкале реабилитационной маршрутизации и др.). Средневзвешенный весовой коэффициент затратноемкости (СКЗ) рассчитывают по заданной формуле, после чего учитывают количество случаев за предыдущий год и планируют какое количество подобных случаев ожидается в следующем году. Размер финансового обеспечения медицинской организации по каждой КСГ или КПГ рассчитывают как сумму стоимости всех случаев госпитализации в стационаре.

В таблице 1, в соответствии с данными за 2019 год, представлена стоимость НЛР 3 степени тяжести по классификации STCAE v. 4.03 в медицинских учреждениях г. Санкт-Петербург.

Следует отметить, что в РФ единая методология оценки стоимости НЛР не разработана. Как правило, результаты наблюдательных исследований и/или данные баз данных подвергают анализу со стороны экспертной группы, которая интерпретирует результаты на основании своей оценки.

Таким образом, стандартизированного подхода к оценке фармакоэкономических затрат в связи с развитием НЛР в РФ до настоящего момента не разработано. Существующие методологии применимы лишь к ограниченному числу нозологических форм, и только к тем событиям, которые требуют стационарного наблюдения. Следовательно, учесть временной фактор и не прямые затраты здравоохранения, спровоцированные НЛР, нельзя. Кроме того, экстраполирование результатов даже при гипотетическом планировании может быть затруднительно ввиду того, что в фармаконадзоре и фармакоэкономике используют разные системы кодирования клинических проявлений и заболеваний (MedDRA, МКБ 10).

В системе здравоохранения некоторых стран Южной Америки, например, Бразилии (для которой подход к оценке бремени хорошо представлен в литературе), используют другой подход, использующий концепцию DRP, т.е. систему, оценивающую все неблагоприятные с медицинской точки события, вызванные неэффективной фармакотерапией и/или несоблюдением рекомендуемых методов лечения. Так, в Бразильской системе здравоохранения SUS (Sistema Unico de Saude – Система Здравоохранения Бразилии) при оценке DRP применяют методологию, изначально разработанную Jonson и Butman, которая базируется на модели «дерева решений», представляющей возможные клинические исходы и прямые экономические затраты. При этом, прямые экономические затраты также учитывают развитие «новых заболеваний», связанных с применением лекарственной терапии (Drug-Related Morbidities; DRM).

Расходы могут быть прямыми, т.е. непосредственные расходы на устранение НЛР, и косвенными (как-то: потерянные рабочие дни, период сниженной работоспособности) [19, 20]. Модель оценивает НЛР на основании 8 базовых характеристик: нелеченое клиническое состояние, неправильный выбор лекарств, субтерапевтическая доза, отказ от приема лекарств, передозировка, развитие НЛР, лекарственные взаимодействия и употребление лекарственных препаратов без соответствующих показаний. Дальнейшее моделирование подразумевает анализ вероятностей и затрат, связанных со следующими терапевтическими результатами: 1) нет необходимости в дополнительном лечении, 2) дополнительное лечение, 3) посещение врача (направление к врачу-специалисту), 4) посещение отделения неотложной помощи – пребывание в больнице менее 24 часов, 5) госпитализация или госпитализация – пребывание в больнице более 24 часов, 6) длительное лечение или предварительная госпитализация – минимальное пребывание в 30 дней в больнице или госпитализация в отделении интенсивной терапии и 7) смерть.

Далее, при анализе события, «дерево решений» может быть представлено несколькими ветвями. В первой ветви «оптимального результата» DRM разделены на три оси взаимоисключающих последовательных негативных событий: 1) неудача лечения (Treatment Failure; TF), 2) новая медицинская проблема (New Medical Problem; NMP) и 3) сочетание новых медицинских проблем и неудачи лечения (NMP/TF). Новая медицинская проблема (NMP) представляет собой эффекты, превосходящие желаемые при фармакотерапии (или нежелательные эффекты фармакотерапии), включая НЛР, зависимость и передозировку. Неудача лечения (TF), включает недостаточные терапевтические эффекты, возникающие из-за неправильного выбора лечения или выбора доз, межлекарственного взаимодействия, взаимодействия лекарственного препарата с пищей, некорректности назначения ЛС, ошибок в приеме лекарств, ненужного использования лекарств и недостаточного соблюдения схемы применения лекарственного средства. Вторая часть «дерева решений» оценивает предполагаемую долю DRM, а третья часть состоит из клинических отрицательных результатов, полученных в результате предыдущих DRM (NMP, TF и NMP/TF) [19, 20].

Ветви дерева взаимоисключающие, следовательно, оценка должна представлять наихудший возможный результат для пациента. Например, пациент, который госпитализирован из-за DRM, вероятно, уже был консультирован на предмет корректировки схемы в лечении в предыдущие консультации со стороны медицинского сотрудника, тем не менее, этот пациент должен быть распределен среди тех, кто был «госпитализирован» и не должен учитываться в других ответвлениях («дополнительное лечение» или «направление к специалисту»).

Метод был усовершенствован посредством привлечения клинических экспертов с применением методики Дельфи, состоящей из двух этапов. На первом этапе модель может быть представлена клиническим экспертам, каждый из которых оценивает вероятности развития описанных выше результатов в соответствии с собственным практическим и клиническим опытом. На втором этапе клинические эксперты знакомятся с прогнозами всех остальных участников. Если прогноз какого-то конкретного медицинского эксперта отличается, он поясняет свою позицию для достижения консенсуса [21].

В качестве примера можно привести оценку стоимости НЛР, проведенную в одном из стационаров в соответствии с описанной выше методологией de Freitas с соавт. [20]. В качестве экспертов были привлечены 48 врачей-специалистов, из которых 44 были клиническими фармакологами. Результаты оценки стоимости НЛР при развитии различных сценариев, рассчитанные авторами, предоставлены в табл. 2.

Следует отметить, что данное исследование является репрезентативным для 36% населения Бразилии [21]. С помощью группы клинических экспертов было установлено, что более половины (59%) пациентов имели DRM при использовании хотя бы одного лекарства после посещения медицинской организации/приёма у сертифицированного врача-специалиста. Исследования также демонстрируют, что при амбулаторном визите пациента, в результате выписывают рецепт как минимум на один ЛС. Эта оценка совместима с другими бразильскими и мировыми данными, которые указывают, что от 50% до 86% консультаций приводят к назначению лекарственных средств [22]. На основании модели «дерева решений» и экспертной оценки, средние стоимости различных НЛР при прогнозировании были следующими: NMP, TF и соотношение NMP/TF составили 216 USD, 240 USD и 282 USD, соответственно. Результаты показывают, что среди тех пациентов, которым оказана амбулаторная помощь и которые получали хотя бы одно лекарство, 19,5%, 26,8% и 13% имели соответственно NMP, TF и NMP/TF. Эти данные сопоставимы с другими исследованиями, в которых использовался тот же метод (NMP, 10,3%, 28,7%; TF, 16,0%, 23,4%; и NMP/TF, 6,5%, 14,0%). Стоимость медицинского обслуживания пациента, у которого развилась НЛР составляла 155 USD. Среднегодовые затраты здравоохранения Бразилии на обслуживание НЛР колеблются в диапазоне от 9,1 миллиардов USD до 27,2 миллиардов USD (диапазон указан при лучшем и худшем сценариях соответственно). Из этих затрат 3 миллиарда USD будут потрачены на первичную госпитализацию, 10,8 миллиардов USD – на продление госпитализации, которая будет являться основным осложнением НЛР. Дополнительные консультации специалистов, а также нахождение пациентов в ОПИТ будут стоить 2 миллиарда USD и 900 миллионов USD соответственно [19–21].

Объяснение причин вышеупомянутых проблем заключается в неудачах, связанных с мониторингом лечения, трудностями, связанными с терапевтической приверженностью или приемом лекарств, а также вопросы, связанные с выбором или назначением лекарств. По оценкам экспертов, от 53% до 60% новых медицинских проблем (NMP) и неудач лечения (TF) можно было бы избежать, если бы пациенты, находящиеся на амбулаторном лечении, получали услуги по оказанию фармацевтической помощи.

Существующие литературные данные подтверждают, что НЛР являются актуальной проблемой современной фармакоэкономики. К сожалению, существующие системы фармаконадзора не могут решить ряд проблем, а именно – низкую активность исследователей в отношении выявления НЛР, регистрации и передачи сведений о НЛР, низкую осведомленность населения о потенциальном риске развития НЛР, низкое качество отправляемый спонтанных сообщений и пр.

Одним из приоритетных направлений системы российского здравоохранения последних нескольких лет является контроль эффективности, безопасности и качества лекарственных препаратов, применяющихся на различных этапах клинико-диагностического процесса. Опыт бразильской системы оценки фармакобезопасности демонстрирует, что внедрение системы консультирования фармакологом/клиническим фармакологом перед назначением лекарственного средства в конкретной клинической ситуации является экономически эффективными. Несоответствующие рецепты и отсутствие контроля за пациентами являются наиболее распространенными причинами развития НЛР. Новые заболевания и ухудшение существующих состояний, требующие госпитализации, связанные с приемом лекарств, зачастую можно было бы избежать.

Большинство НЛР объясняются нарушениями в коммуникации (между пациентами, лицами, осуществляющих уход, и медицинскими работниками), неудовлетворительным соблюдением режима лечения и отсутствием знаний о ЛС, об их дозировках, режимах приема и потенциальных межлекарственных взаимодействиях. Ведущей задачей для медицинских работников, является всестороннее консультирование пациентов в отношении назначаемого ЛС.

Достаточные знания специалистов здравоохранения в области фармакобезопасности позволят им снизить частоту серьезных непредвиденных проявлений лекарственных реакций, а также предотвращать связанные с применением ЛС состояния.

Всесторонний анализ информации, связанной с вопросами фармакобезопасности может стать эффективным экономическим инструментом для оптимизации расходов в системе здравоохранения. При оценке экономических затрат можно использовать различные методологии моделирования либо их комбинации, однако при прогнозировании важно учитывать не только прямые и косвенные затраты, но также и исходы НЛР, которые в свою очередь, могут серьезно повлиять на дальнейшее качество жизни. Методики учета экономической оценки НЛР практически не используются в российской практике, за исключением классификации заболеваний по КСГ/КПГ для расчёта оплаты медицинской помощи из средств обязательного медицинского страхования. В целом, количество исследований по данному вопросу ограничено и требует активной разработки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применяемые в РФ модели анализа экономической стоимости и дальнейшего прогнозирования затрат, в отличие от бразильского подхода, не учитывают временной фактор, соответственно, при планировании анализа потенциальных затрат на НЛР требуется дополнение методов такими инструментами как QALY, YLL, YLD и пр.

Внедрение в российскую рутинную медицинскую практику методик оценки экономического бремени НЛР позволит снизить прямые и непрямые затраты, связанные с осложнениями фармакотерапии. Как показал обзор бразильской практики, анализ экономической целесообразности назначения того или иного лекарственного средства также должен подвергаться критическому анализу, а окончательное же решение должно приниматься коллегиально с привлечением врача-клинического фармаколога. Такой подход позволит не только спрогнозировать затраты на медицинские вмешательства, но и учесть потенциальные издержки на модификацию фармакотерапии по причине развития потенциальных НЛР.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа не имела финансирования от сторонних организаций.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сыраева Г.И. – проведение литературного поиска, написание исходного текста статьи, резюме;
Колбин А.С. – формирование цели и задач исследования, редакция текста;
Матвеев А.В. – редакция статьи, подготовка англоязычного текста, подготовка иллюстраций;
Панежина В.С. – проведение литературного поиска, подготовка раздела «Материалы и методы»;

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Варпаева И.А., Лапшина С.А. Современные тенденции дифференцированного ценообразования в аптечной сети // Финансовая аналитика: проблемы и решения. – 2014. – № 40. – С. 22–34.
2. Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Горячев Д.В. Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2017. – Т. 7. – № 2. – С. 92–96. DOI: 10.30895/1991-2919-2017-7-2-92-97.
3. Гомон Ю.М., Колбин С.А., Мазуренко С.О., Иванов И.Г. Принципы проведения клинико-экономического анализа антимикробных препаратов // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 2. – С. 35–44. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10071.
4. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]. URL: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/techreg/deptexreg/oo/Documents/Надлежащая_практика_фармаконадзора_ред_20141106_на_сайт.pdf (дата обращения: 11.09.2020)
5. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования – итоги двух лет и перспективы // Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской техники. – 2019. – № 3. – С. 8–14. DOI:10.21518/1561-5936-2019-3-8-14.
6. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям [Электронный ресурс]. URL: http://acto-russia.org/files/ACTO_open_letter.pdf (дата обращения: 1.01.2020)
7. Шубникова Е.В., Дармостукова М.А., Букатина Т.М., Каперко Д.А., Вельц Н.Ю., Казаков А.С., Снегирева И.И., Журавлева Е.О., Кутехова Г.В. О зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных реакциях лекарственных средств // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т. 7. – №1. – С. 15–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-1-15-22.
8. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор) // Качественная клиническая практика. – 2013. – №3. – С. 40–45.
9. Колбин А.С. [и др.]. Фармаконадзор / А.С. Колбин, С.К. Зырянов, Д.Ю. Белоусов, Л.И. Логиновская, О.А. Карпенко, А.В. Матвеев [и др.]. Москва: ОКИ: Буки-Веди. – 2019. – 248 с.
10. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Электронные сервисы. Автоматизированная система «Фармаконадзор» [Электронный ресурс]. URL: http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais (дата обращения: 11.09.2020)
11. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коряева 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.
12. The Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA) [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/WA_1.pdf (дата обращения: 11.09.2020)
13. Briggs A., Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation // Pharmacoeconomics. – 1998. – Vol. 13. – No.4. – P. 397–409. DOI: 10.2165/00019053-199813040-00003.
14. Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. Методология моделирования в фармакоэкономике // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – №4. – С. 8–15.
15. Eichenberger P.M., Lampert M.L., Kahmann I.V., van Mil J.W., Hersberger K.E. Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system // Pharm World Sci. – 2010. – Vol. 32. – No.3. – P. 362–72. DOI: 10.1007/s11096-010-9377-x.
16. Зименковский А.Б., Рывак Т.Б., Ханьк Л.Н. Концепция DRP как часть философии рациональной фармакотерапии, интегрированной с системой фармацевтической опеки // Клиническая фармация, фармакотерапия и медицинская стандартизация. – 2011. – № 1–2. – С. 23–31.
17. The global burden of disease study 2019. The Lancet Special Issue [Электронный ресурс]. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol396no10258/PIIS0140-6736\(20\)X0042-0](https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol396no10258/PIIS0140-6736(20)X0042-0) (дата обращения: 11.09.2020)
18. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Бурбелло А.Т. Фармакоэкономические аспекты нежелательных побочных реакций лекарственных средств // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – № 1. – С. 81–85.
19. de Freitas G.R. M, Neyeloff J.L., Balbinotto Neto G., Heineck I. Drug-Related Morbidity in Brazil: A Cost-of-Illness Model // Value Health Reg Issues. – 2018. – No.17. – P. 150–157. DOI: 10.1016/j.vhri.2018.07.002.
20. Paula Pereda A.C.D.B., Guidetti B. Economic Burden of Diabetes mellitus in Brazil // Working Papers, Department of Economics of University of São Paulo (FEA-USP). – 2019. – P. 32–37.
21. Rocha K.S.S., Cerqueira Santos S., Boaventura T.C., de Araújo D.C.S.A., Silvestre S.S., de Lyra Júnior D.P. Development and content validation of an instrument to support pharmaceutical counselling for dispensing of prescribed medicines // J Eval Clin Pract. – 2020. – No.26. – P. 134–141. DOI:10.1111/jep.13102.
22. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации // РФК. – 2017. – Т. 13. – №5. – С. 667–673. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674.

АВТОРЫ

Сыраева Гульнара Ислямовна – клинический фармаколог, руководитель отдела контроля и обеспечения качества клинических исследований в ООО «НИЦ Эко-безопасность», аспирант кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6635-9786. E-mail: syraevagulnara@gmail.com

Колбин Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика

И.П. Павлова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1919-2909. E-mail: alex.kolbin@mail.ru

Матвеев Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; доцент кафедры клинической фармакологии терапии «РМАПО». ORCID ID: 0000-0002-6636-3950. E-mail: avmcsmu@gmail.com

Панезина Вера Сергеевна – врач-терапевт, врач функциональной диагностики в ООО «НИЦ Эко-безопасность». ORCID ID: 0000-0002-5602-5536. E-mail: panezhina.doc@gmail.ru

УДК 615.273



ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 5-HT_{2A}-АНТАГОНИСТА ПРОИЗВОДНОГО 2-МЕТОКСИФЕНИЛ-ИМИДАЗОБЕНЗИМИДАЗОЛА СОЕДИНЕНИЯ РУ-31 И ЦИПРОГЕПТАДИНА В СРАВНЕНИИ С ПЕНТОКСИФИЛЛИНОМ

Д.С. Яковлев^{1,2}, Л.В. Науменко¹, К.Т. Султанова^{1,2}, А.А. Спасов^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

² Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр»

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

E-mail: sultanova.pharma@gmail.com

Получено 31.08.2020

Принята к печати 15.10.2020

Мигрень и ее коморбидные состояния патогенетически ассоциированы со многими факторами, в том числе и с гемореологическими нарушениями. Перспективным в отношении профилактики и лечения мигренозных атак и сопутствующих патологий является класс препаратов с 5-HT_{2A}-антагонистическим механизмом действия.

Цель. Изучение и сравнение гемореологической активности противомигренозных средств антагонистов 5-HT_{2A}-рецепторов ципрогептадина и нового средства, завершившего доклинические исследования производного 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а]бензимидазола соединения РУ-31.

Материалы и методы. Изучение гемореологической активности соединения РУ-31 и ципрогептадина проводили с использованием экспериментальной модели гипертермии крови кроликов *in vitro*. В качестве препарата сравнения использовался пентоксифиллин. В ходе работы регистрировались параметры вязкости крови, агрегации и деформируемости эритроцитов.

Результаты. Установлено, что соединение РУ-31 в концентрации 1 мкМ снижает вязкость крови на 17% при высоких скоростях сдвига, что по уровню активности сопоставимо с пентоксифиллином в концентрации 100 мкМ. Ципрогептадин в концентрации 1 мкМ также вызывает общую тенденцию снижения вязкости крови при высоких скоростях сдвига, уступая по активности соединению РУ-31 и пентоксифиллину. Соединение РУ-31 в концентрации 1 мкМ оказывает выраженное действие на агрегационную способность эритроцитов в аутологичной плазме, снижая показатель агрегации на 70%, при этом, по уровню активности, не уступая препарату сравнения пентоксифиллину в концентрации 100 мкМ и превосходя препарат ципрогептадин. Для соединения РУ-31 и ципрогептадина не показано значимого влияния на деформируемость эритроцитов.

Заключение. Выявлена способность ципрогептадина и соединения РУ-31 оказывать влияние на реологические свойства крови путём снижения вязкости крови и агрегации эритроцитов.

Ключевые слова: мигрень; 5-HT_{2A}-антагонисты; гемореология; микроциркуляция; деформируемость; агрегация

HEMORHEOLOGICAL PROPERTIES OF THE 5-HT_{2A}-ANTAGONIST OF THE 2-METHOXYPHENYL-IMIDAZOBENZIMIDAZOLE DERIVATIVE OF THE RU-31 COMPOUND AND CYPROHEPTADINE, IN COMPARISON WITH PENTHOXYPHYLLINE

D.S. Yakovlev^{1,2}, L.V. Naumenko¹, K.T. Sultanova^{1,2}, A.A. Spasov^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University

1, Pavshikh Boytsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

² Volgograd Medical Research Center

1, Pavshikh Boytsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

E-mail: sultanova.pharma@gmail.com

Received 31 Jul 2020

Accepted 15 Oct 2020

Для цитирования: Д.С. Яковлев, Л.В. Науменко, К.Т. Султанова, А.А. Спасов. Гемореологические свойства 5-HT_{2A}-антагониста производного 2-метоксифенил-имидазобензимидазола соединения РУ-31 и ципрогептадина в сравнении с пентоксифиллином. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):345-353. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-345-353

© Д.С. Яковлев, Л.В. Науменко, К.Т. Султанова, А.А. Спасов, 2020

For citation: D.S. Yakovlev, L.V. Naumenko, K.T. Sultanova, A.A. Spasov. Hemorheological properties of the 5-HT_{2A}-antagonist of the 2-methoxyphenyl-imidazobenzimidazole derivative of the RU-31 compound and cyproheptadine, in comparison with pentoxifylline. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):345-353. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-345-353

Migraine and its comorbid conditions are pathogenetically associated with many factors, including hemorheological disorders. A class of drugs with a 5-HT_{2A} antagonistic mechanism of action, is promising for the prevention and treatment of migraine attacks and concomitant pathologies.

The aim of the research is to study and compare a hemorheological activity of anti-migraine drugs, antagonists of 5-HT_{2A} receptors of cyproheptadine, and a new drug that completed preclinical studies of the 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-imidazo[1,2-a]benzimidazole derivative of the RU-31 compound.

Materials and methods. The study of the hemorheological activity of the RU-31 compound and cyproheptadine, was carried out using an experimental model of rabbit blood hyperthermia *in vitro*. Pentoxifylline was used as a reference drug. In the course of the work, the parameters of blood viscosity, aggregation and deformability of erythrocytes were recorded.

Results. It has been established that in the concentration of 1 μM , the RU-31 compounds reduce blood viscosity by 17% at high shear rates, which is comparable with pentoxifylline in the concentration of 100 μM on the activity level. In the concentration of 1 μM , cyproheptadine also causes a general tendency to reduce blood viscosity at high shear rates, being inferior in activity to the RU-31 compound and pentoxifylline.

In the concentration of 1 μM , the RU-31 compound has a pronounced effect on the aggregation ability of erythrocytes in autologous plasma, reducing the aggregation rate by 70%, while the level of activity is not inferior to the drug compared to pentoxifylline in the concentration of 100 μM , and surpasses the drug cyproheptadine. For the RU-31 compound and cyproheptadine, no significant effect on the deformability of erythrocytes has been shown.

Conclusion. The capacity of cyproheptadine and the RU-31 compound to influence the rheological properties of blood by reducing blood viscosity and aggregation of erythrocytes has been revealed.

Keywords: migraine; 5-HT_{2A}-antagonists; hemorheology; microcirculation; deformability; aggregation

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень является распространённым заболеванием, связанным с нарушением кровоснабжения головного мозга, с высокой частотой развития инвалидизирующих осложнений. Для неё характерно наличие множества форм и проявлений, а также сопутствующих расстройств, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт [1, 2]. Ассоциативные связи между этими патологическими состояниями показаны данными, полученными в ходе эпидемиологических, клинических исследований, а также, экспериментальными исследованиями их патологической физиологии. Наличие таких факторов, как: курение, женский пол, использование гормональных контрацептивов, высокая частота приступов мигренозных атак и присутствие симптомов ауры значительно повышает риск данных коморбидных состояний, в том числе и ишемического инсульта [3]. Известно, риск развития ишемического инсульта существенно увеличивается при наличии у пациентов мигренозной патологии, особенно сопровождаемой аурой. Нейроваскулярные изменения, возникающие в ходе мигренозных атак, часто сопровождаются повышенной вязкостью крови, что опосредует еще большее ухудшение кровотока в системе мелких сосудов и усугубление течения патологического процесса [4, 5].

Повышенный риск ишемического инсульта, у лиц с мигренью, объясняют несколько гипотез. Во-первых, в процессе развития приступа мигренозной атаки осуществляются нейроваскулярные изменения, которые способны опосредовать возникновение инсульта. Во-вторых, в основе этих связей могут лежать общие патофизиологические аспекты. Так, причиной инсульта могут являться выраженные гемореологические изменения, связанные с гиперкоагуляцией и

повышенной вязкостью крови (при пониженном гематокрите и повышенной агрегации эритроцитов), предрасполагающие к развитию тромбозов в церебральных артериях и возникновению «реологического инсульта» [6, 7].

Известно, что кровь представляет собой неньютоновскую жидкость (её вязкость зависит от скорости сдвига) и проявляет сдвиговое разжижение (снижение вязкости с увеличением скорости или напряжения сдвига), что и определяет особенности её поведения в различных участках сосудистого русла. Принято выделять реологические параметры (вязкость цельной крови, деформируемость и агрегацию эритроцитов), определяющие течение крови в крупных сосудах, диаметр которых более 200 мкм и в микроциркуляторном русле (менее 200 мкм) [8].

Показано, что в мелких артериях, артериолах и венах снижение вязкости крови на 75% определяется процессами агрегации эритроцитов, на 25% деформируемостью клеток. В тоже время, в обменных капиллярах деформируемость эритроцитов является важной микрореологическим параметром, обеспечивающим эффективный пассаж через сосуды, диаметр которых меньше размера клеток, что обеспечивается деформируемостью мембраны.

Кровь реализует свои функции в организме посредством свойства текучести, её нарушение проявляется в возрастании вязкости крови, которое формируется в результате однонаправленных сдвигов реологических показателей, в том числе и повышения вязкости плазмы, возрастания агрегации эритроцитов и снижения деформируемости их мембран. Развивается «синдром повышенной вязкости крови», который запускает ряд неблагоприятных гемодинамических последствий, таких как замедление потока крови, повышение общего периферического

сопротивления сосудов, повышение артериального давления, депонирование крови в венозном русле. Данные процессы приводят к нарушению микроциркуляции и снижению доставки кислорода к тканям и органам, развивается ишемия. Развитие «синдрома повышенной вязкости крови» и связанные с ним серьезные нарушения реологических свойств наблюдаются при многих заболеваниях, в том числе и развитие ишемического инсульта при транзиторных мигренозных нарушениях. Исходя из этого, актуальным остается вопрос не только терапии мигрени, но и профилактики ее коморбидных состояний [9].

Перспективными в отношении профилактики сопутствующих расстройств при мигренозных атаках является подкласс противомигренозных препаратов с 5-HT₂-блокирующим механизмом действия [10, 11]. В ранее проведенных доклинических исследованиях (проект № 14N08.11.0159) было выявлено новое производное 2-метоксифенил-имидазобензимидазола – 5-HT_{2A}-антагонист – РУ-31, который демонстрирует противомигренозные свойства и позиционируется не только для лечения приступа мигрени, но и для профилактики его возникновения [12, 13]. Известно, что активация серотониновых рецепторов 2 типа вызывает сужение краниальных сосудов, повышает проницаемость капилляров и изменяет агрегацию тромбоцитов. Считается, что блокаторы данного подтипа рецепторов способны оказывать влияние на церебральную микроциркуляцию [14], а также способны ингибировать агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, тем самым оказывая положительное влияние на реологические свойства крови улучшая микроциркуляцию [15–17].

В связи с этим, актуальным является изучение 5-HT_{2A}-антагонистов как биологически активных соединений, способных не только оказывать противомигренозное действие, но и влиять на реологические характеристики крови.

ЦЕЛЬЮ исследования явилось изучение и сравнение гемореологической активности противомигренозных средств, антагонистов 5-HT_{2A}-рецепторов ципрогептадина и соединения РУ-31.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Эксперименты выполнены на образцах крови, взятой у половозрелых кроликов самцов породы Шиншилла, в количестве 6 особей (Питомник лабораторных животных ООО «КроЛинфо», Московская область), массой 4,0–4,4 кг. Все животные до начала исследования были адаптированы в течение 14 дней при одиночном содержании в клетках в виварии кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Ежедневно производился контроль клинического состояния животных путем визуального осмотра. Животных с отклонениями, обнаруженными в ходе осмотра, в экспериментальные исследования не включали.

Животных содержали в стандартных условиях согласно постановлению от 29.08.2014 № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», а также в соответствии с директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей».

Животные находились в контролируемых условиях окружающей среды – температура воздуха в пределах 20–22°C и 30–70% относительной влажности. В комнатах содержания животных поддерживался двенадцатичасовой цикл освещения в течение светового дня при совмещенном типе освещения – естественное и люминесцентное. Кролики располагались в стандартных лабораторных клетках для крупных грызунов по 1 особи на подстиле из опилок и имели доступ к поилкам и кормушкам *ad libitum*.

Исследование соответствовало этическим стандартам ответственного комитета по экспериментам человека (институциональным и национальным) и Хельсинкской декларации ВМА. Региональный Исследовательский Этический Комитет Волгоградской области (регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP)) одобрил проведение данного экспериментального исследования – протокол №2032-2017 от 26 июня 2017 года.

Исследуемые вещества

Исследовалась субстанция соединения РУ-31 (1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а] бензимидазола) [18], синтезированная в Научно-исследовательском институте физико-органической химии Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону).

Исследование соединения РУ-31 проводилось в концентрации 1 мкМ (концентрация, эквивалентная концентрации ципрогептадина, оказывающей серотонинблокирующее действие [19, 20]). Тестирование проводилось на крови каждого из кроликов с инкубацией непосредственно *in vitro*.

Референтные препараты

В качестве препаратов сравнения использовались 5-HT₂-антагонист – ципрогептадина гидрохлорид (Merck, США) и корректор микроциркуляции – пентоксифиллин (Merck, США).

Для пентоксифиллина в исследованиях *in vitro* показано влияние на реологические свойства крови, а именно снижение её вязкости, изменение микрореологии эритроцитов – снижение их агрегации и улучшения деформируемости их мембран, что позволяет использовать данный препарат для подтверждения валидности выбранной тест-системы [21].

Исследование ципрогептадина гидрохлорида проводилось в концентрации 1 мкМ. Препарат срав-

нения пентоксифиллин использовался в концентрации 100 мкМ (концентрация, оказывающая влияние на реологические свойства крови [22]).

Для исследований *in vitro*, навески изучаемого соединения или препаратов сравнения растворялись в дистиллированной воде непосредственно перед экспериментом. Готовые растворы определенной концентрации вводились в кювету лабораторными дозаторами для инкубации *in vitro*, затем проводились исследования, согласно дизайну.

Дизайн исследования

На первом этапе проводили забор крови из краевой ушной вены кроликов методом свободного падения капли. Стабилизацию крови проводили с использованием водного раствора цитрата (3,8%, pH 6,0) в соотношении 9:1. Для перемешивания крови с цитратом проводили немедленное аккуратное переверачивание закрытой пробирки после ее заполнения до требуемого объема. При этом не допускалось образование пены.

На втором этапе осуществляли изучение гемореологической активности соединения РУ-31 и препаратов сравнения с использованием экспериментальной модели гипертермии крови кроликов *in vitro* [23].

Для этого из полученных проб были сформированы группы образцов: группа интактного контроля (6 проб – по одной на образцах крови каждого кролика); контрольная группа (прогретые образцы крови $t=42^{\circ}\text{C}$, 1 час, 6 проб); а также три опытных группы – в кровь вносились пентоксифиллин, соединение РУ-31 и ципрогептадин в исследуемых концентрациях (по 6 проб в каждой группе).

Опытные группы также, как и группа контроля, подвергались гипертермии ($t=42^{\circ}\text{C}$; экспозиция 1 час), после чего для каждого образца регистрировались параметры вязкости крови, агрегации и деформируемости эритроцитов.

Для изучения кажущейся вязкости отбирали необходимое количество образцов крови. Затем кровь центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 20 минут для получения бедной тромбоцитами плазмы и эритроцитарной массы, которые смешивали в соотношении для получения крови со стандартизованным гематокритом 45%. Величину гематокритного показателя определяли, как отношение протяженности столбика эритроцитов к столбику плазмы в ходе центрифугирования капилляров с образцами крови («Elmi», Латвия) в течении 3 минут при 8000 об./мин.

Определение кажущейся вязкости крови проводилось на ротационном анализаторе крови («АКР-2», Россия) при скоростях сдвига от 300c^{-1} до 10c^{-1} (обратных секунд). На основании полученных данных проводился расчет индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ, у.е.), представляющего собой отношение вязкости крови при скорости сдвига 10c^{-1} (изменение вязкости в диапазоне зависит в основном от агрегации эритроци-

тов) к вязкости крови при 100c^{-1} (изменение вязкости в этом диапазоне зависит преимущественно опосредовано деформируемостью эритроцитов) [24].

Степень агрегации эритроцитов определяли с помощью метода оптической микроскопии (микроскоп «Биолам Ломо» (Россия)). Для этого, эритроциты отделяли от плазмы центрифугированием в течение 20 минут при 3000 об./мин., после чего эритроциты трёхкратно отмывали в физиологическом растворе и проводили ресуспендирование в аутологичной плазме. После видеорегистрации (цифровая камера для микроскопа DCM500) оценивали число агрегированных и неагрегированных эритроцитов и производили расчет показателя агрегации (ПА, у.е.) как отношения числа агрегатов к количеству неагрегированных клеток [25].

Метод определения деформируемости эритроцитов

Деформируемость эритроцитов была изучена вискозиметрическим методом и в проточной микрокамере.

Деформируемость эритроцитов вискозиметрическим методом оценивали при стандартизованном гематокрите 45%. Вязкость взвеси эритроцитов измеряли на ротационном вискозиметре при скоростях сдвига 300, 30, 3c^{-1} .

Элонгацию эритроцитов оценивали по индексу элонгации (ИУЭ, у.е.) в проточной микрокамере, которую заполняли суспензией эритроцитов в изотоническом растворе натрия хлорида, содержащем 0,1% альбумина. Производили подачу давления в микрокамеру, тем самым создавая в ней определенное значение напряжения сдвига (τ), которое рассчитывалось по формуле:

$$\tau = \frac{6\eta Q}{Wh^2}$$

где: η – вязкость суспензии (при 20°C – примерно 1,0 мПа·с); Q – объемная скорость в микрокамере; W – ширина проточного канала микрокамеры; h – высота канала, равная толщине прокладки.

Изображение растянутых потоком жидкости эритроцитов, прикрепленных одной точкой с помощью человеческого альбумина ко дну микрокамеры, с микроскопа передавалось через USB-порт в компьютер с использованием цифровой окуляра. После записи изображения проводили его анализ в программе Adobe Photoshop (пробная версия), где определяли длину и ширину элонгированных эритроцитов и рассчитывали индекс элонгации как показатель деформации:

$$\text{ИУЭ} = \frac{L - W}{L + W}$$

где: L – длина деформированной клетки; W – ее ширина [26].

Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения GraphPad Prism v.8.0 и Microsoft Office Excel 16. Дан-

ные представлены в виде $M \pm m$, где: M – средние значения по группе; m – стандартная ошибка среднего значения. Анализ межгрупповых различий проводился при помощи непараметрического критерия – U -критерий Манна-Уитни. Различия определялись при 0,05% уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние на вязкостные характеристики крови

Термостатирование образцов крови в течение часа приводило к значительному повышению вязкости крови (рис. 1).

Так, выявлено статистически значимое увеличение вязкости прогретых образцов крови во всем диапазоне исследуемых скоростей сдвига – при скорости сдвига 300 с^{-1} вязкость крови возросла на 10%; 200 с^{-1} – на 12%; 100 с^{-1} – на 20%; 50 с^{-1} – на 19%; 20 с^{-1} – на 22%; 10 с^{-1} – на 27%.

При добавлении к образцам крови, подвергшимся тепловому воздействию пентоксифиллина в концентрации 100 мкМ, РУ-31 и ципрогептадина в концентрации 1 мкМ, наблюдается общая тенденция снижения вязкости крови (табл. 1).

Так, при добавлении к обработанным образцам крови пентоксифиллина в концентрации 100 мкМ наблюдалась общая тенденция снижения вязкости крови при высоких и низких скоростях сдвига. При высоких скоростях сдвига от 300 с^{-1} до 100 с^{-1} снижение вязкости крови, в сравнении с контрольными образцами, в среднем составило 17% ($p < 0,05$). В более низком диапазоне скоростей сдвига также наблюдается снижение вязкости крови, однако, достоверных различий по отношению к контрольным измерениям при моделировании патологии выявлено не было.

Показатели вязкости крови под действием соединения РУ-31 в концентрации 1 мкМ достоверно снижались по отношению к контролю при скоростях сдвига от 300 с^{-1} до 100 с^{-1} , снижение в среднем составило 17% ($p < 0,05$).

Ципрогептадин в концентрации 1 мкМ также вызывал общую тенденцию снижения вязкости крови при высоких скоростях сдвига.

Таким образом, выявлено, что пентоксифиллин, соединение РУ-31 и ципрогептадин демонстрируют способность снижать вязкостные характеристики крови во всем диапазоне скоростей сдвига, при этом наиболее значимые различия наблюдаются в диапазоне скоростей сдвига от 300 с^{-1} до 100 с^{-1} . При этом соединение РУ-31 по уровню оказываемого эффекта не уступает пентоксифиллину и незначительно превосходит действие ципрогептадина.

Влияние на параметры агрегации эритроцитов

Моделирование гипервязкости приводило к статистически значимому увеличению показателей агрегации эритроцитов в аутологичной плазме, а именно, на 54% по сравнению с интактными пробами (рис. 2).

При добавлении к образцам крови, подвергшихся тепловому воздействию, пентоксифиллина, соединения РУ-31 и ципрогептадина в исследуемых концентрациях, наблюдается общая тенденция снижения агрегации эритроцитов.

Так, при внесении к образцам крови, подвергшихся моделированию гипервязкости, пентоксифиллина в концентрации 100 мкМ, зафиксировано статистически достоверное снижение агрегации эритроцитов на 73%.

Для соединения РУ-31 в концентрации 1 мкМ наблюдалось статистически значимое снижение данного показателя на 70%.

При внесении ципрогептадина к пробам крови в концентрации 1 мкМ зафиксировано значимое снижение агрегации эритроцитов на 65%.

Таким образом, соединение РУ-31 в концентрации 1 мкМ оказывает выраженное действие на агрегационную способность эритроцитов в аутологичной плазме, по уровню активности не уступая препарату сравнению пентоксифиллину в концентрации 100 мкМ и превосходя препарат сравнения ципрогептадин.

Влияние на деформируемость эритроцитов

Оценка влияния исследуемых соединений на деформируемость эритроцитов проводилась путём измерения вязкости суспензии отмытых эритроцитов, а также путём измерения степени деформации эритроцитов в проточной микрокамере.

При моделировании синдрома повышенной вязкости, выявлено достоверное увеличение вязкости суспензии отмытых эритроцитов во всем диапазоне скоростей сдвига. Так, при скорости 300 с^{-1} данный показатель увеличивается на 10%; при скорости 30 с^{-1} – на 11%; при скорости 3 с^{-1} – на 14% ($p < 0,05$) (табл. 2).

При добавлении пентоксифиллина в концентрации 100 мкМ в прогретые образцы крови кроликов выявлено достоверное снижение вязкости при скоростях сдвига 300 с^{-1} и 3 с^{-1} на 10% и 14% соответственно. Соединение РУ-31 в концентрации 1 мкМ опосредовало статистически незначимое снижение вязкостных показателей, прогретых образцов крови. Для ципрогептадина в концентрации 1 мкМ наблюдалось статистически достоверное снижение вязкости при скоростях сдвига 300 с^{-1} и 3 с^{-1} .

При определении индекса удлинения эритроцитов в проточной микрокамере было выявлено, что при экспериментальном синдроме повышенной вязкости крови индекс удлинения эритроцитов достоверно уменьшался на 32%. Индекс элонгации эритроцитов для пентоксифиллина составил $0,26 \pm 0,010$, что на 37% превосходит данный показатель для контрольной группы (моделирование гипертермии). Соединение РУ-31 и ципрогептадин не изменяли свойств мембран эритроцитов кроликов, статистически значимого увеличения индекса элонгации выявлено не было.

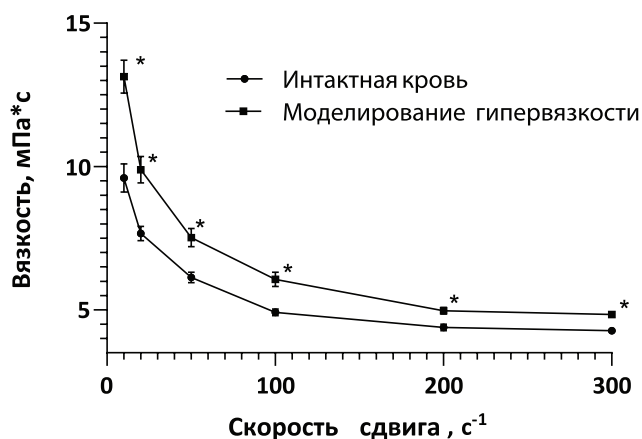


Рисунок 1 – Моделирование «синдрома повышенной вязкости» (температура -42°C ; период инкубации – 1 час)

Примечание: с⁻¹ – обратные секунды. Данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее \pm стандартная ошибка), $n=6$. * – данные достоверны по отношению к интактной крови, при непараметрическом распределении, критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$)

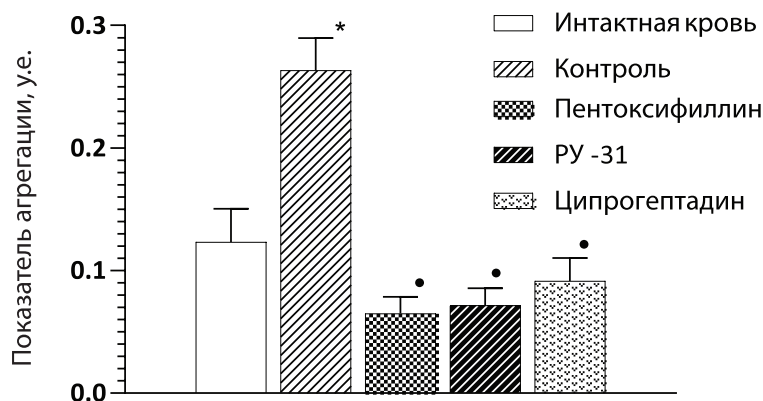


Рисунок 2 – Влияние пентоксифиллина, соединения РУ-31 и ципрогептадина на агрегацию эритроцитов кроликов после теплового воздействия

Примечание: показатель агрегации – отношение количества агрегатов к количеству эритроцитов. Данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее \pm стандартная ошибка), $n=6$; * – данные достоверны по отношению к интактной крови, при непараметрическом распределении, критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$); • – различия достоверны относительно показателей контрольных измерений (моделирование гипервязкости), при непараметрическом распределении, с использованием U-критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Таблица 1 – Влияние пентоксифиллина, соединения РУ-31 и ципрогептадина на вязкость крови кроликов, подвергшейся тепловому воздействию с целью моделирования «синдрома повышенной вязкости» (температура -42°C ; период инкубации – 1 час) *in vitro*

Группа	мПа*с					
	300 с ⁻¹	200 с ⁻¹	100 с ⁻¹	50 с ⁻¹	20 с ⁻¹	10 с ⁻¹
Контроль	4,8 \pm 0,11	5,0 \pm 0,12	6,1 \pm 0,26	7,5 \pm 0,32	9,9 \pm 0,46	13,1 \pm 0,58
Пентоксифиллин	4,0 \pm 0,21*	4,1 \pm 0,21*	5,1 \pm 0,30*	6,5 \pm 0,51	8,6 \pm 0,47	11,2 \pm 0,87
РУ-31	4,1 \pm 0,23*	4,2 \pm 0,23*	4,9 \pm 0,35*	6,3 \pm 0,52	8,6 \pm 0,75	11,3 \pm 1,43
Ципрогептадин	4,2 \pm 0,13*	4,3 \pm 0,15*	5,2 \pm 0,17*	6,8 \pm 0,32	9,2 \pm 0,41	11,6 \pm 0,70

Примечание: с⁻¹ – обратные секунды. Данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее \pm стандартная ошибка), $n=6$; * – различия достоверны относительно показателей контрольных измерений (моделирование гипервязкости), при непараметрическом распределении, с использованием U-критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Таблица 2 – Влияние соединения РУ-31 и препаратов сравнения на вязкость суспензии отмытых эритроцитов кроликов

Группа	мПа*с		
	300 с ⁻¹	30 с ⁻¹	3 с ⁻¹
Интактный контроль	2,7±0,06	4,1±0,05	7,2±0,26
Контроль	3,0±0,02*	4,6±0,15*	8,4±0,18*
Пентоксифиллин	2,7±0,10*	4,2±0,24	7,2±0,24*
РУ-31	2,9±0,11	4,4±0,29	7,9±0,36
Ципрогептадин	2,8±0,05*	4,5±0,13	7,8±0,11*

Примечания: с⁻¹ – обратные секунды. Данные представлены в виде М±m (среднее ± стандартная ошибка), n=6; * – данные достоверны по отношению к интактной крови, при непараметрическом распределении, критерий Манна-Уитни (p<0,05); ● – различия достоверны относительно показателей контрольных измерений (моделирование гипервязкости), при непараметрическом распределении, с использованием U-критерия Манна-Уитни (p<0,05)

Таким образом, для соединения РУ-31 не выявлено статистически значимых влияний на вязкостные характеристики суспензии эритроцитов и структурно-функциональные свойства их мембран.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, реологический статус крови определяется многими факторами, в том числе вязкостью цельной крови, деформируемостью и агрегацией эритроцитов. Тепловое воздействие на образцы крови приводило к отчетливому изменению данных реологических параметров. Как показано на рисунке 1, термостатирование приводило к статистически достоверному увеличению вязкости образцов крови во всем диапазоне исследуемых скоростей сдвига, что предположительно связано со снижением деформируемости мембран эритроцитов и повышением их агрегации в сосудистом русле [27]. Было выявлено, что термостатирование образцов крови способствовало выраженному повышению агрегационной способности эритроцитов кроликов более чем в 2 раза, а также снижению деформируемости их мембран практически в 1,5 раза, что свидетельствует о снижении вязкостноэластических свойств мембраны эритроцитов.

Выявленные изменения реологических параметров крови в ходе моделирования синдрома повышенной вязкости отражают патологию, развивающуюся в сосудах крупного диаметра и микроциркуляторном русле [28].

Показано, что пентоксифиллин в концентрации 100 мкМ снижал вязкость крови кроликов во всем диапазоне изучаемых скоростей сдвига, а наиболее выраженные изменения наблюдались при высоких скоростях сдвига, что характеризуется изменениями компонентов микрореологии. Это подтверждалось достоверным снижением индекса элонгации эритроцитов, а также достоверным уменьшением показателя их агрегации. Полученные данные о препарате сравнения пентоксифиллине позволили подтвердить работоспособность выбранных тест-систем для исследования гемореологической активности 5-HT₂-антагонистов.

В ходе дальнейшей работы были получены дан-

ные, о влиянии соединения РУ-31 на вязкость цельной крови, а также агрегацию и деформацию эритроцитов в концентрации 1 мкМ. Так, соединение РУ-31 способствовало снижению вязкости крови во всем диапазоне изученных скоростей сдвига. Наиболее выраженные изменения наблюдались при высоких скоростях сдвига. Кроме того, было отмечено выраженное снижение агрегационной способности эритроцитов. Выявленные изменения реологических параметров (вязкость цельной крови и агрегации эритроцитов) при высоких скоростях сдвига, а также снижения вязкости крови при низких скоростях сдвига, что в совокупности свидетельствует о способности соединения РУ-31 улучшать реологические свойства в сосудах крупного калибра и микроциркуляторного русла.

По уровню активности соединение РУ-31 превосходило препарат сравнения ципрогептадин и несущественно уступало пентоксифиллину.

Для препарата сравнения ципрогептадина в концентрации 1 мкМ была показана способность улучшать вязкость крови, наиболее значимые изменения зафиксированы при высоких скоростях сдвига. Кроме того, ципрогептадин незначительно улучшал агрегационные характеристики эритроцитов.

Способность антагонистов серотониновых рецепторов 2А типа снижать вязкость крови, вероятно, связана с возможным влиянием на плазменный компонент данного показателя. Это подтверждается тем, что ципрогептадин и соединение РУ-31 не оказывали выраженного влияния на вязкость суспензии отмытых эритроцитов и деформируемость отмытых эритроцитов, однако статистически значимо снижали агрегацию отмытых эритроцитов в аутологичной плазме.

Выявленная гемореологическая активность соединения РУ-31, сопоставимая с препаратом сравнения пентоксифиллином, позволяет предположить перспективность этого соединения для коррекции реологических нарушений, провоцирующих ухудшение мозгового кровотока, что способно опосредовать снижение риска развития ишемического инсульта у лиц с мигренозной патологией и приостановить усугубление течения патологического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание данные об участии 5-HT₂-рецепторов в патогенезе мигрени, а также их вовлеченности в формирование коморбидных состояний, целесообразным являлось изучение влияния блокаторов 2 типа серотониновых рецепторов на вязкостные характеристики крови, агрегацию эритроцитов, а также деформируемость их мембран. В результате проведенного сравнительного исследования выявлено, что 5-HT_{2/2A}-антагонисты ципрогептадин и соединение РУ-31 способны оказывать влияние на реологические свойства крови интактных животных в условиях, сопровождающихся синдро-

мом повышенной вязкости крови *in vitro*. Выявлено, что соединение РУ-31 снижает вязкость крови с экспериментальным синдромом повышенной вязкости крови *in vitro*, практически не уступая препарату сравнения пентоксифиллину и превосходя 5-HT₂-блокатор ципрогептадин.

Таким образом, данные, полученные в ходе проведенного исследования, свидетельствуют о наличии способности 5-HT_{2/2A}-антагонистов ципрогептадина и соединения РУ-31 оказывать влияния на реологические свойства крови путём снижения вязкости крови и агрегации эритроцитов, что может расширить спектр применения препаратов данной группы.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование частично выполнено в рамках внутреннего научно-исследовательского гранта, финансируемого из средств ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (приказ 29-КО от 06.02.2020).

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Harriott A.M., Barrett K.M. Dissecting the association between migraine and stroke // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2015. – Vol. 15. – No. 3. – P. 5. DOI: 10.1007/s11910-015-0530-8.
2. Гайнетдинова Д.Д., Тухфатулина С.И. Клиническое и доплерографическое обследование женщин с цефалгией и антифосфолипидным синдромом // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.* – 2019. – Т. 119. – № 7. – С. 48–53.
3. Табеева Г.П. Мигрень и инсульт // *Consilium Medicum.* – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 17–22.
4. Raut S., Singh U., Sarmah D., Datta A., Baidya F., Shah B., Bohra M., Jagtap P., Sarkar A., Kalia K., Borah A., Dave K.R., Yavagal D.R., Bhattacharya P. Migraine and Ischemic Stroke: Deciphering the Bidirectional Pathway // *ACS Chem Neurosci.* – 2020. – Vol. 11. – No. 11. – P. 1525–1538. DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00137.
5. Садоха К.А., Евстигнеев В.В., Головкин А.М., Кистень О.В. Мигренозный инсульт: миф или реальность // *Медицинские новости.* 2019. № 1. С. 12–18.
6. Табеева Г.П. Цереброваскулярные расстройства, ассоциированные с мигренью // *Медицинский совет.* – 2017. – № 10. – С. 328–330. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-10-32-35.
7. Mawet J. [et al.] Migraine and stroke: in search of shared mechanisms // *Cephalalgia.* – 2015. – Vol. 35. – No. 2. – P. 165–181.
8. Lowe G.D.O. Clinical blood rheology. // *Crc Press.* – 2019. – Vol. 2. – 245 p.
9. Forman S.B., Roy K. Vasoactive and antiplatelet agents // *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy E-Book.* – 2019. – P. 358.
10. Spasov A., Yakovlev D., Brigadirova A., Maltsev D., Agatsarskaya Y. Novel Approaches to the Development of Antimigraine Drugs: A Focus on 5-HT_{2A} Receptor Antagonists. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* – 2019. – Vol. 45. – P. 76–88. DOI: 10.1134/S1068162019020146.
11. Спасов А.А., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В., Мирошников М.В., Султанова К.Т., Жуковская О.Н., Анисимова В.А., Нечаева К.А. Нейротоксикологический профиль 5-HT_{2A}-антагониста производного имидазобензимидазола // *Токсикологический вестник.* – 2019. – Т. 154. – № 1. – С. 23–28. DOI: 10.31857/S0132342320010145.
12. Султанова К.Т., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В., Мирошников М.В., Морковина Я.В., Анисимова В.А., Морковник А.С. Анксиолитические свойства соединения РУ-31 // *Вестник ВолгГМУ.* – 2018. – Т. 67. – № 3. – С. 28–32. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-28-32.
13. Yakovlev D.S., Spasov A.A., Mal'tsev D.V., Anisimova V.A. Effect of 5-HT_{2A} receptor antagonists on blood flow in the carotid vessels upon elevation of serotonin level. *Bull Exp Biol Med.* – 2014. – Vol. 157. – No. 3. – P. 350–2. DOI: 10.1007/s10517-014-2563-4.
14. Мхитарян Э.А. Нафтидрофурил в лечении цереброваскулярных заболеваний // *Неврологический журнал.* – 2015. – Т. 20. – № 6. – С. 41–44.
15. Noble M.I.M., Drake-Holland A.J. Preservation of haemostasis with anti-thrombotic serotonin antagonism. *J Hematol Clin Res.* – 2017. – Vol. 1. – P. 019–025. DOI: 10.29328/journal.jhcr.1001004.
16. Ogawa T, Sugidachi A, Tanaka N, Fujimoto K, Asai F. Effects of R-102444, an orally active 5-HT_{2A} receptor antagonist, in rat models of peripheral vascular disease. *Vascul Pharmacol.* 2004 Feb;41(1):7–13. DOI: 10.1016/j.vph.2004.03.001.
17. Агацарская Я.В., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В., Семенова Ю.В., Салихов Д.А., Султанова К.Т., Анисимова В.А. Нейрорецепторные эффекты антимигренозного агента 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил) имидазо [1, 2-а] бензимидазола // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* – 2019. – Т. 69. – № 1. – С. 120–124. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-1(69)-120-124.
18. Спасов А.А., Анисимова В.А., Яковлев Д.С., Петров В.И.,

- Минкин В.И. Средства, проявляющие свойства антагонистов серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов // Патент России №. 2465901. 2012.
19. Spasov A.A., Yakovlev D.S., Maltsev D.V., Zhukovskaya O.N., Anisimova V.A., Kovalev G.I., Zimin I.A., Morkovina Y.V. The derivatives of imidazo [1, 2-a] benzimidazole as 5-HT_{2A} receptor antagonists // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2016. – Vol. 42. – No. 4. – P. 397–403. DOI: 10.1134/S1068162016040178.
 20. Спасов А.А., Науменко Л.В., Халиуллин Ф.А. Изучение механизма гемобиологического действия нового производного ксантина // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2006. – №4. – С. 3–5.
 21. Плотников М.Б., Алиев О.И., Плотникова Т.М. Методические подходы к изучению веществ, влияющих на реологию крови // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74. – №12. – С. 36–39.
 22. Муравьев А.В., Ройтман Е.В., Левин В.Н., Маймистова А.А., Булаева С.В., Чучканов Ф.А., Замышляев А.В. Изменение реологических свойств крови у лиц с церебральным атеросклерозом в условиях лекарственной терапии пентоксифиллином (тренталом) // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – №2. – С. 28–33.
 23. Dintenfass L. Modifications of blood rheology during aging and age-related pathological conditions // Aging (Milano). – 1989. – Vol. 1. – No.2. – P. 99–125. DOI: 10.1007/BF03323882.
 24. Лопухин Ю.М., Парфенов А.С., Пешков Ф.И. Анализатор вязкости крови АКР-2. Определение реологических свойств крови // Методические рекомендации. НИИ физ.-хим. медицины. – 1996. – С. 15.
 25. Дворянский С.А., Циркин В.И. Методы изучения агрегационной способности эритроцитов // Вятский медицинский вестник. – 2008. – №3–4.
 26. Муравьев А. В. [и др.] Методы изучения деформируемости эритроцитов в эксперименте и клинике // Клиническая лабораторная диагностика, 2010. №. 1. С. 28–32.
 27. Подзолков В.И., Королева Т.В., Писарев М.В., Кудрявцева М.Г., Затейщикова Д.А. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14. – №4. – С. 591–597. DOI: 20996/1819-6446-2018-14-4-591-597.
 28. Попельнюк Н.С. Давыдкин И.Л., Козлова О.С., Кривова С.П., Кузьмина Т.П., Наумова К.В.1 Проблема изучения процессов микроциркуляции и реологии крови в клинике внутренних болезней // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 8. – С. 25–29. DOI: 10.25694/URMJ.2019.08.22.
 29. Муравьев А.В., Михайлов П.В., Тихомирова И.А. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16. – №. 2. – С. 90–100.

АВТОРЫ

Яковлев Дмитрий Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8980-6016. E-mail: dypharm@list.ru

Науменко Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: milanaumenko@mail.ru

Султанова Кира Тимуровна – ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9846-8335. E-mail: sultanova.pharma@gmail.com

Спасов Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, академик РАН, З.д.н. РФ, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7185-4826. E-mail: aspasov@mail.ru

УДК 615.12:615.035.1



ПРОБЛЕМЫ ОТВЕТСТВЕННОГО САМОЛЕЧЕНИЯ ПРИ СИМПТОМАХ АЛЛЕРГИИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

В.А. Израфилова¹, С.Н. Егорова², Г.Х. Гарифуллина², Т.А. Ахметова²¹ ООО «МегаФарм Казань»

420133, Россия, г. Казань, ул. Гаврилова, 30а

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

E-mail: tanya_aa@mail.ru

Получена 15.02.2020

Принята к печати: 15.08.2020

Распознавание и устранение пациентом симптомов аллергии, с помощью противоаллергических лекарственных препаратов (ЛП), разрешенных к отпуску без рецепта врача, является одним из актуальных направлений ответственного самолечения.

Цель. Изучение особенностей потребительского поведения посетителей аптеки при выборе противоаллергических лекарственных препаратов безрецептурного отпуска и выявление проблем фармацевтического консультирования при симптомах аллергии в рамках ответственного самолечения.

Материалы и методы. Социологический опрос в форме анкетирования, графоаналитический, сравнительный анализ.

Результаты. Сформирован среднестатистический портрет покупателя противоаллергических лекарственных препаратов, разрешенных к отпуску без рецепта врача, в аптеках г. Казани: женщина в возрасте 18–44 года, имеет семью из 3–4 человек, среднего уровня финансового достатка, при этом готова потратить на покупку противоаллергических лекарственных препаратов от 101 до 500 рублей; покупает противоаллергические лекарственные препараты не в первый раз. Основными причинами обращения являются: сыпь на коже, покраснение и зуд, которые наблюдались ранее. Аллергическая природа заболевания была установлена врачом. Для среднестатистического потребителя противоаллергических лекарственных препаратов, разрешенных к отпуску без рецепта врача, важным критерием при выборе лекарства являются эффективность, безопасность, рекомендации врача и цена. Покупки совершаются для себя или ребенка. Аптечным ассортиментом противоаллергических лекарственных препаратов безрецептурного отпуска покупатели удовлетворены. Советам аптечного работника посетители аптек в основном доверяют и считают их работниками здравоохранения, однако, их главной целью считают не только оказание фармацевтической помощи, но и получение прибыли от продажи лекарств. Выявлены недостатки фармацевтического консультирования при отпуске противоаллергических лекарственных препаратов безрецептурного отпуска (ЛП БРО): неправомерное выставление диагноза фармацевтическим работником и отсутствие рекомендаций о необходимости консультации врача; неполное предоставление информации по вопросам применения, хранения, возможности взаимодействия с другими лекарствами и пищей.

Заключение. Неправомерное выставление диагноза и неполное предоставление информации фармацевтическим работником о противоаллергических лекарственных препаратах, разрешенных к отпуску без рецепта врача, требуют разработки алгоритма фармацевтического консультирования при обращении в аптеку с симптомами аллергии.

Ключевые слова: потребитель; аптека; противоаллергические лекарственные препараты; безрецептурный отпуск; фармацевтическое консультирование

PROBLEMS OF RESPONSIBLE SELF-MEDICATION OF ALLERGY SYMPTOMS AND FARMACEUTICAL COUNSELING

V.A. Izrafilova¹, S.N. Egorova², G.Kh. Garifullina², T.A. Akhmetova²¹ Limited Liability Company «MegaPharm Kazan»

30/a, Gavrilov St., Kazan, Russia, 420133

² Kazan State Medical University

49, Butlerov St., Kazan, Russia, 420012

E-mail: tanya_aa@mail.ru

Received 15 Feb 2020

Accepted 15 Aug 2020

Для цитирования: В.А. Израфилова, С.Н. Егорова, Г.Х. Гарифуллина, Т.А. Ахметова. Проблемы ответственного самолечения при симптомах аллергии и фармацевтическое консультирование. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):354-361. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-354-361

© В.А. Израфилова, С.Н. Егорова, Г.Х. Гарифуллина, Т.А. Ахметова, 2020

For citation: V.A. Izrafilova, S.N. Egorova, G.Kh. Garifullina, T.A. Akhmetova. Problems of responsible self-medication of allergy symptoms and pharmaceutical counseling. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):354-361. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-354-361

Cure of allergy symptoms reported by a patient with the help of non-prescription antiallergic drugs, is one of the important aspects of a responsible self-medication.

The aim of the study is to assess the peculiarities of consumers' behavior as pharmacy visitors, when choosing non-prescription antiallergic drugs, and to identify potential problems of pharmaceutical counseling for allergy symptoms regarding the responsible self-medication.

Materials and methods. Sociological survey in the form of a questionnaire; graphoanalytical and comparative analyses.

Results. The profile of an over-the-counter antiallergic drug buyer in the pharmacies of Kazan was assessed in the following way: it is a woman aged 18–44 of a middle level of income, having a family of 3–4 people, ready to spend from 101 to 500 rubles on the purchase of antiallergic drugs, buying anti-allergic drugs not for the first time. The main reasons to seek for treatment were skin rash, redness and itching, which had also been observed in the past. The allergic nature of the disease had already been confirmed by the doctor. For the average consumer of over-the-counter antiallergic drugs, the most important criteria for choosing a medicine were: efficiency, safety, the doctor's recommendations and price. The medicines were purchased for the visitors themselves or their children. The customers were satisfied with the choice of non-prescription antiallergic medicines available in the pharmacy. The visitors generally trusted the pharmacists' advice and recognized them as health professionals, but considered that the main goal was not only to provide a pharmaceutical care, but also to profit from the sale of the drugs. The following flaws of pharmaceutical counseling when dispensing non-prescription antiallergic drugs, were identified: an improper diagnosis by a pharmaceutical specialist, the lack of recommendations to consult a doctor, incomplete provision of information on the use, storage, and the possibility of interaction with other drugs and food.

Conclusion. Misdiagnosis and incomplete provision of information by pharmaceutical specialists on antiallergic drugs that are approved for the over-the-counter dispensing, require the implementation of a pharmaceutical consultation algorithm for the visitors contacting a pharmacy with allergy symptoms.

Keywords: consumer; pharmacy; antiallergic drugs; over-the-counter drugs; pharmaceutical counseling

ВВЕДЕНИЕ

Исследование потребления лекарственных препаратов является неотъемлемым компонентом системы рационального использования лекарств [1]. Особую актуальность, как в отечественной, так и в зарубежной медицине, в настоящее время, приобретают вопросы самолечения населения. На отечественном фармацевтическом рынке отмечается увеличение продаж лекарственных средств, разрешенных к отпуску без рецепта врача [2], при этом, возрастают роль и ответственность фармацевтического персонала аптек как специалистов системы здравоохранения [3–5].

В соответствии с профессиональным стандартом «Провизор»¹, деятельность провизора в Российской Федерации имеет важное значение в профилактической работе с населением («информационно-просветительская работа по пропаганде здорового образа жизни»), а именно: в обеспечении рационального использования лекарственных средств как назначенных врачом, так и разрешенных к отпуску из аптек без рецепта врача – в рамках ответственного самолечения («квалифицированная фармацевтическая помощь населению и пациентам медицинских организаций», «информирование населения и медицинских работников о лекарственных препаратах и других товарах аптечного ассортимента»). При этом, Профессиональный стандарт оговаривает необходимость «соблюдения морально-этических норм в рамках профессиональной деятельности», что определяет социальную ответственность провизора в

сохранении и укреплении здоровья населения, формировании здорового образа жизни, что особенно важно для обоснованного, эффективного и безопасного использования безрецептурных лекарственных препаратов, учитывая рост их активной рекламы и других способов продвижения [6, 7].

Аллергические заболевания являются одной из главных мировых проблем здравоохранения [8,9], а устранение разнообразных симптомов аллергии, распознанных пациентом самостоятельно, с помощью противоаллергических лекарственных препаратов безрецептурного отпуска (ЛП БРО) – одним из актуальных направлений ответственного самолечения [10, 11]. Однако, зарубежные стандартизованные протоколы провизора (фармацевта) по консультированию посетителей аптеки при отпуске безрецептурных лекарственных препаратов при симптоматическом лечении аллергии, не в полной мере применимы к реалиям отечественной фармацевтической практики, в связи с различиями в ассортименте лекарственных средств и в порядке их отпуска из аптек [12, 13].

С точки зрения маркетинговых исследований, изучение потребителей ЛП необходимо для определения модели поведения потребителя, формирования рационального ассортимента ЛП БРО в аптечной организации, а также для выявления проблем, связанных с неудовлетворенностью потребителя услугой, оказываемой аптекой, ценовой доступностью необходимых лекарственных средств и качеством оказания фармацевтической помощи населению [14, 15]. На отечественном фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент противоаллергических ЛП БРО [16]. В связи с этим, важным этапом совершенствова-

¹ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 9 марта 2016 г. № 91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор»», URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_196697/

ния фармацевтической помощи, при ответственном самолечении, является изучение портрета среднестатистического потребителя противоаллергических ЛП БРО и выявление проблем фармацевтического консультирования при симптомах аллергии.

ЦЕЛЬ. Изучение особенностей потребительского поведения посетителей аптеки при выборе противоаллергических лекарственных препаратов безрецептурного отпуска и выявление проблем фармацевтического консультирования при симптомах аллергии в рамках ответственного самолечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели, была разработана авторская анкета для посетителей аптеки, обратившихся к фармацевтическому работнику по вопросам приобретения и/или применения противоаллергических ЛП БРО. Анкета включала в себя 18 вопросов, объединенных в 5 блоков: социально-демографические характеристики посетителя аптеки – потребителя противоаллергических ЛП БРО; самооценка состояния здоровья в отношении симптомов аллергии; характеристики покупки; поведенческие характеристики; оценка качества оказанной фармацевтической помощи.

Анкетирование проводили в аптечных пунктах сети «МегаФарм Казань» (г.Казань) в период февраль-декабрь 2018 г.; всего опрошено 100 респондентов. Обработку данных проводили с использованием программы MSO Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования социально-демографических характеристик установлено, что среди посетителей аптеки, обратившихся к фармацевтическому работнику по вопросам приобретения и/или применения противоаллергических ЛП БРО при симптомах аллергии, наибольшую группу составляют женщины (67% от общего количества анкетированных). Большинство опрошенных имеют возраст от 18 до 44 лет (43%).

Наибольшая группа (32%) потребителей противоаллергических ЛП БРО имеют семью из 4 и более человек; 31% – из 3 человек; 20% – из 2 человек; 17% отметили, что одиноки.

Важными социально-демографическими характеристиками являются доходы и ежемесячные затраты на покупку противоаллергических ЛП БРО. Эти данные позволяют оценить уровень жизни респондента, оказывающий существенное влияние на выбор и потребление изучаемой группы ЛП.

К людям среднего достатка себя отнесли 43% опрошенных; 37% – к малообеспеченным; 13% – к достаточно обеспеченным; 7% отметили свой доход как «выше среднего». Только 22% потребителей готовы приобрести противоаллергические ЛП БРО за цену выше 500 рублей; сумму от 101 до 500 рублей готовы

потратить 43%, а до 100 рублей – 35% респондентов.

По частоте покупок противоаллергических ЛП БРО анкетированные распределились следующим образом: постоянно покупают – 22%; редко – 49%; впервые совершили покупку – 29%.

Далее нами были установлены преобладавшие симптомы аллергии, чаще всего, являющиеся поводом для самостоятельного выбора и покупки противоаллергических ЛП БРО (рис. 1).

Данные, представленные на рисунке 1, свидетельствуют о том, что большинство респондентов – потребителей противоаллергических ЛП БРО (45%) обратились в аптеку с преобладающим симптомом «сыпь на коже». Покраснение и зуд кожи и слизистых стали поводом обращения в аптеку за противоаллергическими ЛП БРО у 27% пациентов. С такими симптомами, как аллергический насморк, чихание и кашель, слезотечение в аптеку обратились соответственно: 8%, 10% и 5% пациентов. Респонденты в количестве 5% обратились в аптеку за противоаллергическими ЛП БРО вследствие наличия симптомов одышки и затрудненного дыхания.

Впервые заметили названные выше симптомы 35% респондентов, а 65% посетителей наблюдали их ранее.

Диагноз аллергического заболевания ранее был поставлен врачом половине опрошенных (51%); 15% респондентов консультировались в аптеке с фармацевтическим работником и предположили аллергическую природу беспокоящих их симптомов; такое же количество респондентов (15%) сами заключили, что у них аллергия; 19% респондентов решили, что у них имеются проявления аллергии, на основании изучения информации в сети «Интернет» (рис. 2).

Самыми важными критериями для респондентов при выборе противоаллергических ЛП БРО оказались эффективность (90%), безопасность (89%) и рекомендации врача (87%). Чуть меньшее значение для респондентов имеет цена лекарственного средства (70%). Для половины опрошенных имеет значение лекарственная форма, а 60% респондентов отмечают также важность кратности приема ЛП БРО. Такие характеристики ЛП БРО, как производитель и оригинальность (референтный или воспроизведенный ЛП) оказались важными для 35% и 25% анкетированных соответственно (рис. 3).

Опрошенные посетители аптеки чаще всего покупали противоаллергические ЛП БРО для себя (45%) и для ребенка (30%). Однако, 9% респондентов приобрели противоаллергические ЛП БРО «про запас» в домашнюю аптечку, а 16% – для других взрослых членов семьи.

подавляющее большинство респондентов оценило ассортимент противоаллергических ЛП БРО в аптечных организациях ООО «МегаФарм» как широкий – 78%; однако, 22% посетителям он показался недостаточным.

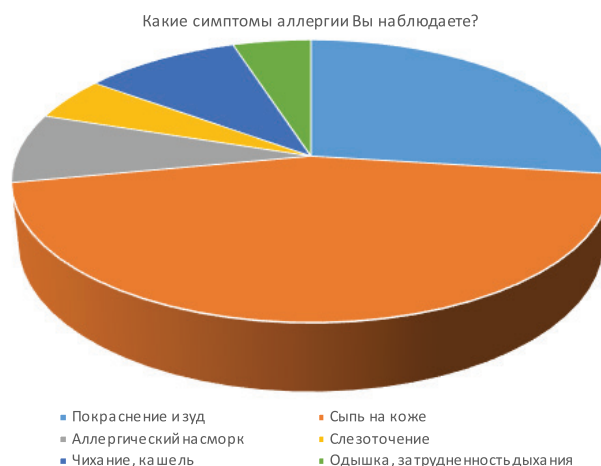


Рисунок 1 – Симптомы, являющиеся поводом для обращения в аптеку за противоаллергическими лекарственными препаратами безрецептурного отпуска



Рисунок 2 – Источник сведений об аллергической природе симптомов – причин обращения в аптеку

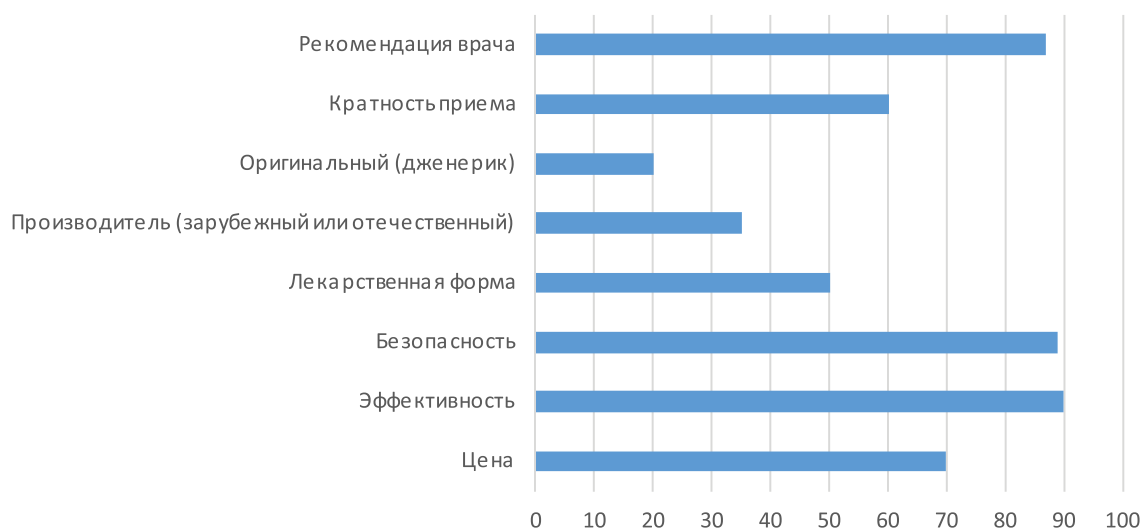


Рисунок 3 – Оценка критериев выбора покупателями противоаллергических лекарственных препаратов безрецептурного отпуска

Источник информации по выбору противоаллергических лекарственных препаратов безрецептурного отпуска

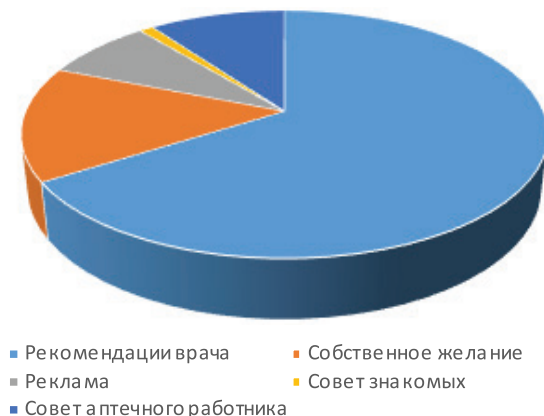


Рисунок 4 – Источник информации по выбору противоаллергических лекарственных препаратов безрецептурного отпуска



Рисунок 5 – Действие аптечного работника при обращении с симптомами аллергии

Консультирование при отпуске противоаллергического лекарственного препарата безрецептурного отпуска : (%)

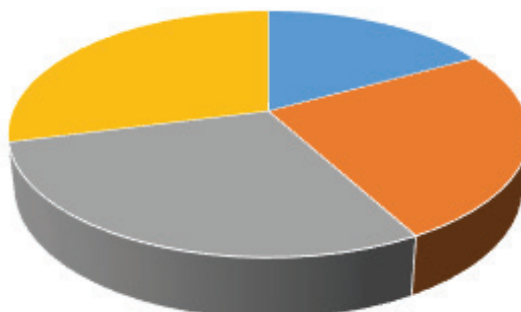


Рисунок 6 – Консультирование при отпуске противоаллергических лекарственных препаратов безрецептурного отпуска

При совершении покупки противоаллергических ЛП БРО, наибольшее количество респондентов ориентировались на рекомендацию врача (66%), наименьшее (1%) – на совет знакомых. По собственному усмотрению совершали выбор противоаллергических ЛП БРО – 15% респондентов; по совету фармацевтического работника – 10%; под воздействием рекламы противоаллергические ЛП БРО приобрели 8% респондентов (рис. 4).

Установлено, что советам аптечного работника доверяют 90% лиц, обратившихся за покупкой противоаллергических ЛП БРО, но 10% респондентов не доверяют по тем или иным причинам.

Следующий блок вопросов позволил нам оценить качество фармацевтического консультирования, т.е. соблюдение работниками аптек требований Приказа Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2016 г. №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения»². При анализе действий фармацевтических работников, в случае обращения посетителя аптеки с симптомами аллергии установлено, что специалисты аптек чаще всего (в 60% случаях) предлагали на выбор противоаллергические ЛП БРО разных ценовых категорий; 38% респондентов считали, что им предложили только дорогие ЛП; 24% – ненужные ЛП. По мнению 48% анкетированных, фармацевтический работник подробно расспросил их о симптомах – причинах обращения в аптеку в рамках ответственного самолечения, а 30% – даже поставил диагноз. Только четверть из опрошенных указали, что аптечный работник рекомендовал обратиться к врачу, а 15% потребителей оценили действия работника как «ничего не предложил» (рис. 5).

При ответе на вопрос о действиях фармацевтического работника при обращении с симптомами аллергии, 29% опрошенных отметили, что при отпуске противоаллергических ЛП БРО аптечный работник обратил их внимание на способ применения приобретаемого лекарственного средства (дозы и кратность приема); 25% – на возможные взаимодействия с другими лекарствами и пищей; 17% – на особенности хранения ЛП БРО в домашних условиях (рис. 6).

Следует отметить, что утверждение профессионального стандарта «Провизор» и Приказа Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2016 г. № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» повысило качество оказания информационно-консультационных услуг: в исследовании О.А. Рыжовой, Т.Л. Мороз (2016) было выявлено, что 50% фармацевтических работников вообще не предоставляют никакой информации при отпуске лекарственных средств [17]. Однако, действующие

рекомендации по фармацевтическому консультированию имеют общий характер [18, 19].

При анализе мнения потребителей о функциях фармацевтического работника установлено, что 60% покупателей противоаллергических ЛП БРО отождествляют аптечных работников с работниками здравоохранения. К работникам торговли аптечных работников отнесли 22% опрошенных, еще 18% респондентов затруднились ответить.

При ответах на вопрос об основной цели аптечного работника, только 57% опрошенных считают основной целью является оказание фармацевтической помощи; 27% указали приоритетным получение прибыли от продажи лекарств, а 16% респондентов считают, что аптечный работник заинтересован как в прибыли, так и в оказании фармацевтической помощи.

Таким образом, фармацевтический работник имеет высокий авторитет в глазах посетителя аптеки, как представитель системы здравоохранения. Возрастающая роль фармацевтического работника как специалиста системы здравоохранения отмечается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Международной фармацевтической федерацией (FIP), в научных публикациях отечественных и зарубежных ученых [20–23]. В то же время, в России для фармацевтических работников (в отличие от врачей) отсутствуют стандартизированные и утвержденные протоколы фармацевтического консультирования при симптомах – причинах обращения в аптеку в рамках ответственного самолечения.

Выполняя медицинские функции – расспрашивая посетителя аптеки о симптомах аллергии и, даже, выставляя диагноз (рис. 5), фармацевтический работник опирается на профессиональный опыт, не имея руководства по фармацевтическому консультированию, а именно по симптомам, которые являются наиболее частыми причинами обращения в аптеку в рамках ответственного самолечения.

Существует международный опыт использования в фармацевтической практике протоколов провизора (фармацевта) при отпуске безрецептурных ЛС промышленного производства, в частности при симптоматическом лечении аллергии [24]. Протоколы предназначены для информационного обеспечения отпуска лекарственных препаратов при обращении пациента или его представителя в аптечную организацию без рецепта врача. Протоколы содержат перечень стандартизированных вопросов, в частности, при обращении в аптеку с симптомами аллергии протоколы устанавливают необходимость выяснения:

1. У кого возникла проблема (пациент, члены семьи, знакомые – дети или взрослые);
2. Как давно возникло недомогание и сколько времени длится;
3. Какие меры приняты перед обращением в аптеку;
4. Какие лекарства уже приняты для облегчения состояния.

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2016 г. № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_210618/

Важное значение для своевременного оказания медицинской помощи имеет включение в состав протоколов перечня симптомов и угрожающих состояний при аллергии, которые требуют немедленного обращения к врачу: общая слабость, падение артериального давления, удушье, признаки отека гортани (хриплый голос, «лающий» кашель), отечность верхней половины лица, кровянистые выделения из носа, неврологические симптомы (беспокойство, чувство страха, повышенная двигательная активность), тошнота, рвота, боль в животе. В этих случаях пациенту необходимо обратиться за неотложной медицинской помощью. Протоколы также указывают на необходимость обращения к врачу, если проявления аллергии не проходят или эпизодически повторяются при приеме ЛП БРО в течение суток, или во время лечения возникают новые симптомы аллергии. В алгоритмах, также, приводится перечень вопросов, касающихся наличия симптомов аллергии: установлен ли диагноз врачом, имеется ли связь симптомов с возможным контактом с аллергенами (шерсть домашних животных, период цветения растений, контакт с химическими веществами, укусы насекомых и т.д.). Протоколы приводят перечень ЛС БРО при симптоматическом лечении аллергии, рекомендации относительно режима дозирования препаратов, условий приема, срока лечения, правил хранения, предостережения о возможных побочных эффектах, взаимодействиях, противопоказания, а также по устранению контакта с возможными аллергенами, гигиеническим мероприятиям и режиму питания. Подобные протоколы фармацевтического консультирования должны разрабатываться в каждом государстве с учетом нормативно-правового регулирования порядка отпуска ЛС из аптечных организаций, ассортимента ЛП БРО, специфики аллергических заболеваний и гигиенических норм и традиций [13, 25, 12].

При анкетировании посетителей аптек были выявлены недостатки в фармацевтическом консультировании касательно симптомов аллергии. Установлено, что фармацевтические работники предлагали много ненужных лекарственных препаратов, предлагали только дорогие препараты, выставляли диагноз, не предоставляли информацию о необходимости обращения к врачу, о кратности и особенностях приема ЛС БРО. Несмотря на требования приказа МЗ РФ №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для

медицинского применения», только 25% фармацевтических работников обратили внимание посетителя и на возможные взаимодействия с другими лекарствами и пищей и 17% – на особенности хранения ЛП БРО в домашних условиях.

Разработка протоколов фармацевтического консультирования при безрецептурном отпуске ЛС в Российской Федерации будет способствовать повышению качества оказания фармацевтической помощи в аптечных организациях как составляющей системы здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сформирован среднестатистический портрет покупателя противоаллергических ЛП БРО в аптеках г. Казани: женщина в возрасте 18–44 года, имеет семью из 3–4 человек, среднего уровня финансового достатка, при этом готова потратить на покупку противоаллергических ЛП БРО от 101 до 500 рублей, покупает противоаллергические ЛП БРО не в первый раз. Основными причинами обращения в аптеку за приобретением противоаллергических ЛП БРО являются сыпь на коже, покраснение и зуд. Указанные симптомы появлялись ранее, в предыдущем случае аллергическая природа заболевания была установлена врачом. Для среднестатистического потребителя противоаллергических ЛП БРО важным критерием при выборе ЛП являются эффективность, безопасность, рекомендации врача и цена. Покупки совершаются для себя или ребенка. Аптечным ассортиментом противоаллергических ЛП БРО покупатели удовлетворены. Советам аптечного работника посетители аптек в основном доверяют и считают их работниками здравоохранения, но их главной целью считают не только оказание фармацевтической помощи, но и получение прибыли от продажи лекарств. Выявлены недостатки фармацевтического консультирования при отпуске противоаллергических ЛП БРО: неправомерное выставление диагноза фармацевтическим работником и отсутствие рекомендаций о необходимости консультации врача, неполное предоставление информации по вопросам применения, хранения, возможности взаимодействия с другими лекарствами и пищей.

Установлена необходимость разработки стандартизованного алгоритма фармацевтического консультирования при обращении в аптеку с симптомами аллергии в рамках ответственного самолечения.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа не имела финансирования 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. Чеберда А.Е. Исследования потребления лекарственных средств // Качественная клиническая практика. – 2017. – №1. – С. 42–45.
2. Овод А.И. Коммерческий сегмент фармацевтического рынка России // Иннов: электронный научный журнал. – 2018. – № 2. URL: <http://www.innov.ru/science/economy/kommercheskiy-segmentfarmatsevtich/> (дата обращения: 31.10.2019)
3. Эльяшевич Е.Г. Новые функции провизора на современном этапе развития фармации // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14. – №1. – С. 6–11.
4. World Health Organization [Internet]. The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication. – 1998. – 17 p. [cited 2019 Oct 31]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip32e/whozip32e.pdf>
5. Toklu H.Z., Hussain A. The changing face of pharmacy practice and the need for a new model of pharmacy education // Journal of Young Pharmacists. – 2013. – Vol. 5. – No.2. – P. 38–40. DOI: 10.1016/j.jyp.2012.09.001
6. Нефедов И.Ю., Нефедова И.Ю. Социальная роль провизора в сохранении и укреплении здоровья человека // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2018. – № 6. – С. 168–171.
7. Нестеров Г.В., Бабаскина Л.И., Лобутева Л.А. Анализ влияния рекламы лекарственных средств на выбор потребителя // Advanced Science: сборник статей V Международной научно-практической конференции; отв. редактор Г.Ю. Гуляев. Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». – 2018. – С. 216–219.
8. Маслова Л. Диагностика и лечение аллергических заболеваний // Наука и инновации. – 2014. – №6. – С. 23–26.
9. Эрнзарова Х.Х., Адылова З.У. Распространенность аллергических заболеваний в мире // International scientific review. – 2017. – № 2. – С. 111–113.
10. Данилычева И.В., Шульженко А.Е. Восприятие аллергии и выбор противоаллергических препаратов пациентами. Фокус-групповые дискуссии // Российский аллергологический журнал. – 2014. – №6. – С. 25–31.
11. Nishizawa M. Issues and Prospects from the OTC Industry vis a vis Pharmaceutical Education and OTC Medicines // Yakugaku Zasshi. – 2016. – Vol. 136. – No.7. – P. 955–63. DOI: 10.1248/yakushi.15-00257-5.
12. Зупанец І. А., Ліщишина О.М., Шилкіна О.О., Бездітко Н.В., Добрава В.Э. Протоколи провізора (фармацевта) – важлива складова системи стандартизації медичної допомоги // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – № 3. – С. 12–17.
13. Зупанець І.А., Пімінов О.Ф., Зайченко Г.В., Бездітко Н.В., Ліщишина О.М., Шилкіна О.О. Належна фармацевтична практика: імпліментация протоколів провізора/фармацевта у післядипломну освіту спеціалістів фармації // Клінічна фармація. – 2015. – Т. 19. – №4. – С. 4–8.
14. Леонтьева Ф.Р., Яровиков Г.С., Егорова С.Н. Социальный портрет посетителя государственной аптеки: влияние финансового кризиса (на примере аптек ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана») // Медицинский альманах. – 2010. – №1. – С. 201–203.
15. Лесонен А.С., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Сравнительная оценка фармакоэкономической доступности противоаллергических антигистаминных лекарственных препаратов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 4. – С. 78–83.
16. Израфилова В.А., Гарифуллина Г.Х., Егорова С.Н. Исследование регионального рынка противоаллергических лекарственных препаратов безрецептурного отпуска в Республике Татарстан // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 3. – № 48. – С.183–186.
17. Рыжова О.А., Мороз Т.Л. Проблемы консультационного сопровождения безрецептурного отпуска лекарственных препаратов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11. – № 5. – С. 49–53.
18. Абросимова Н.В., Крюкова И.В., Бадяев И.В. Оценка работы аптечной организации в рамках ответственного самолечения // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2013. – № 4. – С. 79–83.
19. Чупандина Е.Е., Куролап М.С., Терновая Н.А. Выявление резервов повышения эффективности фармацевтического консультирования населения // Сеченовский вестник. – 2017. – № 4. – С. 70–73.
20. Нефедов И.Ю., Нефедова И.Ю. Изучение востребованности населением информационно-просветительской работы провизора // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2018. – № 6. – С. 172–175.
21. Карабулова З.Б., Шопабаяева А.Р. Анализ качества фармацевтического обслуживания при самолечении в аптеках города Алматы // Фармация Казахстана. – 2015. – № 6. – С. 13–16.
22. Sansgiry S.S., Bhansali A.H., Vapat S.S., Xu Q. Abuse of over-the-counter medicines: a pharmacist's perspective // Integr Pharm Res Pract. – 2016. – Vol. 6. – P. 1–6. DOI: 10.2147/IPRP.S103494.
23. Smith P., Price D., Harvey R., Carney A.S., Kritikos V., Bosnic-Anticevich S.Z., Christian L., Skinner D., Carter V., Durieux A.M.S. Medication-related costs of rhinitis in Australia: a NostraData cross-sectional study of pharmacy purchases // J Asthma Allergy. – 2017. – Vol. 10. – P. 153-161. DOI: 10.2147/JAA.S128431.
24. Яковлева О.О., Барало Р.П., Побережна Я.І. Мотивація дій провізорів в аптеках при реалізації n1-гістаміноблокаторів // Вісник фармації. – 2013. – № 2. – С. 78–80.
25. Ліщишина О.М., Шилкіна О.О., Добрава В.Е., Пропіснова В.В., Колодезна Т.Ю. Аналіз стану впровадження протоколів провізора (фармацевта) у практичну діяльність аптечних закладів України // Клінічна фармація. – 2015. – №3. – С. 11–16.

АВТОРЫ

Израфилова Венера Анваровна – заведующая аптечными пунктами ООО «МегаФарм Казань». ORCID ID: 0000-0002-8108-479X. E-mail: venera0907@mail.ru

Егорова Светлана Николаевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7671-3179. E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

Гарифуллина Гюзель Хисамовна – кандидат фармацевтических наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6994-0904. E-mail: garfar@mail.ru

Ахметова Татьяна Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0858-2861. E-mail: tanya_aa@mail.ru

УДК 658.5.011/615



АНАЛИЗ ОТРАСЛЕВОЙ ПРАКТИКИ ПО УПРАВЛЕНИЮ РИСКАМИ ДЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РОССИЙСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

А.Б. Каширина, Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, В.В. Беляев, В.В. Береговых

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: belyaev-mma@yandex.ru

Получено 11.09.2020

Принята к печати 30.10.2020

Цель работы: изучение текущей отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств на фармацевтических предприятиях России, включая основные проблемы при внедрении системы управления рисками и соответствие общепринятым международным подходам.

Материалы и методы. В период с 6 апреля по 10 мая 2020 года был проведен онлайн-опрос ведущих сотрудников в области обеспечения качества российских производителей. Анкета, использованная при опросе, разработана по результатам анализа национальных нормативных правовых актов Российской Федерации, стран Европейского Союза, международных руководств ЕАЭС, ICH и ВОЗ в данной области. В опросе приняли участие 111 человек, возврат анкет составил 11,5%.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о превалировании в российской фармацевтической отрасли поверхностного подхода к управлению рисками для качества, наличия объективных и субъективных причин, мешающих эффективно внедрению этих методов, фрагментарности используемых систем и, в большинстве случаев, их неэффективному использованию. Наиболее значимыми причинами сложностей при внедрении этой методологии респонденты считают отсутствие рекомендаций Минпромторга России по созданию эффективной системы управления рисками для качества и дефицит в отрасли специалистов, готовых к проведению работ в этой области. Опрос выявил достаточно большие пробелы российских предприятий в развертывании системы управления рисками на предприятии и разрыв с устоявшейся международной практикой.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о крайней актуальности разработки рекомендаций по системе управления рисками для качества, опирающихся на положения российских нормативных правовых актов и международного опыта в этой области. Авторами предложены тезисы для этих рекомендаций.

Ключевые слова: риски для качества; лекарственные средства; российская фармацевтическая отрасль

Список сокращений: ЕС – Европейский союз; ЕАЭС – Евразийский экономический союз; ICH (The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) – Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения; СОП – стандартные операционные процедуры; GMP (Good Manufacturing Practice) – надлежащая производственная практика; FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) – анализ видов и последствий отказов; HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) – анализ рисков и критических контрольных точек; FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis) – анализ видов, последствий и критичности отказов; PHA (Preliminary Hazard Analysis) – метод предварительного анализа опасностей; FTA (Fault tree analysis) – Анализ дерева отказов; MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) – Агентство Великобритании по контролю оборота лекарств и медицинских товаров; PDA (Parenteral Drug Association) – Ассоциация парентеральных препаратов; ISPE (International Society of Pharmaceutical Engineering) – Международное общество фармацевтического инжиниринга; ASTM (American Society for Testing and Methodology) – Американское общество по испытанию материалов

Для цитирования: А.Б. Каширина, Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, В.В. Беляев, В.В. Береговых. Анализ отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств на российских фармацевтических предприятиях. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):362-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-362-376

©А.Б. Каширина, Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, В.В. Беляев, В.В. Береговых, 2020

For citation: A.B. Kashirina, Zh.I. Aladysheva, N.V. Pyatigorskaya, V.V. Belyaev, V.V. Beregovykh. Analysis of industrial practice of drug quality risk management in russian pharmaceutical enterprises. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):362-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-362-376

ANALYSIS OF INDUSTRIAL PRACTICE OF DRUG QUALITY RISK MANAGEMENT IN RUSSIAN PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

A.B. Kashirina, Zh.I. Aladysheva, N.V. Pyatigorskaya, V.V. Belyaev, V.V. Beregovykh

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
Bld. 2-8, Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991

E-mail: belyaev-mma@yandex.ru

Received 11 Sep 2020

Accepted 30 Oct 2020

The aim of the research was to study the current industrial practice of drug quality risk management in Russian pharmaceutical enterprises, including the assessment of the main problems during the implementation of the risk management system and its compliance with the accepted international approaches.

Materials and methods. In the period from 6 April to 10 May 2020, an online survey of the leading employees in the field of quality assurance of Russian manufacturers was conducted. In the survey, the questionnaire was based on the results of the authors' analysis of the national regulatory legal acts of the Russian Federation, the European Union countries, international guidelines of the EAEU, ICH and WHO in this area. 111 people took part in the survey, the return of questionnaires was 11.5%.

Results. The data obtained indicate the prevalence of a superficial approach to quality risk management in the Russian pharmaceutical industry, the presence of objective and subjective reasons that hinder the effective implementation of these methods, the fragmentation of the systems used and, in most cases, their ineffective use. The respondents believe that the most significant reasons for the difficulties in implementing this methodology, are the lack of recommendations from the Ministry of Industry and Trade of Russia on creating an effective quality risk management system and a shortage of the specialists who are ready to work in the area of this industry. The survey revealed rather large gaps in the deployment of a risk management system at the enterprise and separation from the established international practice.

Conclusions. The data obtained indicate the extreme urgency of developing recommendations for a quality risk management system, which should be based upon and supported by Russian regulatory legal acts and international experience in this area. The authors propose highlights for these recommendations.

Keywords: quality risks; drugs; Russian pharmaceutical industry

Abbreviations: EU – European Union; EAEU – Eurasian Economic Union; ICH – The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; SOP – Standard Operating Procedures; GMP – Good Manufacturing Practice; FMEA – Failure Mode and Effects Analysis; HACCP – Hazard Analysis and Critical Control Points; FMECA – Failure Mode, Effects and Criticality Analysis; PHA – Preliminary Hazard Analysis; FTA – Fault tree analysis; MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; PDA – Parenteral Drug Association; ISPE – International Society of Pharmaceutical Engineering; ASTM – American Society for Testing and Methodology

ВВЕДЕНИЕ

Система управления рисками для качества включена в систему менеджмента качества предприятий во многих отраслях. К таким отраслям относятся, например, пищевая промышленность, производство медицинских изделий, автомобилестроение, авиастроение и другие¹. Риски могут

присутствовать на всех стадиях жизненного цикла продукции. Риск – ориентированный подход способствует обеспечению качества выпускаемой продукции, контролю технологических процессов, правильному распределению ресурсов [1, 2]. При этом, только в фармацевтической промышленности управление рисками для качества является обязательным элементом фармацевтической системы качества любого предприятия, предусмотренной надлежащей производственной деятельностью (GMP) и входит в лицензионные требования². Требования по надлежащему использованию управления рисками для качества лекарственных средств описаны в документах регуляторных органов многих стран, а также международных организаций [3–5]. Основополагающие принципы управления рисками для качества на российских фармацевтических предприятиях приведены в Правилах надлежащей про-

¹ 1. ГОСТ Р 51705.1-2001. Системы качества. Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования. 2. ГОСТ Р 54617.1-2011. Менеджмент риска в нанопромышленности. Общие принципы. 3. ГОСТ Р 54617.2-2011. Менеджмент риска в нанопромышленности. Идентификация опасностей. 4. ГОСТ Р 54762-2011. Программы предварительных требований по безопасности пищевой продукции. Часть 1. Производство пищевой продукции. 5. ГОСТ Р 58045-2017. Авиационная техника. Менеджмент риска при обеспечении качества на стадиях жизненного цикла. Методы оценки и критерии приемлемости риска. 6. ГОСТ Р 58050-2017. Техника авиационная. Менеджмент риска при обеспечении качества на стадиях жизненного цикла. Классификатор областей неопределенности. 7. ГОСТ Р 58139-2018. Системы менеджмента качества. Требования к организациям автомобильной промышленности. 8. ГОСТ Р ИСО 17666-2006. Менеджмент риска. Космические системы. 9. ГОСТ Р ИСО 17776-2012. Нефтяная и газовая промышленность. Морские добычные установки. Способы и методы идентификации опасностей и оценки риска. Основные положения.

² п. 5 Правил надлежащей производственной практики (утв. Приказом Минпромторга № 916 от 14.06.2013 г.).

изводственной практики, утвержденных приказом Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14 июня 2013 г. № 916. Системный подход к управлению рисками для качества и повышения эффективности применения Правил надлежащей производственной практики описан в приказе Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 12 декабря 2013 года № 1997 «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств». Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77, в отношении управления рисками для качества не отличаются от российских, в части 3 (глава «Управление рисками для качества») приводятся аналогичные рекомендации по организации работ по управлению рисками; часть 3 имеет рекомендательный характер³. В большинстве стран мира, включая страны ЕС и ЕАЭС, Российскую Федерацию, применяется процедура управления рисками, приведенная в руководстве ICH Q9 и аналогичная представленной в международном стандарте ISO 31000 (ГОСТ Р ИСО 31000).

Тем не менее, применение системы управления рисками вызывает у производителей затруднения [6–10]. Так, в базе писем-предупреждений FDA (Food and Drug Administration – Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) замечания к системе управления рисками встречаются достаточно часто⁴ [11]. В реестре отклонений от надлежащей производственной практики Агентства по регулированию лекарственных средств и медицинской продукции Великобритании (MHRA UK) только в 2018 году⁵ имеются 74 несоответствия по управлению рисками для качества, из них 54 (почти 73%) оценены как критические или существенные. Аналогичные данные результатов GMP-инспекций в Российской Федерации в открытом доступе отсутствуют. Внедрение системы управления рисками для качества в систему менеджмента качества предприятия может быть сложной задачей. Предприятия имеют широкий ассортимент выпускаемой продукции, лекарственные средства производят в разных условиях – от нестерильных до асептических, процессы производства имеют различные стадии и способы контроля. Каждому предприятию необходимо сделать свой индивиду-

альный выбор методов оценки рисков, способов информирования о рисках, разработать документацию и т.д., учитывая особенности своего производства и системы качества [12–16]. Проведенный поиск и анализ литературы показал, что в национальных и международных регламентирующих документах содержатся только принципиальные подходы к управлению рисками для качества, при этом разъясняющие методические материалы, содержащие конкретные примеры возможных подходов к управлению рисками для качества, в том числе для специфических производств, отсутствуют.

Важность применения управления рисками для качества на фармацевтическом производстве обусловлена несколькими причинами: во-первых, управление рисками позволяет обеспечить приемлемое качество продукции, а значит, и уменьшить риски для здоровья пациентов. Во-вторых, позволяет сконцентрировать внимание руководства компании на вопросах, сопряженных с наиболее высокими рисками для пациентов, следовательно, позволяет более эффективно распределить ресурсы. В-третьих, помогает в принятии наиболее обоснованных решений, касающихся разработки, контроля качества, производства лекарственных средств и т.д. В-четвертых, применение управления рисками является выполнением требований регуляторных органов [1, 8, 9, 17, 18].

Какие-либо публикации о состоянии данного вопроса на отечественных фармацевтических предприятиях отсутствуют. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения текущей отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств на российских фармацевтических предприятиях, включая основные проблемы при внедрении системы управления рисками и соответствие общепринятым международным подходам.

ЦЕЛЬ. Изучение текущей отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств на российских фармацевтических предприятиях, включая основные проблемы при внедрении системы управления рисками и соответствие общепринятым международным подходам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения информации о существующих на предприятиях подходах к управлению рисками для качества лекарственных средств был выбран метод анкетирования.

Разработка анкеты осуществлялась на основании проведенного анализа требований и рекомендаций по управлению рисками для качества, изложенных

³ Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77.

⁴ <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters> Доступно в интернет 30.09.2020

⁵ <https://www.gov.uk/government/statistics/good-manufacturing-practice-inspection-deficiencies> Доступно в интернет 30.09.2020

в национальных и международных регламентирующих документах, руководящих указаниях и руководствах⁶.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были выделены нижеперечисленные принципиальные требования к системе управления рисками для качества, принятые в международной фармацевтической отрасли и использованные при конструировании анкеты [10, 19–22].

Принципиальные требования к системе управления рисками для качества, принятые в международной фармацевтической отрасли

1. На предприятии должен быть в наличии документ высокого уровня (СОП, стандарт предприятия, политика), регламентирующий систему управления рисками для качества и используемые подходы к управлению рисками.

2. Должны быть определены области применения системы управления рисками в рамках фармацевтической системы качества.

3. Должны быть документально оформлены:

- приверженность руководства принципам системы;
- ответственность и функции ключевого персонала в этой системе;
- область применения, планирование и разработка графика работ;

– мониторинг работ и оценка их эффективности и результативности;

– порядок согласования работ и распространение информации о них;

– программы обучения персонала, включающие в себя информацию о системе управления рисками;

– требования к обучению персонала, непосредственно проводящего работы, связанные с управлением рисками для качества;

– используемые на предприятии инструменты и методы оценки риска;

– включение управления рисками в фармацевтическую систему качества;

– применение процедуры управления изменениями к работам по рискам;

– включение ссылок на систему рисков в основные контрольные процедуры предприятия.

4. Анализ и оценка риска:

– должны проводиться опытными специалистами, в том числе, с привлечением сторонних консультантов, с учетом современных научных знаний;

– должны быть документально оформлены;

– должны подлежать согласованию/утверждению;

– в основе оценки должна быть систематическая идентификация рисков;

– должны проводиться с применением не только качественных, но и количественных методов и инструментов;

– результаты оценки должны периодически пересматриваться;

– решения, принятые по результатам оценки рисков, не должны противоречить правилам GMP и регуляторным требованиям;

– уровень официальности и документального оформления должен соответствовать степени риска для пациента.

5. В наличии должен быть реестр рисков, содержащий обновляемый список основных идентифицированных рисков, перечень проведенных оценок рисков или ссылку на данный перечень, краткое описание мер по снижению основных идентифицированных рисков, а также обоснование для переоценки рисков.

6. Эффективность системы управления рисками должна периодически оцениваться. В процедуре оценки эффективности системы управления рисками, эффективности планов управления рисками должны быть указаны:

– частота проведения оценки;

– ответственность исполнителей;

– формальный перечень документации, проверяемый при оценке;

– способы информирования о результатах оценки;

– порядок выработки рекомендаций по совершенствованию;

– порядок реализации последующих действий и их проверки.

⁶ 1. Правила надлежащей производственной практики (утв. Приказом Минпромторга № 916 от 14.06.2013 г.). 2. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77. 3. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 12 декабря 2013 года № 1997 Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контролю качества лекарственных средств. Рекомендации по составлению основного досье производственной площадки, управлению рисками для качества, фармацевтической системе качества, сертификации серии (часть III). 4. Решение коллегии Евразийской экономической комиссии № 1 «Об утверждении Руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях» от 14 января 2020 года. 5. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry, Q9 Quality Risk Management, 2006. 6. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Q8 (R1), Pharmaceutical Development, 2008. 7. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Q9, Quality Risk Management, 2005. 8. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Q10, Pharmaceutical Quality System, 2008. 9. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Q11, Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities), 2012. 10. MHRA Good Manufacturing Practice (GMP) – Quality Risk Management: Frequently asked questions, Available at <http://www.mhra.gov.uk>. 11. World Health Organization WHO Guideline on Quality Risk Management, Working document QAS/10.376/Rev.1 Draft for discussion, August 2011, pp. 9–10, Available at <http://www.who.int>.

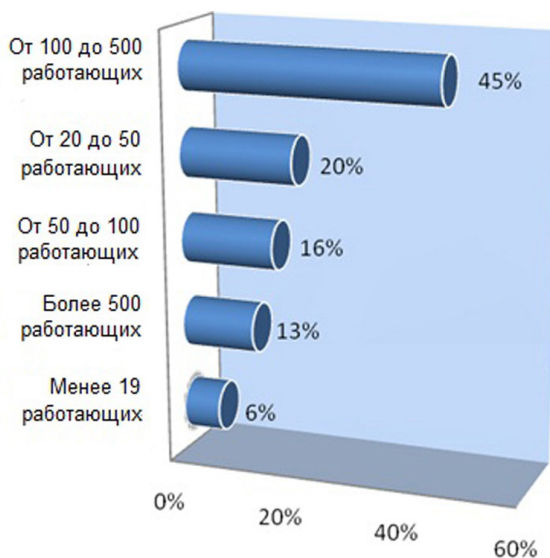


Рисунок 1 – Распределение респондентов по размеру предприятия, на котором они работают

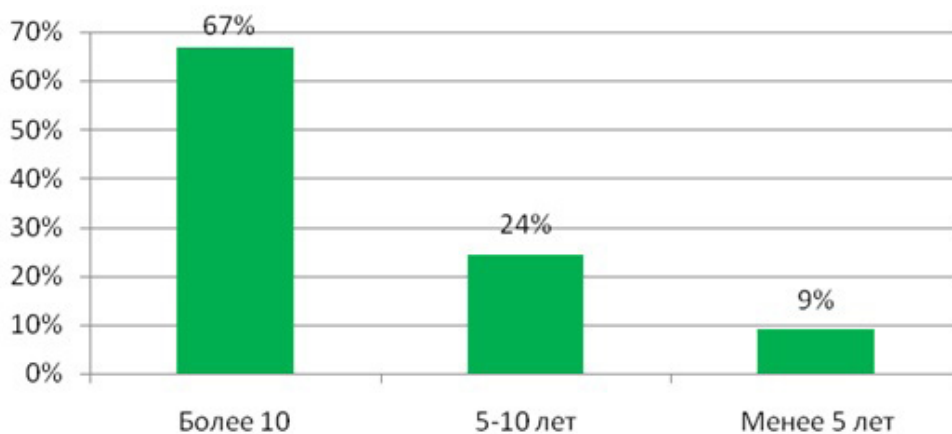


Рисунок 2 – Распределение респондентов по стажу работы в фармацевтической отрасли

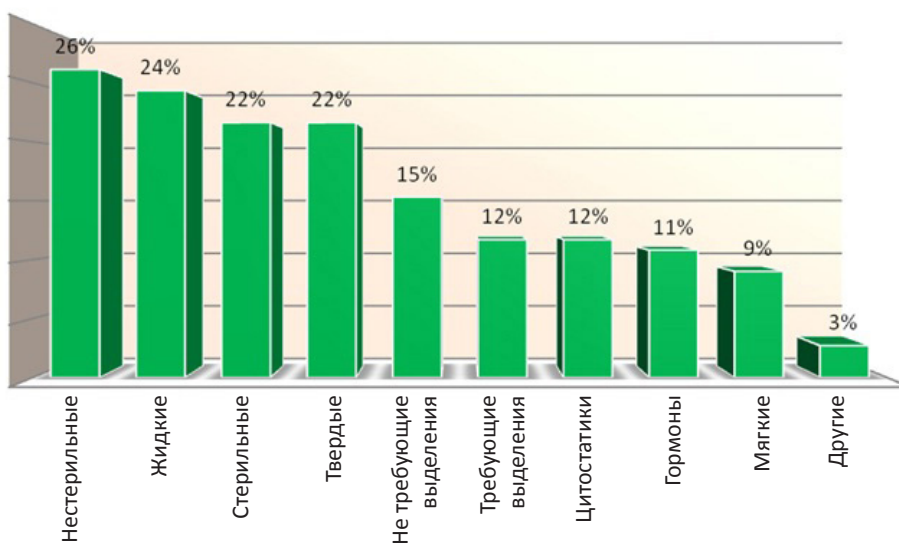


Рисунок 3 – Выпускаемые лекарственные формы

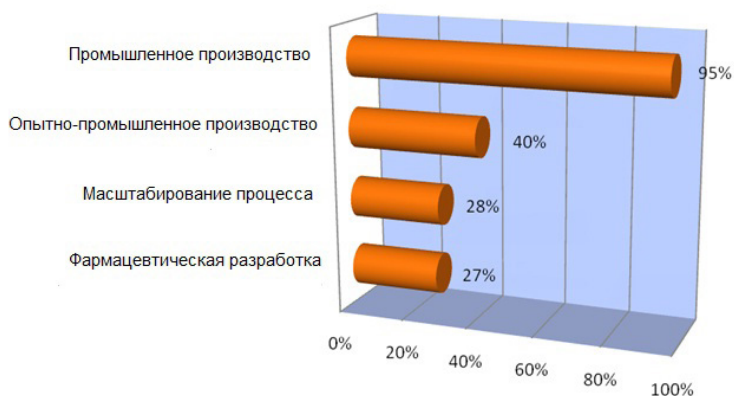


Рисунок 4 – Этапы жизненного цикла продукта, на которых применяется управление рисками для качества в российской фармацевтической отрасли



Рисунок 5 – Области работ, в которых чаще всего используется управление рисками для качества

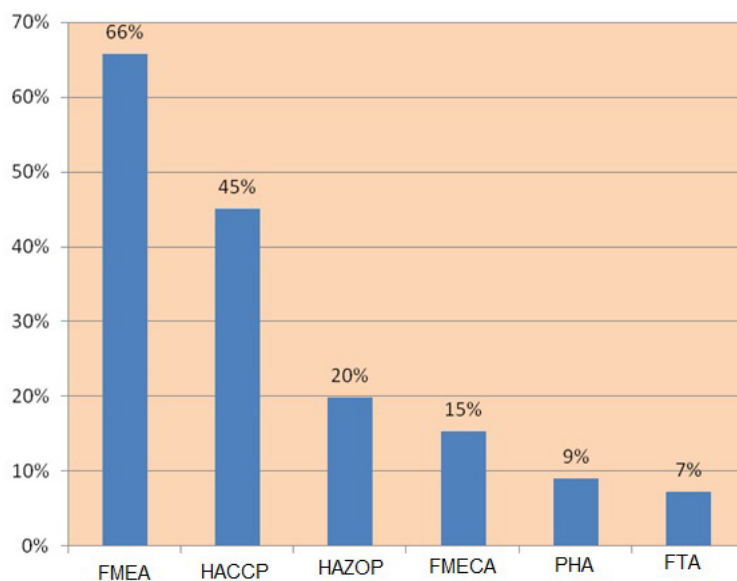


Рисунок 6 – Наиболее часто используемые инструменты и методы оценки риска



Рисунок 7 – Основные сложности, с которыми столкнулись предприятия при внедрении системы управления рисками для качества

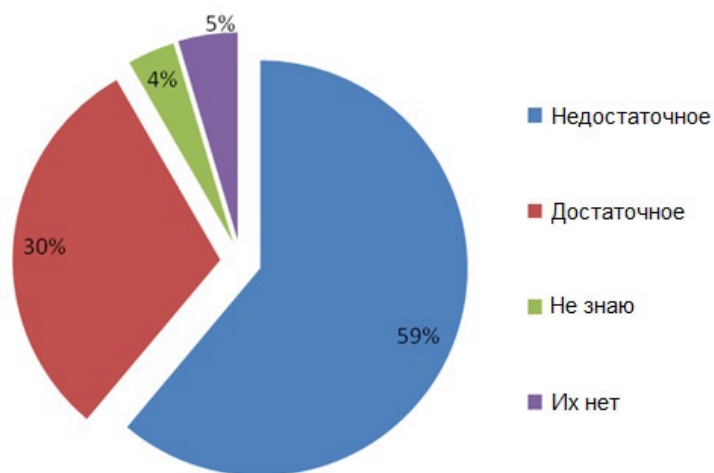


Рисунок 8 – Оценка достаточности количества сотрудников, обладающих необходимыми знаниями и опытом для проведения оценок рисков



Рисунок 9 – Замечания к системе управления рисками для качества при внешних инспекциях



Рисунок 10 – Положительные эффекты применения управления рисками для качества для предприятия

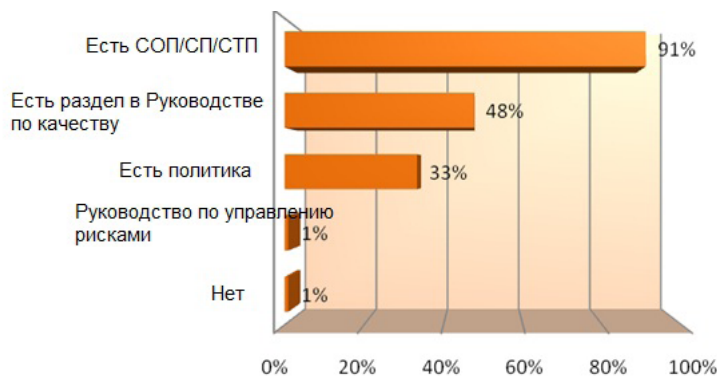


Рисунок 11 – Имеющиеся в наличии документы высокого уровня, регламентирующие систему управления рисками для качества



Рисунок 12 – Подходы к формализации системы управления рисками для качества



Рисунок 13 – Действия в отношении рисков для качества



Рисунок 14 – Содержание реестра рисков для качества



Рисунок 15 – Информация, содержащаяся в процедуре оценки эффективности системы управления рисками, эффективности планов управления рисками



Рисунок 16 – Меры, которые могут помочь повышению эффективности управления рисками для качества в российской фармацевтической отрасли

Анкета содержит 25 вопросов, часть из которых корреспондирует друг с другом. Понятность вопросов тестировалась при участии 42 человек, работающих в фармацевтической отрасли.

Опрос был проведен Сеченовским Университетом совместно с Национальной фармацевтической палатой в период с 6 апреля по 10 мая 2020 года. Опрос проводился онлайн с использованием электронной анкеты. Письмо о проведении анкетирования рассылалось на электронную почту уполномоченных лиц по качеству, проходивших обучение и аттестацию в Сеченовском Университете (981 человек, 48 субъектов Российской Федерации, более 300 предприятий).

В опросе приняли участие 111 специалистов фармацевтической отрасли, возврат анкет составил 11,3%. Около трети респондентов (35%) были в возрасте до 40 лет, 15 процентов – старше 55 лет. Более половины респондентов работают на средних и крупных фармацевтических предприятиях (45% и 13%), остальные – на малых предприятиях и микроорганизациях, что в целом отражает структуру российской фармацевтической промышленности (рис. 1).

Большая часть респондентов (63%) работают на предприятиях, выпускающих лекарственные средства химического происхождения, имеют стаж работы на фармацевтическом предприятии более 10 лет (67%) (рис. 2).

Большинство респондентов (87,4%) работают на предприятиях с полным производственным циклом, также в выборку попали респонденты, работающие в компаниях-держателях регистрационных удостоверений, использующих контрактные производственные площадки (4,5%). Из диаграммы на рисунке 3 видно, что был достигнут охват всех основных производимых в России лекарственных форм, включая требующих и не требующих выделения. На основании вышеприведенных данных был сделан вывод о достаточной репрезентативности полученной выборки.

В первой части опроса мы изучали общие подходы и проблемы отечественных фармацевтических предприятий при внедрении систем управления рисками для качества лекарственных средств.

Управление рисками для качества применяется в российской фармацевтической отрасли на различных этапах жизненного цикла продукта: большинство предприятий применяют управление рисками на этапе промышленного производства (95%), и только 28% предприятий применяют риск-ориентированный подход при масштабировании процесса (рис. 4).

Области работ, в которых предприятия используют управление рисками для качества, приведены на рисунке 5. Как видно, в целом, они совпадают с предлагаемыми в Приказе Министерства промышленности и торговли Российской Федерации № 1997 «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств» областями деятельности на фармацевтическом предприятии, где применимо управление рисками для качества. Следует обратить внимание на незначительный процент предприятий, использующих эту методологию для организации работ по калибровке и техническому обслуживанию (20%), при переработке и повторной обработке продукции (23%), при хранении и поставках (29%).

В большинстве случаев для оценки и анализа рисков отечественные предприятия применяют количественные методы (FMEA, HACCP, FMECA, PNA, FTA и др.). Из 7 методов, указанных в руководстве ICH Q9 и в Приказе Министерства промышленности и торговли Российской Федерации № 1997 «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств», наиболее часто используемые методы – FMEA (66%), HACCP (45%), HAZOP (20%), FMECA (15%) (рис. 6).

Реализация методологии управления рисками для качества на практике затруднена по различным причинам (рис. 7).

Основными причинами, по мнению респондентов, являются: дефицит кадров (50%), отсутствие руководства, пособий с алгоритмами по выработке решений и построению системы управления рисками (48%), отсутствие ясных руководств Минпромторга (41%), отсутствие руководств по применению основных инструментов анализа рисков (34%). Если суммировать все причины, связанные с отсутствием дополнительных руководств Минпромторга России, то это будет преобладающая причина сложности внедрения рассматриваемой методологии. Расширенный анализ ответов в отношении дефицита кадров выявил приблизительно одинаковый процент ответов у сотрудников малых и микропредприятий: проблему дефицита кадров отметили 59% респондентов, работающих предприятиях численностью от 20 до 50 работающих; 53% – от 50 до 100 работающих; 50% – от 100 до 500; 43% – от 500.

Проблема дефицита кадров, обладающих необходимыми знаниями и умениями в области управления рисками для качества, также выявилась при анализе ответов о достаточности на предприятии таких сотрудников: 59% респондентов указали на их нехватку (рис. 8).

При этом 88% респондентов указали, что внешних консультантов для работы с рисками на их предприятии не привлекают.

Интересные данные были получены при анализе ответов в отношении замечаний внешних аудиторов в отношении имеющейся на предприятии системе управления рисками для качества лекарственных средств (рис. 9). Чуть больше половины предприятий получали замечания по своей системе управления рисками. При этом количество замечаний по различным аспектам этих работ приблизительно одинаково, кроме мероприятий по снижению или исключению выявленных рисков для качества.

В целом, респонденты положительно оценили влияние системы управления рисками на деятельность предприятия (рис. 10). Более половины респондентов отметили, что управление рисками обеспечивает достижение необходимого уровня уверенности в процессах (66%), возможность установления наиболее вероятной причины отклонения (61%), определение необходимого объема валидационных работ (58%), получение информации, необходимой для принятия решений (57%). Обращает на себя внимание достаточно низкий процент предприятий, проводивших экономическую оценку применения системы управления рисками – 24% и использовавших методологию рисков для фармацевтической разработки – 25% (рис. 4, где 27% ответили о применении этой методологии при фармацевтической разработке). Обращает на себя внимание достаточно большое количество респондентов (57%), которые не считают эти работы обязательными и обеспечивающими соблюдение установленных требований, хотя

это требование вступило в действие почти 7 лет назад. Также, на наш взгляд, слишком мало предприятий (57%) используют риск-ориентированный подход для принятия решений.

Совпадение данных, полученных из различных вопросов, свидетельствует о валидности полученных нами данных.

На основании всех вышеприведенных данных мы сделали вывод о преобладании в российской фармацевтической отрасли поверхностного подхода к управлению рисками для качества, что обусловлено рядом объективных и субъективных причин. Из наиболее значимых следует выделить отсутствие рекомендаций Минпромторга России по созданию эффективной системы управления рисками для качества и дефицит в отрасли специалистов, готовых к проведению работ в этой области.

Во второй части опроса мы изучали используемые российскими предприятиями решения по реализации различных элементов системы управления рисками и степень их совпадения с выявленными нами принципиальными требованиями к системе управления рисками для качества в международной фармацевтической отрасли (см. выше).

В отношении документа, регламентирующего систему управления рисками для качества на предприятии и используемые подходы к управлению рисками, 91% респондентов подтвердили наличие на предприятии такого документа, и еще 33% отметили наличие политики в области системы управления рисками (рис. 11). Почти половина респондентов (48%) указали, что система управления рисками включена в руководство по качеству.

Используемые в российской фармацевтической отрасли подходы к формализации системы управления рисками приведены на рисунке 12. Как видно из приведенных данных, все международные критерии выполняются, но степень их выполнения варьирует от 78% случаев до 34%. Следует отметить, что и внешние аудиторы не обращают внимание производителей на отсутствие в описании системы управления рисками таких важных аспектов, как приверженность руководства принципам системы, ответственность и функции ключевого персонала в этой системе, порядок согласования работ и распространение информации о них, применение процедуры управления изменениями к работам по рискам, включение ссылок на систему рисков в основные контрольные процедуры предприятия (рис. 9). Значительное количество предприятий не обращает должного внимания на обучение персонала системе управления рисками (54%) и установление требований к обучению персонала (61%), на важность обеспечения информационных потоков в системе управления рисками (55%). В совокупности с данными, приведенными на рисунке 10, отсутствие формализованного подтверждения, другими словами – обязательств, приверженности

принципам системы управления рисками свидетельствует о низкой информированности и заинтересованности высшего руководства половины или более фармацевтических предприятий в России в системе управления рисками и ее возможностях для бизнеса.

Приблизительно такие же данные были получены в отношении работ, составляющих управление рисками для качества (рис. 13): следование международным критериям составляет от 85% до 26%. Как видно из приведенных данных, 15% респондентов отметили, что не оформляют документально результаты анализа и оценки рисков. Дальнейшее исследование показало, что такой неформализованный подход чаще наблюдается на малых предприятиях (численностью от 20 до 50 работающих). Полученные данные также свидетельствуют об отсутствии систематической работы с рисками для качества на более чем половине фармацевтических предприятий, участвовавших в опросе. Отдельно следует отметить низкий процент предприятий, где для работы с рисками используют научный подход – всего 26%.

Очень большой пробел был выявлен в отношении ведения реестра рисков для качества (рис. 14). Во-первых, только около 40% респондентов ответили, что на предприятии есть в наличии реестр рисков для качества (рис. 13 и 14). Во-вторых, содержание реестра рисков российского производителя также отличается от международной практики. Так, только 39% предприятий включают в реестр перечня проведенных оценок рисков или ссылки на данный перечень; наличие обновляемого списка ключевых идентифицированных рисков имеется только на 33% предприятий. Следует отметить очень низкий процент предприятий, включающих в реестр обоснований для переоценки рисков и для установления периодичности переоценки (14% и 6% соответственно), а также данные об остаточных рисках (11%).

Содержание процедуры оценки эффективности системы управления рисками и эффективности планов управления рисками в российской фармацевтической отрасли также отличается от международных подходов (рис. 15). При том, что отсутствие данной процедуры подтвердили только 2% респондентов, 61% респондентов подтвердили наличие в ней описания ответственности исполнителей, 52% – установление периодичности проведения оценок, 41% – порядок реализации последующих действий и их проверки, 37% – способы информирования о результатах оценки, 34% – формальный перечень документации, 29% – порядок выработки рекомендаций по ее совершенствованию.

Размер предприятия (по штату персонала), характер выпускаемой продукции практически не оказывали влияния на распределение ответов респондентов.

Следует отметить, что многие недостатки внедрения системы управления рисками для качества на российских предприятиях типичны и встречаются и у

зарубежных производителей, включая и неэффективное применение методов управления рисками, и отсутствие периодической переоценки выявленных рисков, и необоснованность принятых решений [1, 9, 10, 17, 18, 23]. Соответственно, для выработки мероприятий по улучшению сложившейся ситуации могли бы быть полезен и зарубежный опыт.

Мнения сотрудников фармацевтических предприятий, принявших участие в опросе, о мерах, которые могут помочь компаниям внедрить эффективную систему управления рисками для качества приведены на рисунке 16. Наиболее популярным был ответ о проведении консультаций инспекторскими органами (67%), но данный вид мер не используется ни в одной фармацевтически развитой стране. По количеству работающих в стране фармацевтических предприятий Россия сопоставима с Великобританией, Францией и Германией [24, 25].

По опыту работы и нашим наблюдениям, прямых индивидуальных консультаций зарубежные инспекторские органы (как и российские) не проводят. Распространенной практикой является проведение семинаров: самостоятельных от имени регулирующего органа, так и в рамках конгрессов и конференций [8, 18, 26]. Такие мероприятия имеют место и в нашей стране. Практика создания массовых открытых онлайн-курсов регуляторными органами или с участием регуляторных органов пока широко не распространена.

Нормативные правовые акты зарубежных регуляторов с подробным описанием системы управления рисками для качества мы не нашли. Рекомендации по работе с рисками для качества были выпущены только MHRA (Великобритания) и не являются обязательными к выполнению. Есть рекомендации профессиональных сообществ PDA (Parenteral Drug Association – Ассоциация парентеральных препаратов) и ISPE (International Society of Pharmaceutical Engineering – Международное общество фармацевтического инжиниринга). Описание риск-ориентированного подхода к валидации оборудования содержится в стандартном руководстве ASTM (American Society for Testing and Methodology) E2500-13⁷.

Крайне низко респонденты оценили возможный вклад в улучшение ситуации университетов и научных институтов. За рубежом, напротив, именно университеты, часто при содействии регуляторных органов и на гранты регуляторных органов, обобщают различные данные, разрабатывают и распространяют различные научно обоснованные рекомендации для фармацевтической отрасли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования были проанализированы требования к управлению рисками в фармацевтиче-

⁷ ASTM E2500-13. Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment.

ской промышленности, выделены принципиальные элементы эффективной системы управления рисков для качества лекарственных средств. С помощью анкетирования получена валидная информация об отраслевой практике применения системы управления рисками на российских предприятиях, сложностях, с которыми столкнулись фармацевтические предприятия при внедрении системы управления рисками для качества, мнениях специалистов о мерах поддержки применения системы управления рисками для качества. Результаты анализа текущей отраслевой практики управления рисками для качества на российских фармацевтических предприятиях выявили превалирование поверхностного подхода к управлению рисками для качества, наличие объективных и субъективных причин, мешающих эффективному внедрению систем управления рисками для качества, фрагментарность используемых систем управления рисками для качества и в большинстве случаев их неэффективное использование. Основными проблемами внедрения системы управления рисками для качества являются: слишком схематичное описание требований регулятора к системе управления рисками для качества и отсутствие разъясняющих методических материалов, содержащих конкретные примеры возможных методических подходов к управлению рисками для качества, в том числе для специфических производств. Следует подчеркнуть, что ситуация носит системный характер, и одинакова во всех исследованных сегментах.

Учитывая вышеизложенное, разработка рекомендаций по системе управления рисками для качества является крайне актуальной.

На основании общих требований к системе управления рисками для качества в фармацевтической отрасли нами были сформулированы 17 шагов по внедрению системы управления рисками для качества на фармацевтических предприятиях. При их разработке учтены результаты проведенного анализа отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств в Российской Федерации. Особое внимание уделялось описанию элементов системы управления рисками, практически отсутствующих на многих российских предприятиях. Более пристальное внимание было уделено элементам системы управления рисками, по которым предприятия получали замечания при внешних инспекциях, при этом, требования к которым не определены нормативными правовыми актами Российской Федерации.

Рекомендации по управлению рисками для качества на фармацевтических предприятиях

1. Разработать документ высокого уровня (стандартную операционную процедуру, стандарт предприятия, политику), регламентирующий систему

управления рисками для качества на предприятии и используемые подходы к управлению рисками. В документе указать:

- области применения системы управления рисками;
- лиц, на которых лежит ответственность за принятие решений;
- ответственность и функции ключевого персонала в системе управления рисками;
- обязанности и руководителей, и сотрудников, участвующих в анализе и оценке рисков;
- применяемые методы и инструменты анализа рисков;
- рекомендации по классификации рисков и документальному оформлению процессов;
- информацию о подготовке сотрудников для принятия участия в анализе и оценке рисков.

2. Включить систему управления рисками в руководство по качеству.

3. Создать реестр рисков. Включить в реестр рисков:

- перечень проведенных оценок рисков или ссылку на данный перечень,
- список ключевых идентифицированных рисков,
- краткое описание мер по снижению идентифицированных рисков;
- обоснования для переоценки рисков и для установленной периодичности переоценки;
- данные об остаточных рисках.

4. Периодически пересматривать результаты процесса управления рисками для качества, учитывая новые знания и опыт, поскольку ранее принятые решения могли быть основаны на недостоверных данных, выявленный риск мог быть недооценен или преувеличен, разработанные меры по снижению могли быть не обеспечены ресурсами. Периодичность пересмотра установить с учетом приоритетности риска.

5. Своевременно обновлять реестр рисков, учитывая результаты проведенных оценок рисков и пересмотра результатов процесса управления рисками для качества.

6. Включить ссылки на систему рисков в основные контрольные процедуры предприятия.

7. Разработать механизмы информирования о рисках. Установить документально порядок распространения информации о проведенных работах в рамках управления рисками для качества.

8. Рассмотреть возможность применения системы управления рисками для качества в тех областях работ, в которых на данный момент методы и инструменты управления рисками для качества не используются, например, при контроле изменений, квалификации поставщиков, квалификации и валидации, переработке и повторной обработке продукции, внутрипроизводственном мониторинге, калибровке и техническом обслуживании, разра-

ботке программы аудитов качества, оценке условий при хранении и поставках. Для самооценки по охвату областей работ использовать приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 12 декабря 2013 года № 1997 «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств».

9. Рассмотреть возможность применения системы управления рисками на этапах фармацевтической разработки, опытно-промышленного производства и при масштабировании процесса.

10. Создать рабочую группу предприятия для проведения оценки рисков. Сформированная для проведения анализа и оценки рисков группа должна быть по возможности многопрофильной, иметь в своем составе узких специалистов, для того чтобы оценка рисков проводилась с разных точек зрения, обеспечивался конструктивный обмен информацией о выявленных рисках. Возложить ответственность за организацию анализа и оценки риска на отдельных экспертов, хорошо владеющих методологией оценки риска и методами и инструментами анализа рисков.

11. Включить в программы обучения персонала предприятия информацию о системе управления рисками. Документально оформить требования к обучению персонала, непосредственно проводящего работы, связанные с управлением рисками для качества. Разработать процедуры по обучению персонала методам и инструментам анализа и оценки рисков.

12. Документально оформить возможность при-

влечения внешних консультантов для проведения анализа и оценки рисков при недостаточном количестве сотрудников, обладающих необходимыми знаниями и опытом для проведения данных работ.

13. Разработать стандартные операционные процедуры, содержащие описание процедур контроля, согласования и утверждения результатов оценки и переоценки рисков, а также формы протоколов анализа и оценки риска.

14. Документально оформлять все проведенные анализы и оценки рисков.

15. По результатам проведенных оценок рисков разрабатывать планы работ по снижению значимых рисков.

16. Разработать процедуру оценки эффективности системы управления рисками, эффективности планов управления рисками с указанием:

- частоты проведения оценки;
- ответственности исполнителей;
- формального перечня документации, проверяемого при оценке;
- способов информирования о результатах оценки;
- порядка выработки рекомендаций по совершенствованию;
- порядка реализации последующих действий и их проверки.

17. Документально оформить применение процедуры управления изменениями к работе по рискам.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

А.Б. Каширина – анализ литературы, написание статьи, планирование исследования; проведение всех этапов исследования, формализация списка литературы;

Ж.И. Аладышева – идея, разработка дизайна исследования, консультация по вопросам проведения всех этапов исследования, написание статьи;

В.В. Беляев – анализ литературы, написание статьи, консультация по вопросам планирования исследования и обработки данных, обработка данных, формализация списка литературы;

Н.В. Пятигорская – планирование исследования; консультация по вопросам проведения всех этапов исследования, написание статьи;

В.В. Береговых – консультация по вопросам проведения отдельных этапов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ивашина М.М., Наципаева Е.А., Попова Л.Ф. Риск-ориентированный подход как направление совершенствования системы менеджмента качества промышленных предприятий // Экономический журнал. – 2018. – № 2(50). – С. 28–38.
2. Черненький А.В. Применение риск-ориентированного подхода при построении менеджмента качества // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 8 (50) Часть 1. – С. 92–96.
3. Claycamp H.G. Probability Concepts in Quality Risk Management // PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology January. – 2012. – Vol. 66. – No.1. – P. 78–89. DOI: 10.5731/pdajpst.2012.00801.
4. O'Donnell K., Greene A., Zwickovits M., Calnan N. Quality Risk Management: Putting GMP Controls First // PDA J Pharm Sci Technol. – 2012. – Vol. 66. – No.3. – P. 243–61. DOI: 10.5731/pdajpst.2012.00859.
5. Vega H., Rivera R. Quality Risk Management for Legacy Products in CMOs // Pharmaceutical Engineering. – 2016. – P. 84–90.

6. Assem A. Implementation of Quality Risk Management for Manufacturing of a Non-Sterile Pharmaceutical Product – Case study // Cohesive Journal of Microbiology & Infectious Disease. – 2018. – Vol. 1. – No.3. DOI: 10.31031/CJMI.2018.01.000514.
7. Powar P.V., Shirole D.S. Quality by Design: Predefined Objected Quality and Quality Risk Management // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2020. – Vol. 65. – No.1. – P. 14–26.
8. Reddy V.V., Vishal Gupta N., Raghunandan H.V., Nitin Kashyap U. Quality Risk Management in Pharmaceutical Industry: A Review // International Journal of PharmTech Research. – 2014. – Vol. 6. – No.3. – P. 908–914.
9. Vartak R.P., Bhagure G.R. Quality Risk Management in Pharmaceutical Industry-A Overview // Asian Journal of Chemistry. – 2012. – Vol. 24. – No.12. – P. 5576–5578.
10. Vesper J., O'Donnell K. Current Challenges in Implementing Quality Risk Management // Pharmaceutical Engineering. – 2016. – P. 73–79.
11. Sattar Khan A., Khan F., Rao N. Quality risk management in pharmaceutical industries // International journal of research in pharmacy and chemistry. – 2020. – Vol. 10. – No.2. – P. 215–223.
12. Mollah H., Baseman H., Long M. Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing // Wiley. – 2013. – 414 p.
13. Александров А.В. Воспитание привычки к управлению рисками для качества // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – № 4 (51). – С. 112–114.
14. Александров А.В. Фактор субъективности при оценке риска по качеству // Фармацевтическая отрасль. – 2011. – № 5 (28). – С. 116–119.
15. Hajimolaali M., Asl A.A. Quality Risk Assessment Production of Beta Lactams by FMEA Model and Fuzzy Theory Method // Gen Med (Los Angel). – 2016. – Vol. 4. – No.1.
16. Omar A. Ismael, Moyassar I. Ahmed. Using Quality Risk Management in Pharmaceutical Industries: A Case Study // Quality Access to success. – 2020. – Vol. 21. – No.178. – P. 106–113.
17. Mandhare T.A., Khuspe P.R., Nangare P.S., Vyavhare R.D. Quality Risk Management: A Review // American Journal of PharmTech Research. – 2018. – Vol. 8. – No.2. – P. 56–86.
18. Parashar N., Geete A. Step wise approach for the Quality Risk Management (QRM) in pharmaceutical industries. URL: <https://www.linkedin.com/pulse/step-wise-approach-quality-risk-management-qrm-neha/> (дата обращения: 19.02.2021).
19. Mire-Sluis A., Ramnarine E., Siemiatkoski J. et al. Practical Applications of Quality Risk Management // BioProcess International. – 2010. – Vol. 8. – No.3. – P. 20–32.
20. H. Gregg Claycamp. Perspective on Quality Risk Management of Pharmaceutical Quality // Drug Information Journal. – 2007. – Vol. 41. – P. 353–367.
21. Alemayehu D., Alvir J., Levenstein M., Nickerson D. A data-driven approach to quality risk management // Perspectives in Clinical Research. – 2013. – Vol. 4. – No.4. – P. 221–226. DOI: 10.4103/2229-3485.120171.
22. O'Connor T., Yang X., Tian G., Chatterjee S., Lee S. Quality risk management for pharmaceutical manufacturing: The role of process modeling and simulations // Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations. – 2017:15–37. DOI: 10.1016/B978-0-08-100154-7.00002-8.
23. Das A., Kadwe P., Mishra J.K., Moorkoth S. Quality Risk Management (QRM) in Pharmaceutical Industry: Tools and Methodology // International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance. – 2014;5(3):13–21.
24. Germany Trade & Invest. Industry overview. The Pharmaceutical Industry in Germany. Issue 2017/2018. URL: <https://www.vfa.de/embed/the-pharmaceutical-industry-in-germany.pdf> (дата обращения: 30.09.2020).
25. The European Expertise Center for Pharmacy Education and Training (EEC-PET). PHARMINE project. Country profiles. URL: <https://eec-pet.eu/pharmacy-education/country-profiles/> (дата обращения: 30.09.2020).
26. Haddad G., Greene A. Quality Risk Management – A Role-Based Competency Model // PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. – 2020. – Vol. 74. – No.1. – P. 58–72. DOI: 10.5731/pdajpst.2019.009944.

АВТОРЫ

Каширина Анна Борисовна – студент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (на момент написания статьи). ORCID ID: 0000-0002-9010-4326

Аладышева Жанна Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-2441-3542. E-mail: zhaladysheva@gmail.com

Пятигорская Наталья Валерьевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Се-

ченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-4901-4625. E-mail: osipova-mma@list.ru

Беляев Василий Викторович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-3011-9390. E-mail: belyaevmma@yandex.ru

Береговых Валерий Васильевич – доктор технических наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-0210-4570. E-mail: beregovykh@ramn.ru

