

2021 Том / Volume IX

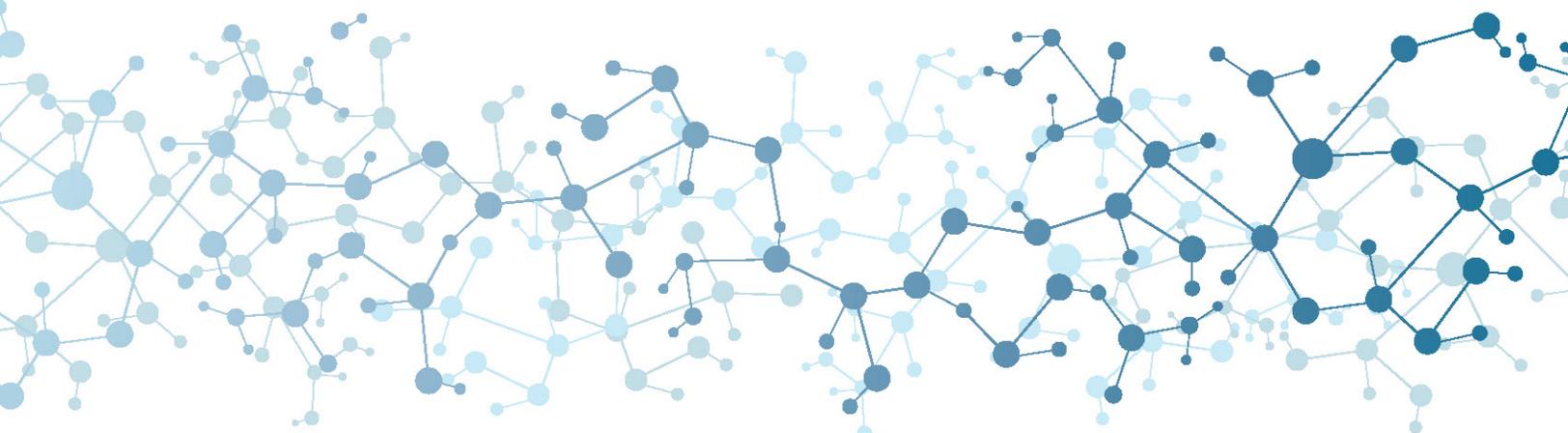
№ 1

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
Case 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 9, Выпуск 1, 2021

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, 2021

© Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, 2021

© Авторы, 2021

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

Scientific and practical journal

Volume IX, Issue 1, 2021

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

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Editor-in-Chief

Vladimir I. Petrov 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, 2021

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2021

©Authors, 2021

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS**ОБЗОРЫ / REVIEWS**

<i>М.В. Амджад</i> ДЕНДРИМЕРЫ В ТАРГЕТНОЙ ДОСТАВКЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ: ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ4	<i>M.W. Amjad</i> DENDRIMERS IN ANTICANCER TARGETED DRUG DELIVERY: ACCOMPLISHMENTS, CHALLENGES AND DIRECTIONS FOR FUTURE.....4
<i>А.Л. Буданцев, В.А. Приходько, И.В. Варганова, С.В. Оковитый</i> БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ <i>HYPERICUM PERFORATUM</i> L. (HYPERICACEAE): ОБЗОР17	<i>A.L. Budantsev, V.A. Prikhodko, I.V. Varganova, S.V. Okovityi²</i> BIOLOGICAL ACTIVITY OF <i>HYPERICUM</i> <i>PERFORATUM</i> L. (HYPERICACEAE): A REVIEW.....17
<i>А.А. Клименкова, Л.Н. Геллер, А.А. Скрипко, Л.А. Гравченко, Э.А. Коржавых</i> ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ УСЛУГИ: СОСТОЯНИЕ И ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ.....32	<i>A.A. Klimenkova, L.N. Geller, A.A. Skripko, L.A. Gravchenko, E.A. Korzhavykh</i> PHARMACEUTICAL SERVICES: STATUS AND DEVELOPMENT TRENDS32

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLE**Фармацевтическая технология и биотехнология / Pharmaceutical Technology and Biotechnology**

<i>Е.Ю. Загорулко, А.С. Караваева</i> ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ГЕЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО С ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДОМ54	<i>E.Yu. Zagorulko, A.S. Karavaeva</i> APPROACHES TO THE SELECTION OF EXCIPIENTS FOR DENTAL GEL WITH CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE54
---	--

Фармацевтическая и токсикологическая химия / Pharmaceutical and Toxicological Chemistry

<i>О.В. Моногарова, А.А. Чапленко, К.В. Осолок</i> МУЛЬТИСЕНСОРНЫЙ ЦВЕТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРЕПАРАТОВ ДИДРОГЕСТЕРОНА, ТРОКСЕРУТИНА И АДЕМЕТИОНИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШТРИХ-КОДОВ64	<i>O.V. Monogorova, A.A. Chaplenko, K.V. Oskolok</i> MULTISENSORY COLORIMETRIC ANALYSIS OF DRUGS DYDROGESTERONE, TROXERUTIN AND ADEMETIONINE USING BARCODES.....64
--	--

Фармакология и клиническая фармакология / Pharmacology and Clinical Pharmacology

<i>А.В. Матвеев, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, Э.Ю. Бекирова, Л.А. Аджимамутова</i> ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАНЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА СИСТЕМЫ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ73	<i>A.V. Matveev, E. A. Egorova, E. I. Konyayeva, E. Yu. Bekirova, L. A. Adzhimamutova</i> STUDY OF THE SAFETY OF ANTIANEMIC PREPARATIONS BY METHOD OF THE SYSTEM OF PROBLEMS RELATED TO MEDICINAL PREPARATIONS73
--	---

Информационные технологии в фармации / Informational Technologies in Pharmacy

<i>И.П. Кодониди, А.С. Чиряпкин, Д.Е. Творовский</i> МОЛЕКУЛЯРНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ N-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(2-ОКСОПИРОЛИДИН-1-ИЛ)-АЦЕТАМИДА, ОБЛАДАЮЩИХ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ И ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЯМИ84	<i>I.P. Kodonidi, A.S. Chiriapkin, D.E. Tworowski</i> MOLECULAR DESIGN OF N-ACYL DERIVATIVES OF 2-(2-OXOPYROLIDIN-1-YL)- ACETAMIDE WITH GABA-ERGIC AND GLUTAMATERGIC ACTIVITIES84
--	--

НЕКРОЛОГ / NECROLOGY

НЕКРОЛОГ. ПАМЯТИ Ю.Н. ЧЕРНОВА (5 ноября 1937 г. – 1 января 2021 г.).....98	OBITUARY FOR YURI N. CHERNOV 5 Nov 1937 – 1 Jan 202198
---	---



ДЕНДРИМЕРЫ В ТАРГЕТНОЙ ДОСТАВКЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ: ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

М.В. Амджад

Университет Северных Границ
76322, Рафха, Саудовская Аравия

E-mail: mwbamjad@yahoo.com

Получено 17.11.2020

Принята к печати 26.02.2021

Дендримеры – это наночастицы с уникальными характеристиками, представляющими собой сферическую трехмерную форму и нанометровый размер. Доступность многочисленных концевых функциональных групп и модифицируемая инженерия поверхности позволяет изменить поверхность дендримеров с помощью нескольких терапевтических агентов, диагностических групп и целевых веществ.

Цель. Ознакомить читателей с дизайном, разработкой, ограничениями, проблемами и перспективами дальнейших исследований противоопухолевых биодендримеров.

Материалы и методы. База данных была представлена такими системами как Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed. gov, Google-Academy. Проведен поиск по следующим ключевым словам и сочетаниям: полипропиленмин, поли-L-лизин, Полиамидоамин – Polyamidoamine (PAMAM); рак; доставка лекарств; дендримеры.

Результаты. Высокая инкапсуляция препарата и эффективное пассивное таргетирование относятся к числу его терапевтических применений. Были описаны последние разработки в области химиотерапевтической доставки лекарств с помощью дендримеров. По большей части, потенциал и эффективность дендримеров, как ожидается, окажут значительное прогрессивное влияние на таргетирование при доставке лекарств. Заключение. Новейшие открытия показали, что дендритные наноносители обладают многими уникальными свойствами, которые требуют дополнительных исследований и разработок.

Ключевые слова: полипропилен имин (PPI); Поли-L-лизин (PLL); полиамидоамин (PAMAM); рак; доставка лекарств; дендримеры

Сокращения: PPI – полипропиленмин; PLL – Поли-L-лизин; PAMAM – Полиамидоамин; PDI – Индекс полидисперсности; siRNA – Малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота; DOX – Доксорубин; PTX – Паклитаксел; G4 – Поколение 4; DTX – Доцетаксел; TZ – Трастузумаб; HER2 – Рецептор эпидермального фактора роста человека типа 2; FA – Фолиевая кислота; НАВА – 4'-гидроксиазобензол-2-карбоновая кислота; DSC – Дифференциальная сканирующая калориметрия; rMETase – Рекомбинантная метиониназа; DAB – 1,4-диаминобутан; scFvs – Переменные фрагменты одной цепи; Ага-С – Цитарабин; GL – Глицирризин

DENDRIMERS IN ANTICANCER TARGETED DRUG DELIVERY: ACCOMPLISHMENTS, CHALLENGES AND DIRECTIONS FOR FUTURE

M.W. Amjad

Northern Border University
Rafha, Saudi Arabia, 76322

Email: mwbamjad@yahoo.com

Received 17 Nov 2020

Accepted 26 Feb 2021

Для цитирования: М.В. Амджад. Дендримеры в таргетной доставке противоопухолевых препаратов: достижения, проблемы и перспективы дальнейших исследований. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):4-16. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-4-16

© М.В. Амджад, 2021

For citation: M.W. Amjad. Dendrimers in anticancer targeted drug delivery: accomplishments, challenges and directions for future. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):4-16. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-4-16

Dendrimers are nanoparticles with unique features including globular 3D shape and nanometer size. The availability of numerous terminal functional groups and modifiable surface engineering permit modification of dendrimer surface with several therapeutic agents, diagnostic moieties and targeting substances.

The aim. To enlighten the readers regarding design, development, limitations, challenges and future directions regarding anticancer bio-dendrimers.

Materials and methods. The data base was represented by such systems as Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed. gov, Google-Academy. A search was carried out for the following keywords and combinations: Polypropylene imine (PPI); Poly-L-lysine (PLL); Polyamidoamine (PAMAM); cancer; drug delivery; dendrimers.

Results. High encapsulation of drug and effective passive targeting are also among their therapeutic uses. Herein, we have described latest developments in chemotherapeutic delivery of drugs by dendrimers. For the most part, the potential and efficacy of dendrimers are anticipated to have considerable progressive effect on drug targeting and delivery.

Conclusion. The newest discoveries have shown that the dendritic nanocarriers have many unique features that endorse more research and development.

Keywords: Polypropylene imine (PPI); Poly-L-lysine (PLL); Polyamidoamine (PAMAM); cancer; drug delivery; dendrimers

Abbreviations: PPI – Polypropylene imine; PLL – Poly-L-lysine; PAMAM – Polyamidoamine; PDI – Polydispersity index; siRNA – Small interfering ribonucleic acid; DOX – Doxorubicin; PTX – Paclitaxel; G4 – Generation 4; DTX – Docetaxel; TZ – Trastuzumab; HER2 – Human epidermal growth factor receptor type 2; FA – Folic acid; HABA – 4'-hydroxyazobenzene-2-carboxylic acid; DSC – Differential scanning calorimetry; rMETase – recombinant methioninase; DAB – 1,4-diaminobutane; scFvs – single chain fragment variables; Ara-C – Cytarabine; GL – Glycyrrhizin.

ВВЕДЕНИЕ

Онкологическим больным с целью подавления роста пролиферирующих клеток вводят химиотерапевтические агенты [1]. Однако во многих случаях поставленные цели и задачи не достигаются. Причиной этого могут быть: потеря лекарства в процессе доставки к органу-мишени; генерализованная доставка лекарств во все части тела, включая места, которые не имеют опухолей; побочные эффекты.

Наномедицина – это область науки, которая изучает терапевтические вещества/агенты, средний размер частиц которых находится в диапазоне нескольких нанометров [2]. По сравнению с традиционными формами лекарственных средств, включая таблетки, капсулы и т.д., в последние десятилетия, внимание ученых привлекли дизайн и разработка систем целевой доставки лекарств, так как, по сравнению с традиционными формами, они имеют ряд преимуществ [3, 4]. Несмотря на то, что химиотерапевтические агенты применяются для лечения рака, они обладают многочисленными побочными эффектами, а также проявляют слабую противоопухолевую активность. Более того, эти традиционные формы не могут избирательно доставлять препарат в интерстициальную ткань опухоли. Новые формы лекарственных средств разрабатываются с учетом проблем, связанных с традиционной химиотерапией, и для решения связанных с ней вопросов. Новые формы лекарственных средств включают полимерные мицеллы, наночастицы, липосомы и дендримеры [5, 6], в то время как некоторые системы, такие как Doxil[®] (липосомальный доксорубин) и Abraxane[®] (паклитаксел, связанный с альбумином), нашли свой путь на рынок [7].

Дендримеры – это трехмерные глобулярные молекулы, обладающие центральным ядром, из

которого берут начало многочисленные ветви с обширным разветвлением [8, 9]. Соединения и конъюгаты для образования дендримеров синтезируются последовательно, шаг за шагом, что обеспечивает однородное и равномерное разветвление молекул, образование специфических групп на поверхности, низкий индекс полидисперсности (PDI) и уникальный размер молекул. Следовательно, дендримеры, синтезированные ступенчатым способом, обладают многочисленными преимуществами по сравнению с полимерами, синтезированными в один этап. Первые сведения о дендримерах зарегистрированы почти 3 десятилетия назад [10, 11]. Ранние исследования были сосредоточены только на их химических и физических характеристиках, а также на этапах синтеза, но именно в последнее десятилетие исследователи начали открывать их потенциал в области наномедицины и других, связанных с биомедициной, областях науки. Дендримеры оказались перспективными во многих областях исследования, таких как: химиотерапия, разработка вакцин, противовирусные препараты, антибактериальные препараты, доставка siRNA/генов, диагностическое применение в медицине и здравоохранении [12–15].

Структура дендримеров является ключевым фактором, обеспечивающим их преимущества для биомедицины, доставки лекарственных средств и диагностического применения. Благодаря контролируемой поливалентности дендримеров, с их поверхностью могут связываться молекулы лекарств, таргетных и солубилизирующих групп. Кроме того, в отличие от обычных линейных полимеров, из-за низкого дендритного PDI они демонстрируют предсказуемую/воспроизводимую клиническую фармакокинетику. Более того, в отличие от дендримеров, большинство традиционных линейных полимеров

имеют неравномерную спиральную структуру, однако трехмерная сферическая дендритная структура влияет на биохимические свойства, что приводит к положительным результатам, связанным с их трехмерной макроструктурой. В последнее время синтетические или полусинтетические полимеры показали перспективность использования лекарственных форм в виде полимерных мицелл [16–18]. Это открытие побудило исследователей, работающих над дендримерами, синтезировать новые макромолекулы с целью разработки и исследования новых химиотерапевтических средств.

ЦЕЛЬ. Информировать читателей относительно дизайна, разработки, ограничений, проблем и перспектив дальнейших исследований противоопухолевых биодендримеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

База данных была представлена такими системами как Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed.gov, Google-Academy. Проведен поиск по следующим ключевым словам и сочетаниям: полипропиленмин; поли-L-лизин; Полиамидоамин – Polyamidoamine (PAMAM); рак; доставка лекарств; дендримеры.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Обзор дендримеров как терапевтических, диагностических, тераностических агентов и агентов таргетной доставки

К дендримерам прикреплены таргетные лиганды, лекарственные препараты и диагностические агенты. Противоопухолевые лекарственные препараты, связанные с дендримерами, были обнаружены в более высоких концентрациях в системном кровообращении в дополнение к усиленной клеточной трансфекции и обходу эффлюксного транспортера. Как минимум 50 несвязанных молекул цисплатина должны быть трансфицированы в клетку, чтобы продемонстрировать эффективность. Тем не менее, было обнаружено, что дендримеры, связанные с цисплатином, проявляют большую эффективность при более низких концентрациях препарата с пониженной цитотоксичностью.

1.1. Дендримеры в диагностике заболеваний

Помимо действия в качестве потенциальных молекул доставки лекарств, дендримеры также были исследованы в качестве способа диагностики и визуализации в лечении рака [19, 20]. Химиотерапия работает либо одним, либо комбинацией этих способов, включая ингибирование ангиогенеза, индукцию апоптоза, модуляцию экспрессии генов, блокирование ингибиторов сигнальной трансдукции и вакцины. Противоопухолевые препараты могут быть либо заключены в ядро (с помощью водородной связи, гидрофобного взаимодействия или электростатиче-

ского присоединения), либо прикреплены поверхностью/оболочкой/ветвями к дендритным концевым группам ковалентной связью [21]. Степень лекарственной нагрузки зависит от используемого поколения дендримеров: чем выше поколение, тем лучше захват, кроме того, оно также предлагает множество функциональных групп для конъюгации лекарств.

1.2. Кинетика высвобождения лекарственных средств из дендримеров

Взаимодействие дендримера и препарата определяет исход высвобождения препарата из дендритного комплекса [22]. Скорость высвобождения препарата из ядра значительно отличается от скорости в концевых группах дендримеров. Обычно препарат, связанный с поверхностью, высвобождается первым и в более быстром темпе, в то время как препарат внутри ядра высвобождается последним и дает эффект устойчивого высвобождения. Кроме того, pH и другие факторы окружающей среды играют ключевую роль в высвобождении лекарств. Химиотерапевтические препараты не действуют селективно и поэтому не могут целенаправленно воздействовать на опухоль, что является серьезной проблемой для традиционной химиотерапии. В дальнейшем исследователи разработали подход к селективному таргетному лечению опухоли, стратегию, аналогичную взаимодействию антитело-токсин, концепции иммуноконъюгата, в которой потенциальные единицы/молекулы сначала идентифицируются, а затем прикрепляются к поверхности системы доставки наночастиц/лекарств, и уже потом система доставки продвигает носителя непосредственно к опухоли, не распределяясь по всем частям тела [23]. Важной особенностью этого подхода является использование ДНК, которая позволяет таргетному агенту, например фолату, нацеленному на PAMAM [24], присоединяться к дендритному комплексу с помощью кДНК. В настоящее время эти агенты используются дендритными комплексами, которые обладают способностью присоединять углеводы. Хорошим примером является применение дендримера при разработке вакцин, когда олигосахариды (которые являются исключительными для раковых клеток) прикрепляются к поверхности дендримера [25–28]. Недавно было обнаружено, что дендримеры направляют мультимерную презентацию углеводов, жизненно важную для усиления эффекта кластерного гликозида, ответственного за усиленное таргетирование дендримеров [29–31]. Дополнительный подход к применению гликозилирования в лечении рака включает экспрессию сиаловой кислоты на клеточной поверхности с использованием аналогов N-ацетил-маннозамина [26, 32]. Дендримеры обладают способностью загружать и присоединять ряд таргетных агентов, которые могут направлять их к раковым клеткам [33, 34]. Биосовместимость и безо-

пасность систем доставки лекарств всегда вызывали опасение, однако было установлено, что дендримеры безопасны, биосовместимы и легко выводятся из организма. По сравнению с несвязанным свободным препаратом, комплексы препарата PAMAM остаются в системном обращении в течение длительного времени. Дендримеры элиминируются через почки, они также используются факторами роста, фолиевой кислотой, пептидами и антителами [35-39]. У некоторых положительно заряженных дендримеров было установлено, что периферические концевые группы вызывают токсичность по отношению к нормальным клеткам [40-42].

2. Типы дендримеров

2.1. Поли(амидоамин) PAMAM-дендримеры

Поли(амидоамины) – PAMAM – являются наиболее часто используемыми дендримерами в производстве лекарственных средств вследствие своей гидрофильной, биосовместимости и неиммуногенной природы. Ядра PAMAM дендримеров обычно состоят из диаминододекана, этилендиамина, диаминогексана и диаминобутана [43, 44]. Фрагменты, используемые для разветвления, включают метилакрилат и этилендиамин, обладают аминными и карбоксильными концевыми группами [45].

2.1.1. Противоопухолевый препарат, содержащий PAMAM-дендримеры: доксорубин (DOX)

Одним из наиболее часто используемых препаратов в химиотерапии является доксорубин. Несмотря на многочисленные результаты успешного применения, он имеет серьезные побочные эффекты, наиболее опасным из которых является кардиотоксичность [46]. Немало исследователей по всему миру занимались разработкой дендримеров в которые успешно был внедрен DOX, чтобы уменьшить побочные эффекты, тем самым повысив эффективность данного препарата [47-49]. Авторами Zhong и др. [50] во время работы над способами доставки лекарств пульмонологического профиля с помощью дендримеров с внедренным DOX, было установлено, данный способ доставки способствует снижению степени метастазирования при местном введении в легкие. Кислотно-чувствительная гидразонная связь использовалась для конъюгации DOX с поверхностью дендримеров G4 PAMAM. Для изучения эффекта уменьшения метастазирования местного легочного введения дендримеров с внедренным DOX, мышам ксенотрансплантировали клетки меланомы B16-F10. Было обнаружено, что размер опухоли уменьшается с уменьшением сердечного кровообращения раковых клеток, кроме того, было также установлено, что в легких увеличивается накопление конъюгированных с DOX дендримеров. Кислотно-чувствительная гидразонная связь между дендримерами и лекар-

ственным средством способствует чувствительному к стимулам высвобождению лекарственного средства в опухолевых или эндосомальных везикулах [51] при воздействии низкого pH. Таким образом усиливается конъюгирование лекарственного препарата с антителом, обеспечивающим высвобождение и таргетную доставку препарата к опухоли.

2.1.2. Противоопухолевый препарат, содержащий PAMAM-дендримеры: паклитаксел (PTX)

За последние два десятилетия исследователи тщательно изучили стимуляторы, реагирующие на высвобождение лекарств, и в этой области был достигнут значительный прогресс [52,53]. Работая над данной стратегией [54], дендримеры G4 PAMAM были присоединены к PTX с помощью пептидного линкера (который может быть расщеплен ферментом катепсином B *in vivo*). Было обнаружено, что, в отличие от несвязанного PTX, дендритный комплекс, нагруженный PTX, по сравнению с нормальными клетками, обладает высокой активностью катепсина B и более цитотоксичен для раковых клеток. Было обнаружено, что дендримеры, нагруженные PTX, демонстрируют лучшую эффективность ингибирования опухоли, чем свободный препарат *in vivo* у мышей с активно экспрессирующим ксенотрансплантатом катепсина B MDA-MB-231.

2.1.3. Противоопухолевый препарат, загруженный PAMAM-дендримерами: доцетаксел (DTX)

Для улучшения таргетной способности дендримеров, таких как PAMAM, их поверхность может быть модифицирована многочисленными лигандами, что приводит к лучшему таргетированию опухоли и уменьшению побочных эффектов [55]. Одними из часто используемых лигандов в активном таргетировании являются антитела. Исследовательской группой под руководством доктора Kulhari [56] было использовано такое антитело, как трастузумаб (TZ) в качестве лиганда. Они конъюгировали его с поверхностью загруженных дендримеров DTX G4, используя PEG в качестве связующего агента. Сообщается, что рецептор эпидермального фактора роста человека типа 2 (HER2) чрезмерно экспрессируется при многих разновидностях рака. TZ, присутствующий на поверхности дендримеров, прикрепляется к ним, чтобы прекратить передачу потока сигналов [57]. Два типа клеток, таких как MDA-MB-453 (HER2-положительный) и MDA-MB-231 (HER2-отрицательный), были использованы для изучения эффективности и таргетного потенциала дендримеров-носителей TZ. После 4-часового инкубационного периода, в отличие от загруженного DTX дендримера (без TZ), в клетках MDA-MB-453 (HER2-положительные) наблюдалось на 70% более высокое клеточное поглощение дендриме-

ров TZ-DTX, в то время как в клетках MDA-MB-231 (HER2-отрицательные) не наблюдалось существенной разницы. Кроме того, в отличие от дендримеров, загруженных DTX (без TZ), дендримеры TZ-DTX показали более высокую цитотоксичность в отношении раковых клеток MDA-MB-453. Кроме того, было обнаружено, что IC_{50} экспонируемый дендримерами TZ-DTX, в 3,6 раза больше, чем дендример, загруженный DTX (без TZ), хотя существенной разницы в эффективности любого из составов или свободного препарата в клетках MDA-MB-123 не наблюдалось.

2.1.4. Противоопухолевый препарат и siRNA загруженные PAMAM дендримеры: DOX и siRNA

Для решения проблемы множественной лекарственной резистентности (вызванной белком P-gp) исследовательская группа Pan [58] использовала аналог P-gp siMDR-1 при совместной доставке противоопухолевого препарата DOX с siRNA, и первоначальные результаты были многообещающими. PEG – комплексные дендримеры G4 PAMAM – были загружены совместно с siMDR-1 и DOX. PEG помогает гомогенизировать структуру дендримеров в дополнение к экранированию катионного заряда. PAMAM помогает в комплексообразовании siRNA, усиливая взаимодействие с клетками и помогая в эндосомальном высвобождении. Для повышения терапевтического потенциала важно поддерживать равновесие между взаимодействием с клетками и цитотоксичностью. Для совместной доставки siRNA и DOX было установлено, что оптимальное соотношение MDM составляет 1:10. Также было установлено, что дендримеры MDM (1:10), входящие в комплексы с siMDR-1, снижают функцию и уровень прикрепленного к мембране P-gp, что, в свою очередь, приводит к снижению множественной лекарственной резистентности. Наряду с эффективной доставкой siRNA в раковые клетки и снижением множественной лекарственной резистентности, дендримеры также демонстрировали лучшую цитотоксичность в отношении раковых клеток по сравнению со свободным DOX.

2.1.5. Применение PAMAM дендримеров в комбинированной химиотерапии: DOX и цисплатин

PAMAM дендримеры были широко изучены в различных аспектах доставки лекарств, однако отдельно стоит выделить комбинированную доставку. Guo и его коллеги [59] изучали влияние комбинированной загрузки химиотерапевтических препаратов на дендримеры. Чтобы реализовать свою идею, сначала они изготовили дендримеры G4 PAMAM, модифицированные гиалуроновой кислотой (HA@PAMAM), с последующей комбинированной загрузкой (ковалентная конъюгация) цисплатина и DOX (HA@PAMAM-Pt-Dox). В результате проведенных испытаний было

установлено, что дендримеры HA@PAMAM-Pt-Dox повышают эффективность цисплатина и DOX против рака молочной железы. Эффективность HA@PAMAM-Pt-Dox оказалась выше комбинации свободного/несвязанного цисплатина и DOX. Несмотря на многочисленные достигнутые результаты и успехи, в рамках этой стратегии, возникли некоторые проблемы, включая отсутствие таргетной доставки к раковым клеткам, проблемы растворимости лекарств и окказиональные проблемы, возникающие из-за антагонистической природы лекарств. Исследователи тщательно изучили физико-химические характеристики дендримеров HA@PAMAM-Pt-Dox как *in vitro*, так и *in vivo*, и результаты были положительными и показали их синергический потенциал в терапии рака молочной железы.

2.1.6. pH-чувствительные PAMAM дендримеры, поверхность которых отмечена фолиевой кислотой (FA) при доставке DOX

Работая над высвобождением препарата в ответ на стимулирующее воздействие, Zhang и его коллеги [60] выбрали частично ацетилированные дендримеры PAMAM G5. Конъюгирование фолиевой кислоты на поверхности с DOX проводили посредством чувствительной к pH цис-аконитильной связи с получением конъюгата состава G5.NHAc-FA-DOX. Известно, что рецепторы FA сильно экспрессируются при различных видах рака, что является основанием для присоединения FA к поверхности агентов доставки, чтобы дать возможность обеспечить таргетирование лекарства. Изготовленные дендримеры, загруженные DOX и фолиевой кислотой, показали многообещающие результаты в снижении тяжести заболевания и роста опухоли.

2.1.7. Биотинилированные дендримеры PAMAM для доставки паклитаксела (PTX)

Наряду с DOX исследователи работали и над другими химиотерапевтическими препаратами, чтобы повысить их эффективность и уменьшить побочные эффекты. Yao и Ma [61] стремились улучшить поглощение клеток и уменьшить нежелательные побочные эффекты паклитаксела. При этом они проводили биотинилирование PAMAM дендримеров, а затем проводили конъюгирование на них паклитаксела (PTX). Для оценки уровня дендритного биотинилирования был проведен анализ 4-гидроксиазобензол-2-карбоновой кислоты (НАВА). Результаты анализа НАВА подтвердили комплексное дендритное биотинилирование. Для подтверждения сохранения основной целостности комплекса была проведена дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), которая подтвердила данную гипотезу. После этого были проведены различные физико-химические тесты, включая определение лекарственной загрузки (%) и высвобождения препарата *in vitro*, для изучения характеристик комплекса PTX-биотинилированных дендримеров. Для изучения потенциала

клеточной трансфекции РТХ-биотинилированных дендримеров в нормальных клетках (HEK293T) и раковых клетках (OVCAR-3) было проведено флуоресцентное исследование. По сравнению со свободным лекарственным средством и другими препаратами, комплекс дендримера показал высокую лекарственную нагрузку (12,09%) и длительное высвобождение препарата (70% в течение 72 час.). По сравнению с HEK293T, OVCAR-3 принимали больше биотинилированных дендримеров. В результате ряда статистических и экспериментальных исследований было установлено, что биотинилированные дендримеры последовательно высвобождают препарат в течение 72 час., увеличивая поглощение клетками с меньшей токсичностью и меньшими побочными эффектами.

2.1.8. Поверхность дендримеров PAMAM, модифицированная гиалуроновой кислотой (HA), для доставки рекомбинантной метиониназы (rMETase)

Li и его коллеги [49] стремились обеспечить химиотерапию рака желудка (РЖ), одной из наиболее распространенных причин смерти, связанной с раком. Против РЖ рекомбинантная метиониназа (rMETase) является широко используемым противоопухолевым препаратом при доставке наночастиц на основе полимеров. Исследователи разработали новую дендритную систему доставки лекарственных средств, включающую G5 PAMAM-Au-METase, и модифицировали ее гиалуроновой кислотой (HA). Система продемонстрировала многообещающую биосовместимость, растворимость и другие характеристики. В исследовании *in vivo*, проведенном на мышах (Nu/Nu nude mice), ксенотрансплантированных клетками CD44(+) GC, было обнаружено, что дендримеры G5 PAMAM-Au-METase, отмеченные HA, уменьшают размер опухоли и ингибируют ее рост.

2.1.9. Дендримеры PAMAM, модифицированные алкиловым PEG (Alkyl PEG) и формиатом холестерина

Pishavar и его исследовательская группа [62] модифицировала дендримеры G5 PAMAM двумя различными способами, такими как модификация Alkyl-PEG и формиата холестерина. Кроме того, для таргетной доставки при лечении рака толстой кишки, они также модифицировали поверхность G4 PAMAM с помощью лиганда, индуцирующего апоптоз, ассоциируемый с рецептором фактора некроза опухоли. Полученные модифицированные дендримеры показали лучшую эффективность трансфекции за счет преодоления многочисленных барьеров (как внеклеточных, так и внутриклеточных) в дополнение к снижению токсичности PAMAM. Кроме того, исследование *in vivo*, проведенное на мышах, несущих ксенотрансплантаты опухоли C26, показало ингибирующий потенциал опухоли дендритной системы

доставки лекарств. Важным аспектом, связанным с различными поколениями дендримеров PAMAM, является поддержание равновесия между эффективностью и токсичностью; обычно чем выше поколение, тем выше эффективность и токсичность. Учитывая этот фактор, многие исследователи используют дендримеры G4 PAMAM в качестве лекарственных средств и агентов доставки siRNA/ генов из-за лучшей эффективности и умеренной токсичности.

2.2. PPI дендримеры поли(пропиленimina)

После PAMAM обычно используются PPI дендримеры, которые имеют ядро, состоящее из 1,4-диаминобутана (DAB), однако его также можно синтезировать с использованием этилендиамина или других агентов и путем двойного присоединения Михаэля. Мономеры пропиленimina часто используются в этих дендримерах в качестве разветвленных звеньев. Таким образом, их ядро состоит из третичных трис-пропиленаминовых мономеров, а поверхностные концы обычно состоят из первичных аминов [64]. В отличие от PAMAM, их ядро более гидрофобно из-за наличия алкильных цепей и амидных групп [65].

2.2.1. PPI дендримеры, инкапсулированные противоопухолевым препаратом Мелфаланом

Исследовательская группа Kesharwani работала над различными поколениями дендримеров PPI, а также модифицировала их [66, 67]. PPI дендримеры G3, G4 и G5 были инкапсулированы мелфаланом, и комплексы G4 и G5 показали лучшее ингибирование опухоли и более длительную выживаемость у мышей BALB/c, носителей ксенотрансплантатов клеток MCF-7. По мере увеличения числа поколений увеличивается и гемолитическая токсичность дендримеров [68]. Было обнаружено, что таргетная способность PPI дендримеров усиливается при модификации поверхности фолиевой кислотой (FA), кроме того, их эффективность также повышается, а токсичность снижается, возможно, из-за сокрытия катионных групп FA. Однако было обнаружено, что, в отличие от более низких поколений, таких как G3 и G4, биосовместимость G5 нарушена. Кроме того, поверхность дендримеров, модифицированная FA, показала лучшее ингибирование опухоли у мышей BALB/c-носителей ксенотрансплантаты MCF-7.

2.2.2. PPI дендримеры, инкапсулированные РТХ, и поверхность, связанная с моноклональным антителом

Чтобы повысить эффективность таргетирования дендримеров PPI, Jain и его коллеги [69] изготовили дендримеры G4.5 PPI с карбоновой кислотой в конечном положении, для лучшего таргетирования отметили их поверхность моноклональным антителом mAbK1 и загрузили химиотерапевтическим препаратом РТХ (mAbK1-PPI-РТХ). Мезотелин — это белок, который, как было обнаружено, чрезмерно экспрессируется при

некоторых видах рака, и mAbK1 специфически связывается с ним. Дендримеры mAbK1-PPI-PTX показали лучшую цитотоксичность *in vitro* в клетках OVCAR-3 (мезотелин сверхэкспрессировал рак яичников) по сравнению со свободными дендримерами PTX или PPI-PTX. Из результатов многочисленных физико-химических экспериментов и экспериментов *in vitro* можно сделать вывод, что иммунные дендримеры, нагруженные PTX G4.5 PPI, обладают потенциалом эффективно нацеливаться на клетки рака яичников из-за чрезмерной экспрессии на них рецепторов мезотелина.

2.2.3. Мальтоза – модифицированная поверхность дендримеров PPI (mal-PPI) в комплексе с siRNA

Исследовательская группа Tietz [70], работая над короткими интерферирующими РНК (siRNAs), нашла их применение в лечении рака. Они работали над разработкой нового полимерного наноносителя, построенного из дендримеров PPI, модифицированных мальтозой, модифицированных трансфекцией (mal-PPI), прикрепленных к переменным фрагментам одной цепи (SCFV) для таргетной доставки siRNA. Результаты показали, что дендримеры mal-PPI являются эффективными носителями siRNA в терапии рака, кроме того, это исследование также способствовало разработке новой стратегии биоконъюгации нанобиоматериалов с белковыми лигандами.

2.2.4. PPI дендримеры, нагруженные противоопухолевым препаратом: Цитарабин (Ara-C)

Лаборатория Szulc [71] работала над улучшением уже существующих стратегий лечения лейкемии. Цитарабин, сокращенно Ara-C, является химиотерапевтическим препаратом. Несмотря на свою эффективность, данный препарат содержит ряд проблем таких, как недостаточное поглощение клетками, накопление в опухолевых клетках вместо преобразования в активный аналог трифосфата и развития резистентности. PPI дендримеры были комплексобразующими с нуклеотидом Ara-C трифосфатом (Ara-CTP). PPI гликоль-дендримеры эффективно загружали, переносили и доставляли цитарабин клеткам рака (1301 и лейкоза HL-60) *in vitro*. Результаты показали потенциал дендритного комплекса с препаратом PPI в таргетной химиотерапии.

2.2.5. Поверхность PPI дендримеров, связанная с глицирризином (GL) (GL-PPI) для доставки DOX

Jain с коллегами [69] разработали два различных наноносителя для доставки DOX, а именно – GL-конъюгированный дендримерный комплекс PPI (GL-PPI-DOX) и GL-многостенные углеродные нанотрубки (GL-MWCNT-DOX) при раке печени. В отличие от нанотрубок GL-MWCNT-DOX (43,02±0,64%), дендри-

меры GL-PPI-DOX показали лучшую эффективность загрузки и захвата лекарств (87,26±0,57%). Кроме того, было также обнаружено, что гемолитическая токсичность DOX снижается на 12,38±1,05% в случае загрузки на GL-PPI-DOX и на 7,30±0,63% при загрузке на GL-MWCNT-DOX, и возможным объяснением этого является присутствие GL в наноносителях. Анализ *in vitro* (MTT), проведенный на клетках HepG2, показал снижение IC50 DOX с 4,19±0,05 µM (свободного DOX) до 2,7±0,03 в случае GL-MWCNT-DOX и 2,0±0,01 µM для DOX, загруженного на GL-PPI-DOX (табл. 1).

2.3. Поли-L-лизиновые дендримеры PLL

Вследствие многообещающего конденсационного потенциала олигонуклеотидов, дендримеры поли-L-лизина (PLL) часто используются в ресурсах доставки siRNA и генов [89]. Как и другие полимеры (PAMAM и PPI), используемые для изготовления дендримеров, PLL также обладает многообещающими гидрофильными характеристиками, эластичностью, биосовместимостью и биоразлагаемостью. Ядро и разветвленные мономеры состоят из аминокислоты лизина, а также преобладают структурные пептидные связи [90]. Дендримеры PLL отличаются от PAMAM и PPI своей асимметричной природой. Тем не менее, они обладают еще специфичностью, обусловленной присутствием концевых аминных групп и упорядоченным/последовательным числом лизиновых групп, исходящих из ядра. Лизин, присутствующий в концевом PLL, содержит два модифицируемых первичных амина, которые могут быть применены для улучшения биомедицинских применений [91, 92].

2.3.1. Дендримеры PLL, связанные с противоопухолевым препаратом: DOX

DOX может быть успешно загружен на дендримеры PLL, также может быть реализована его таргетная доставка, что приводит к улучшению химиотерапевтической активности и снижению побочных эффектов [66,92]. Дендримеры PLL G6 (не являющиеся носителями какого-либо препарата) с сильным катионным зарядом показали эффективную противоопухолевую активность *in vivo* у мышей, носителей ксенотрансплантатов B16F10 [93]. Другое исследование показало, что эти дендримеры демонстрируют глубокое проникновение *in vivo* у мышей, носителей ксенотрансплантаты меланомы B16F10 и модели опухоли рака предстательной железы 3D DU145 *in vitro*, что соответствует их небольшому среднему диаметру и сильному катионному заряду [94, 95]. Исследовательская группа Li [96] также стремилась улучшить таргетную доставку DOX с помощью дендримеров G6 PLL. Niidome с коллегами [97] обнаружили более высокую аккумуляцию дендримеров PLL в опухоли и уменьшение размера опухоли *in vivo* у мышей BALB/cN, носителей ксенотрансплантаты рака прямой кишки Colon-26, по-видимому, без каких-либо побочных эффектов.

Таблица 1 – Дендримеры в таргетной химиотерапии

Дендримерный комплекс	Тип рака	Нагрузка (Лекарство /siRNA/gene)	Значимые результаты и выводы	Тип исследования	Ссылка
Дендримеры, покрытые наночастицами золота	Молочная железа	Куркумин	Уменьшение роста и размера опухоли	<i>In vitro</i>	[70]
РАМАМ-фосфорные дендримеры		Робо-подобная киназа 1 siRNA-607	Эффективная доставка siRNA в опухолевый интерстиций	<i>In vitro</i>	[71]
Биотинилированные дендримеры РАМАМ-PEG	Легкие	Паклитаксел	Успешная доставка РТХ к рецепторам биотина	<i>In vitro</i>	[72]
Дендримеры, маркированные пептидами		Комплекс ДНК-плазмида	Эффективная генная терапия <i>in vivo</i> у мышей RAG1KO с ксенотрансплантатами рака легкого	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[73]
PEG-иммобилизованные, или PEG-илированные, по-верхности и иммобилизованный дендример РАМАМ	Легкие	Глюкопротеин-энзим	Обнаружение раковых клеток с помощью ферментов	<i>In vitro</i>	[74]
Дендримеры РАМАМ, отмеченные FA		Цис-диамин платина и siRNA	Эффективная рецептор-опосредованная таргетная совместная доставка цис-диаминовой платины и siRNA	<i>In vitro</i>	[75]
Алкил-модифицированные дендримеры	Дерма	siRNA	Успешная доставка siRNA и сайленсинг гена	<i>In vitro</i>	[76]
Дендримеры РАМАМ		Антисмысловой олигонуклеотид	Эффективный апоптоз при раке кожи	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[77]
Фосфорный дендример	Дерма	Метиленовая синь и бенгал-роз	Успешная терапия рака кожи	<i>In vitro</i>	[78]
Биотинилированные дендримеры РАМАМ-		Пептид cRGD	Успешная разработка дендримеров для таргетирования интегрина $\alpha\beta_3$	<i>In vitro</i>	[38]
Дендримеры Akali blue-РАМАМ	Лимфома	Паклитаксел	Успешная диагностика и таргетная терапия лимфомы	<i>In vitro</i>	[39]
Дендримеры РАМАМ, привитые жирной кислотой		5-FU	Эффективная абсорбция лимфы и повышенная биодоступность 5-FU	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[79]
Дендримеры на основе липидов	Яичник	Дендримеры на основе липидов	Успешные лечебно-диагностические аппликации	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[80]
Дендримеры РАМАМ, функционализированные герцептином и дигликоламиновой кислотой		Цисплатин	Усиленное таргетное ингибирование опухоли при раке яичников	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[69, 81]
Иммуно-дендримеры РР1	Яичник	Паклитаксел	Антитело-опосредованное таргетное лечение рака яичников и ингибирование опухоли	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[69, 82]
РАМАМ-пептидные дендримеры		Рецептор фолликулостимулирующего гормона (РФСГ)	FSH33-опосредованное таргетное лечение рака яичников	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[69,83]
РАМАМ-хитизановые дендримеры	Мозг	Темозоломид	Успешное лечение глиобластомы мозга	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[84]
Дендримеры РР1, закрепленные конканавалином, сialовой кислотой, глюкозаминном		Паклитаксел	Расширенная таргетная доставка паклитаксела в мозг	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[85]
Дендример РАМАМ, модифицированный борнеолом (Bo) и FA	Дендримеры анти-РЭФР	Доксорубин	Успешное лечение глиомы головного мозга	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[20, 86]
Дендримеры анти-РЭФР		siRNA	Улучшенная доставка в мозг siRNA <i>in vivo</i> и сайленсинг гена	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[87]
Борсодержащий РАМАМ- дендример	Борсодержащий РАМАМ- дендример	Цетуксимаб	Эффективная нейтронно-захватная терапия глиомы	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i>	[88]

Присоединение PEG к дендримерам PLL привело к улучшению аккумуляции в опухоли за счет усиления эффекта проникновения и удержания (EPR), в то время как присутствие олигопептидной связи создавало гидрофобную полость, приводящую к усилению инкапсуляции DOX. Некоторые дендримеры PLL проходят фазу I клинических испытаний. Например, дендритная система доставки PEGylated-PLL, модифицированная доцетакселом DEP[®] (Stapharma, Австралия), продемонстрировала улучшенную таргетную доставку и эффективность ингибирования опухолей (молочной железы, яичников, легких и простаты) по сравнению с Taxotere[®] (доцетаксел), признанным противораковым препаратом [88]. В лаборатории Jain также изучали химиотерапевтический потенциал дендримеров PLL в лечении рака. Исследователи разработали поверхность дендритной системы PLL, отмеченную FA (FPLL), в качестве наноносителя DOX для усиления антиангиогенеза, цитотоксичности опухолевых клеток, таргетной доставки DOX и высвобождения в зависимости от pH. Райан и др. [98] разработали и сравнили *in vivo* противолимфому активность трех различных систем доставки лекарств, включая дендримеры PEGylated-PLL, нагруженные DOX, загруженные DOX липосомы PEG и инкапсулированные DOX мицеллы плюроники, на основании изучения их фармакокинетики в плазме и лимфе. Результаты показали, что при подкожном и внутривенном введении дендримеры PEGylated-PLL существенно увеличивают извлечение DOX в грудной лимфе лучше, чем инкапсулированные DOX плюронические мицеллы.

2.3.2. Дендримеры PLL в комплексе с мРНК

PLL обладает потенциалом для эффективного прикрепления и конденсации siRNA / гена на своей поверхности, что является характерной чертой, которая привлекла большое внимание исследователей. Патил с соавторами разработали дендритную систему из трех блоков PAMAM-PEG-PLL для таргетной доставки siRNA и подавления гена. Каждый мономер триблока был тщательно отобран и играл определенную роль, например, PAMAM действовал как протонная губка и помогал эндосомному ускользанию и цитоплазматической доставке siRNA; аналогично, PEG связывает PLL с PAMAM, обеспечивает стабильность против нуклеаз, а также помогает сохранять целостность siRNA в плазме. Кроме того, PLL обеспечивает повышенную трансфекцию и проникновение, а также прочное связывание siRNA с поверхностью за счет присутствия первичных аминов. По-видимому, о токсичности, связанной с триблочным полимером, не сообщалось. Кроме того, было обнаружено, что токсичность PLL значительно снижена, и возможным объяснением этого наблюдения является конъюгация PEG-PAMAM.

Полученные данные показали многообещающую эффективность трансфекции дендритной системы трехблочного PAMAM-PEG-PLL в раковые клетки, а также продемонстрировали значительную стабильность в плазме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние два десятилетия дендримеры привлекли к себе значительное внимание в сфере разработки для применения в биомедицине. Благодаря сферической структуре и поливалентному характеру, дендримеры обладают потенциалом для решения проблем, с которыми сталкивается обычная доставка лекарств, таких как плохая растворимость, неселективная доставка, плохая биодоступность и распределение. Более того, дендримеры недавно показали себя многообещающими в сфере визуализации; диагностики, тераностики, таргетной доставки лекарств и других.

Область, которая все еще требует углубленного анализа и внимания исследователей, – это получение дополнительной информации о биодоступности и распределении дендримеров, чтобы эти характеристики можно было оптимизировать для достижения наилучшего эффекта. При введении *in vivo* дендримеры должны оставаться в плазме достаточно долго, чтобы собираться в таргетных участках. Тем не менее, их своевременное выведение из организма также не менее важно, чтобы избежать токсичности или других побочных эффектов. Эти области требуют дальнейшего внимания и исследований. Другая важная задача – заранее определить потенциальные показатели дендримеров (локализацию в ткани) *in vivo*. Кроме того, необходимо глубоко изучить влияние периферических групп на физико-химические свойства дендримеров. Высвобождение лекарств и кинетика – еще одна область, которая требует большего внимания исследователей и может быть значительно улучшена, чтобы сделать ее более предсказуемой и воспроизводимой. Изменение / модификация ферментативно расщепляемых звеньев в дендримерах – сложная задача из-за сжатой трехмерной сферической структуры дендримеров; тем не менее, дендримеры являются полезными платформами для использования альтернативных путей высвобождения, таких как каскадное высвобождение. В последнее время многие исследователи сообщили о своих открытиях в этой области; однако, чтобы сделать вывод, необходимы дополнительные исследования.

По сравнению с другими линейными полимерами, уникальные особенности, качества и преимущества больших дендримеров лежат в основе их ступенчатого синтеза. Новейшие открытия показали, что дендритные наноносители обладают множеством уникальных свойств, которые требуют дополнительных исследований и разработок.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данный обзор не имел финансирования от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРА

М.В. Амджад – планирование, сбор литературных данных, написание и редактирование обзора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Jabir N.R., Tabrez S., Ashraf G.M., Shakil S., Damanhour G.A., Kamal M.A. Nanotechnology-based approaches in anticancer research // *Int J Nanomedicine*. – 2012. – No.7. – P. 4391–4408. DOI: 10.2147/IJN.S33838.
- Peer D., Karp J.M., Hong S., Farokhzad O.C., Margalit R., Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy // *Nature Nanotechnology*. – 2007. – Vol. 2, No.12. – P. 751–760. DOI:10.1038/nnano.2007.387.
- Malam Y., Loizidou M., Seifalian A.M. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer // *Trends Pharmacol Sci*. – 2009. – Vol. 30, No.11. – P. 592–599. DOI: 10.1016/j.tips.2009.08.004.
- Sutradhar K.B., Amin M.L. Nanoemulsions: increasing possibilities in drug delivery // *Eur J Nanomedicine*. – 2013. – Vol. 5, No.2. – P. 97–110. DOI: 10.1515/ejnm-2013-0001.
- Liu Z., Sun X., Nakayama-Ratchford N., Dai H. Supramolecular chemistry on water-soluble carbon nanotubes for drug loading and delivery // *ACS Nano*. – 2007. – Vol.1, No.1. – P.50-56. DOI: 10.1021/nn700040t.
- Popov A.M., Lozovik Y.E., Fiorito S., Yahia L. Biocompatibility and applications of carbon nanotubes in medical nanorobots // *Int J Nanomedicine*. – 2007. – Vol. 2, No.3. – P. 361–372.
- Nagahara L.A., Lee J.S., Molnar L.K., Panaro N.J., Farrell D., Ptak K., Alper J., Grodzinski P. Strategic workshops on cancer nanotechnology // *Cancer Res*. – 2010. – Vol. 70, No.11. – P. 4265–4268. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3716.
- Choudhary S., Gupta L., Rani S., Dave K., Gupta U. Impact of Dendrimers on Solubility of Hydrophobic Drug Molecules // *Front Pharmacol*. – 2017. – No.8. – P. 261. DOI: 10.3389/fphar.2017.00261.
- Kaga S., Arslan M., Sanyal R., Sanyal A. Dendrimers and Dendrons as Versatile Building Blocks for the Fabrication of Functional Hydrogels // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21, No.4. – P. 497. DOI: 10.3390/molecules21040497.
- Tomalia D.A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J., Smith P. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules // *Polym J*. – 1985. – No.17. – P. 117–132.
- Newkome G.R., Yao Z., Baker G.R., Gupta V.K. Cascade molecules: a new approach to micelles // *A [27]-Arborol. J Org Chem*. – 1985. – No.50. – P. 2003–2004. DOI:10.1021/jo00211a052.
- Aulenta F., Hayes W., Rannard S. Dendrimers: a new class of nanoscopic containers and delivery devices // *Eur Polym J*. – 2003. – No.39. – P. 1741–1771.
- Stiriba S., Frey H., Haag R. Dendritic polymers in biomedical applications: from potential to clinical use in diagnostics and therapy // *Angew Chem Int Ed Engl*. – 2002. – No.41. – P. 1329–1334. DOI: 10.1002/1521-3773(20020415)41:8<1329::aid-anie1329>3.0.co;2-p.
- Patri A.K., Majoros I.J., Baker J.R. Dendritic polymer macromolecular carriers for drug delivery // *Curr Opin Chem Biol*. – 2002. – Vol. 6, No.4. – P. 466–471. DOI: 10.1016/s1367-5931(02)00347-2.
- Boas U., Heegaard P.M. Dendrimers in drug research // *Chem Soc Rev*. – 2004. – Vol. 33, No.1. – P. 43–63. DOI: 10.1039/b309043b.
- Wang Y.S., Youngster S., Grace M., Bausch J., Bordens R., Wyss D.F. Structural and biological characterization of pegylated recombinant interferon alpha-2b and its therapeutic implications // *Adv Drug Deliv Rev*. – 2002. – Vol. 54, No.4. – P. 547–570. DOI: 10.1016/s0169-409x(02)00027-3.
- Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta) // *Curr Pharm Des*. – 2004. – Vol. 10, No.11. – P. 1235–1244. DOI: 10.2174/1381612043452613.
- Duncan R. The dawning era of polymer therapeutics // *Nat Rev Drug Discov*. – 2003. – Vol. 2, No.5. – P. 347–360. DOI: 10.1038/nrd1088.
- Jain K., Kesharwani P., Gupta U., Jain N.K. A review of glycosylated carriers for drug delivery // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 33, No.16. – P. 4166–4186. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.02.033.
- Li T., Smet M., Dehaen W., Xu H. Selenium-Platinum Coordination Dendrimers with Controlled Anti-Cancer Activity // *ACS Appl Mater Interfaces*. – 2016. – Vol.8, No.6. – P.3609-3614. DOI: 10.1021/acsami.5b07877.
- Cavell T.A., Elledge L.C., Malcolm K.T., Faith M.A., Hughes J.N. Relationship quality and the mentoring of aggressive, high-risk children // *J Clin Child Adolesc Psychol*. – 2009. – Vol. 38, No.2. – P. 185–198. DOI: 10.1080/15374410802698420.
- Allen E., Howell M.D. miRNAs in the biogenesis of trans-acting siRNAs in higher plants // *Semin Cell Dev Biol*. – 2010. – Vol. 21, No.8. – P. 798–804. DOI: 10.1016/j.semcdb.2010.03.008.
- Choi Y., Thomas T., Kotlyar A., Islam M.T., Baker J.R. Jr. Synthesis and functional evaluation of DNA-assembled polyamidoamine dendrimer clusters for cancer cell-specific targeting // *Chem Biol*. – 2005. – Vol. 12, No.1. – P. 35–43. DOI: 10.1016/j.chembiol.2004.10.016.
- Quintana A., Raczka E., Piehler L., Lee I., Myc A., Majoros I., Patri A.K., Thomas T., Mulé J., Baker J.R. Jr. Design and function of a dendrimer-based therapeutic nanodevice targeted to tumor cells through the folate receptor // *Pharm Res*. – 2002. – Vol. 19, No.9. – P. 1310–1316. DOI: 10.1023/a:1020398624602.
- Allen J.R., Harris C.R., Danishefsky S.J. Pursuit of optimal carbohydrate-based anticancer vaccines: preparation of a multiantigenic unimolecular glycopeptide containing the Tn, MBr1, and Lewis(y) antigens // *J Am Chem Soc*. – 2001. – Vol. 123, No.9. – P. 1890–1897. DOI: 10.1021/ja002779i.
- Kudryashov V., Glunz P.W., Williams L.J., Hintermann S., Danishefsky S.J., Lloyd K.O. Toward optimized carbohydrate-based anticancer vaccines: epitope clustering, carrier structure, and adjuvant all influence antibody responses to Lewis(y) conjugates in mice // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2001. – Vol. 98, No.6. – P. 3264–3269. DOI: 10.1073/pnas.051623598.
- Roy R., Baek M.G. Glycodendrimers: novel glycotope isosteres unmasking sugar coding. case study with

- T-antigen markers from breast cancer MUC1 glycoprotein // *J Biotechnol.* – 2002. – Vol. 90, No.3–4. – P. 291–309. DOI: 10.1016/s1389-0352(01)00065-4.
28. Toyokuni T., Hakomori S., Singhal A.K. Synthetic carbohydrate vaccines: synthesis and immunogenicity of Tn antigen conjugates // *Bioorg Med Chem.* – 1994. – Vol. 2, No.11. – P. 1119–1132. DOI: 10.1016/s0968-0896(00)82064-7.
29. Kiessling L.L., Pohl N.L. Strength in numbers: non-natural polyvalent carbohydrate derivatives // *Chem Biol.* – 1996. – Vol. 3, No.2. – P. 71–77. DOI: 10.1016/s1074-5521(96)90280-x.
30. Lundquist J.J., Toone E.J. The cluster glycoside effect // *Chem Rev.* – 2002. – Vol. 102, No.2. – P. 555–578. DOI: 10.1021/cr000418f.
31. Yarema K.J., Bertozzi C.R. Chemical approaches to glycobiology and emerging carbohydrate-based therapeutic agents // *Curr Opin Chem Biol.* – 1998. – Vol. 2, No.1. – P. 49–61. DOI: 10.1016/s1367-5931(98)80035-5.
32. Keppler O.T., Horstkorte R., Pawlita M., Schmidt C., Reutter W. Biochemical engineering of the N-acyl side chain of sialic acid: biological implications // *Glycobiology.* – 2001. – Vol. 11, No.2. – P. 11R–18R. DOI: 10.1093/glycob/11.2.11r.
33. Mahal L.K., Yarema K.J., Bertozzi C.R. Engineering chemical reactivity on cell surfaces through oligosaccharide biosynthesis // *Science.* – 1997. – Vol. 276, No.5315. – P. 1125–1128. DOI: 10.1126/science.276.5315.1125.
34. Nauman D.A., Bertozzi C.R. Kinetic parameters for small-molecule drug delivery by covalent cell surface targeting // *Biochim Biophys Acta.* – 2001. – Vol. 1568, No.2. – P. 147–154. DOI: 10.1016/s0304-4165(01)00211-2.
35. Thomas T.P., Shukla R., Kotlyar A., Liang B., Ye J.Y., Norris T.B., Baker J.R. Jr. Dendrimer-epidermal growth factor conjugate displays superagonist activity // *Biomacromolecules.* – 2008. – Vol. 9, No.2. – P. 603–609. DOI: 10.1021/bm701185p.
36. Shi X., Wang S.H., Van Antwerp M.E., Chen X., Baker J.R. Jr. Targeting and detecting cancer cells using spontaneously formed multifunctional dendrimer-stabilized gold nanoparticles // *Analyst.* – 2009. – Vol. 134, No.7. – P. 1373–1379. DOI: 10.1039/b902199j.
37. Hill E., Shukla R., Park S.S., Baker J.R. Jr. Synthetic PAMAM-RGD conjugates target and bind to odontoblast-like MDPC 23 cells and the predentin in tooth organ cultures // *Bioconjug Chem.* – 2007. – Vol. 18, No.6. – P. 1756–1762. DOI: 10.1021/bc0700234.
38. Lesniak W.G., Kariapper M.S., Nair B.M., Tan W., Hutson A., Balogh L.P., Khan M.K. Synthesis and characterization of PAMAM dendrimer-based multifunctional nanodevices for targeting alphavbeta3 integrins // *Bioconjug Chem.* – 2007. – Vol. 18, No.4. – P. 1148–1154. DOI: 10.1021/bc070008z.
39. Thomas T.P., Patri A.K., Myc A., Myaing M.T., Ye J.Y., Norris T.B., Baker J.R. Jr. *In vitro* targeting of synthesized antibody-conjugated dendrimer nanoparticles // *Biomacromolecules.* – 2004. – Vol. 5, No.6. – P. 2269–2274. DOI: 10.1021/bm049704h.
40. Chen H.T., Neerman M.F., Parrish A.R., Simanek E.E. Cytotoxicity, hemolysis, and acute *in vivo* toxicity of dendrimers based on melamine, candidate vehicles for drug delivery // *J Am Chem Soc.* – 2004. – Vol. 126, No.32. – P. 10044–10048. DOI: 10.1021/ja048548j.
41. Allen J.R., Allen J.G., Zhang X.F., Williams L.J., Zatorski A., Ragupathi G., Livingston P.O., Danishefsky S.J. A second generation synthesis of the MBr1 (globo-H) breast tumor antigen: new application of the n-pentenyl glycoside method for achieving complex carbohydrate protein linkages // *Chemistry.* – 2000. – Vol. 6, No.8. – P. 1366–1375. DOI: 10.1002/(sici)1521-3765(20000417)6:8<1366::aid-chem1366>3.0.co;2-k.
42. Young K.A., Liu Y., Wang Z. The neurobiology of social attachment: A comparative approach to behavioral, neuroanatomical, and neurochemical studies // *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* – 2008. – Vol. 148, No.4. – P. 401–410. DOI: 10.1016/j.cbpc.2008.02.004.
43. Chang H., Wang H., Shao N., Wang M., Wang X., Cheng Y. Surface-engineered dendrimers with a diaminododecane core achieve efficient gene transfection and low cytotoxicity // *Bioconjug Chem.* – 2014. – Vol. 25, No.2. – P. 342–350. DOI: 10.1021/bc400496u.
44. Esfand R., Tomalia D.A. Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications // *Drug Discov Today.* – 2001. – Vol. No.8. – P. 427–436. DOI: 10.1016/s1359-6446(01)01757-3.
45. Zhu S., Hong M., Zhang L., Tang G., Jiang Y., Pei Y. PEGylated PAMAM dendrimer-doxorubicin conjugates: *in vitro* evaluation and *in vivo* tumor accumulation // *Pharm Res.* – 2010. – Vol. 27, No.1. – P. 161–174. DOI: 10.1007/s11095-009-9992-1.
46. Takemura S.Y., Nern A., Chklovskii D.B., Scheffer L.K., Rubin G.M., Meinertzhagen I.A. The comprehensive connectome of a neural substrate for 'ON' motion detection in *Drosophila* // *Elife.* – 2017. – No.6. – P. e24394. DOI: 10.7554/eLife.24394.
47. Aher N., Banerjee S., Bhansali S., Yadav R., Shidore M., Mhaske S., Chaudhari R., Asai S., Jalota-Badshwar A., Khandare J. Poly(ethylene glycol) versus dendrimer prodrug conjugates: influence of prodrug architecture in cellular uptake and transferrin mediated targeting // *J Biomed Nanotechnol.* – 2013. – Vol. 9, No.5. – P. 776–789. DOI: 10.1166/jbn.2013.1582.
48. Araújo RV, Santos SDS, Igne Ferreira E, Giarolla J. New Advances in General Biomedical Applications of PAMAM Dendrimers // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23, No.11. – P. 2849. DOI: 10.3390/molecules23112849.
49. Wang K., Zhang X., Liu Y., Liu C., Jiang B., Jiang Y. Tumor penetrability and anti-angiogenesis using iRGD-mediated delivery of doxorubicin-polymer conjugates // *Biomaterials.* – 2014. – Vol. 35, No.30. – P. 8735–8747. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.06.042.
50. Zhong Q., Bielski E.R., Rodrigues L.S., Brown M.R., Reineke J.J., da Rocha S.R. Conjugation to Poly(amidoamine) Dendrimers and Pulmonary Delivery Reduce Cardiac Accumulation and Enhance Antitumor Activity of Doxorubicin in Lung Metastasis // *Mol Pharm.* – 2016. – Vol. 13, No.7. – P. 2363–2375. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00126.
51. Kale A.A., Torchilin V.P. Design, synthesis, and characterization of pH-sensitive PEG-PE conjugates for stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers: the effect of substitutes at the hydrazone linkage on the pH stability of PEG-PE conjugates // *Bioconjug Chem.* – 2007. – Vol. 18, No.2. – P. 363–370. DOI: 10.1021/bc060228x.
52. Mura S., Nicolas J., Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery // *Nat Mater.* – 2013. – Vol. 12, No.11. – P. 991–1003. DOI: 10.1038/nmat3776.
53. Palmerston Mendes L., Pan J., Torchilin V.P. Dendrimers as Nanocarriers for Nucleic Acid and Drug Delivery in Cancer Therapy // *Molecules.* – 2017. – Vol. 22, No.9. – P. 1401. DOI: 10.3390/molecules22091401.
54. Satsangi G., Yadav S., Pipal A.S., Kumbhar N. Characteristics of trace metals in fine (PM2.5) and inhalable (PM10) particles and its health risk assessment along with *in-silico* approach in indoor environment of India // *Atmos*

- Environ – 2014. – No.92. – P. 384–393. DOI:10.1016/j.atmosenv.2014.04.047
55. Paz-Yaacov N., Bazak L., Buchumenski I., Porath H.T., Danan-Gotthold M., Knisbacher B.A., Eisenberg E., Levanon E.Y. Elevated RNA Editing Activity Is a Major Contributor to Transcriptomic Diversity in Tumors // Cell Rep. – 2015. – Vol. 13, No.2. – P. 267–276. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.080.
 56. Kulhari H., Pooja D., Singh M.K., Chauhan A.S. Optimization of carboxylate-terminated poly(amidoamine) dendrimer-mediated cisplatin formulation // Drug Dev Ind Pharm. – 2015. – Vol. 41, No.2. – P. 232–238. DOI: 10.3109/03639045.2013.858735.
 57. Chung A., Cui X., Audeh W., Giuliano A. Current status of anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapies: predicting and overcoming hereptin resistance // Clin Breast Cancer. – 2013. – Vol. 13, No.4. – P. 223–232. DOI: 10.1016/j.clbc.2013.04.001.
 58. Pan J., Mendes L.P., Yao M., Filipczak N., Garai S., Thakur G.A., Sarisozen C., Torchilin V.P. Polyamidoamine dendrimers-based nanomedicine for combination therapy with siRNA and chemotherapeutics to overcome multidrug resistance // Eur J Pharm Biopharm. – 2019. – No.136. – P. 18–28. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.01.006.
 59. Guo X.L., Kang X.X., Wang Y.Q., Zhang X.J., Li C.J., Liu Y., Du L.B. Co-delivery of cisplatin and doxorubicin by covalently conjugating with polyamidoamine dendrimer for enhanced synergistic cancer therapy // Acta Biomater. – 2019. – No.84. – P. 367–377. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.12.007.
 60. Zhang M., Zhu J., Zheng Y., Guo R., Wang S., Mignani S., Caminade A.M., Majoral J.P., Shi X. Doxorubicin-Conjugated PAMAM Dendrimers for pH-Responsive Drug Release and Folic Acid-Targeted Cancer Therapy // Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 10, No.3. – P. 162. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030162.
 61. Yao H., Ma J. Dendrimer-paclitaxel complexes for efficient treatment in ovarian cancer: study on OVCAR-3 and HEK293T cells // Acta Biochim Pol. – 2018. – Vol. 65, No.2. – P. 219–225. DOI: 10.18388/abp.2017_2331.
 62. Pishavar E., Attaranzadeh A., Alibolandi M., Ramezani M., Hashemi M. Modified PAMAM vehicles for effective TRAIL gene delivery to colon adenocarcinoma: *in vitro* and *in vivo* evaluation. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2018;46(sup3):S503-S513. DOI: 10.1080/21691401.2018.1500372.
 63. Tripathi P.K., Tripathi S. 6 – Dendrimers for anticancer drug delivery // In Micro and Nano Technologies. – 2020. – P. 131–150. DOI: 10.1016/B978-0-12-814527-2.00006-8.
 64. Bae S., Park J., Kim J.S. Cas-OFFinder: a fast and versatile algorithm that searches for potential off-target sites of Cas9 RNA-guided endonucleases // Bioinformatics. – 2014. – Vol. 30, No.10. – P. 1473–1475. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu048.
 65. Shao N., Su Y., Hu J., Zhang J., Zhang H., Cheng Y. Comparison of generation 3 polyamidoamine dendrimer and generation 4 polypropyleneimine dendrimer on drug loading, complex structure, release behavior, and cytotoxicity // Int J Nanomedicine. – 2011. – No.6. – P. 3361–3372. DOI: 10.2147/IJN.S27028.
 66. Al-Jamal K.T., Al-Jamal W.T., Wang J.T., Rubio N., Buddle J., Gathercole D., Zloh M., Kostarelos K. Cationic poly-L-lysine dendrimer complexes doxorubicin and delays tumor growth *in vitro* and *in vivo* // ACS Nano. – 2013. – Vol. 7, No.3. – P. 1905–1917. DOI: 10.1021/nn305860k.
 67. Kesharwani P., Tekade R.K., Jain N.K. Generation dependent safety and efficacy of folic acid conjugated dendrimer based anticancer drug formulations // Pharm Res. – 2015. – Vol. 32, No.4. – P. 1438–1450. DOI: 10.1007/s11095-014-1549-2.
 68. Kesharwani P., Tekade R.K., Jain N.K. Generation dependent cancer targeting potential of poly(propyleneimine) dendrimer // Biomaterials. – 2014. – Vol. 35, No.21. – P. 5539–5548. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.064.
 69. Jain N.K., Tare M.S., Mishra V., Tripathi P.K. The development, characterization and *in vivo* anti-ovarian cancer activity of poly(propylene imine) (PPI)-antibody conjugates containing encapsulated paclitaxel // Nanomedicine. – 2015. – Vol. 11, No.1. – P. 207–218. DOI: 10.1016/j.nano.2014.09.006.
 70. Malekmohammadi S., Hadadzadeh H. Immobilization of gold nanoparticles on folate-conjugated dendritic mesoporous silica-coated reduced graphene oxide nanosheets: a new nanopatform for curcumin pH-controlled and targeted delivery // Soft Matter. – 2018. – Vol. 14, No.12. – P. 2400–2410. DOI: 10.1039/c7sm02248d.
 71. Jain A., Mahira S., Majoral J.P., Bryszewska M., Khan W., Ionov M. Dendrimer mediated targeting of siRNA against polo-like kinase for the treatment of triple negative breast cancer // J Biomed Mater Res A. – 2019. – Vol. 107, No.9. – P. 1933–1944. DOI: 10.1002/jbm.a.36701.
 72. Rompicharla S.V.K., Kumari P., Bhatt H., Ghosh B., Biswas S. Biotin functionalized PEGylated poly(amidoamine) dendrimer conjugate for active targeting of paclitaxel in cancer // Int J Pharm. – 2019. – No.557. – P. 329–341. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.069.
 73. Holt G.E., Daftarian P. Non-small-cell lung cancer homing peptide-labeled dendrimers selectively transfect lung cancer cells // Immunotherapy. – 2018. – Vol. 10, No.16. – P. 1349–1360. DOI: 10.2217/imt-2018-0078.
 74. Hsu H.J., Palka-Hamblin H., Bhide G.P., Myung J.H., Cheong M., Colley K.J., Hong S. Noncatalytic Endosialidase Enables Surface Capture of Small-Cell Lung Cancer Cells Utilizing Strong Dendrimer-Mediated Enzyme-Glycoprotein Interactions // Anal Chem. – 2018. – Vol. 90, No.6. – P. 3670–3675. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b00427.
 75. Amreddy N., Babu A., Panneerselvam J., Srivastava A., Muralidharan R., Chen A., Zhao Y.D., Munshi A., Ramesh R. Chemo-biologic combinatorial drug delivery using folate receptor-targeted dendrimer nanoparticles for lung cancer treatment // Nanomedicine. – 2018. – Vol. 14, No.2. – P. 373–384. DOI: 10.1016/j.nano.2017.11.010.
 76. Ayatollahi S., Salmasi Z., Hashemi M., Askarian S., Oskuee R.K., Abnous K., Ramezani M. Aptamer-targeted delivery of Bcl-xL shRNA using alkyl modified PAMAM dendrimers into lung cancer cells // Int J Biochem Cell Biol. – 2017. – No.92. – P. 210–217. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.10.005.
 77. Venuganti V.V., Saraswathy M., Dwivedi C., Kaushik R.S., Perumal O.P. Topical gene silencing by iontophoretic delivery of an antisense oligonucleotide-dendrimer nanocomplex: the proof of concept in a skin cancer mouse model // Nanoscale. – 2015. – Vol. 7, No.9. – P. 3903–3914. DOI: 10.1039/c4nr05241b.
 78. Dabrzalska M., Benseny-Cases N., Barnadas-Rodríguez R., Mignani S., Zablocka M., Majoral J.P., Bryszewska M., Klajnert-Maculewicz B., Cladera J. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) characterization of the interaction of anti-cancer photosensitizers with dendrimers // Anal Bioanal Chem. – 2016. – Vol. 408, No.2. – P. 535–544. DOI: 10.1007/s00216-015-9125-0.
 79. Tripathi P.K., Khopade A.J., Nagaich S., Shrivastava S., Jain S., Jain N.K. Dendrimer grafts for delivery of 5-fluorouracil // Pharmazie. – 2002. – Vol. 57, No.4. – P. 261–264.
 80. Liu Y., Ng Y., Toh M.R., Chiu G.N.C. Lipid-dendrimer hybrid nanosystem as a novel delivery system for paclitaxel to treat ovarian cancer // J Control Release. –

2015. – Vol. 220, No.Pt A. – P. 438–446. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.11.004.
81. Kesavan A., Ilaiyaraja P., Sofi Beaula W., Veena Kumari V., Sugin Lal J., Arunkumar C., Anjana G., Srinivas S., Ramesh A., Rayala S.K., Ponraju D., Venkatraman G. Tumor targeting using polyamidoamine dendrimer-cisplatin nanoparticles functionalized with diglycolamic acid and herceptin // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2015. – No.96. – P. 255–263. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.08.001.
 82. Chopdey P.K., Tekade R.K., Mehra N.K., Mody N., Jain N.K. Glycyrrhizin Conjugated Dendrimer and Multi-Walled Carbon Nanotubes for Liver Specific Delivery of Doxorubicin // *J Nanosci Nanotechnol.* – 2015. – Vol. 15, No.2. – P. 1088–1100. DOI: 10.1166/jnn.2015.9039.
 83. Modi D.A., Sunoqrot S., Bugno J., Lantvit D.D., Hong S., Burdette J.E. Targeting of follicle stimulating hormone peptide-conjugated dendrimers to ovarian cancer cells // *Nanoscale.* – 2014. – Vol. 6, No.5. – P. 2812–2820.
 84. Sharma A.K., Gupta L., Sahu H., Qayum A., Singh S.K., Nakhate K.T., Ajazuddin, Gupta U. Chitosan Engineered PAMAM Dendrimers as Nanoconstructs for the Enhanced Anti-Cancer Potential and Improved *In vivo* Brain Pharmacokinetics of Temozolomide // *Pharm Res.* – 2018. – Vol. 35, No.1. – P. 9. DOI: 10.1007/s11095-017-2324-y.
 85. Patel H.K., Gajbhiye V., Kesharwani P., Jain N.K. Ligand anchored poly(propyleneimine) dendrimers for brain targeting: Comparative *in vitro* and *in vivo* assessment // *J Colloid Interface Sci.* – 2016. – No.482. – P. 142–150. DOI: 10.1016/j.jcis.2016.07.047.
 86. Xu X., Li J., Han S., Tao C., Fang L., Sun Y., Zhu J., Liang Z., Li F. A novel doxorubicin loaded folic acid conjugated PAMAM modified with borneol, a nature dual-functional product of reducing PAMAM toxicity and boosting BBB penetration // *Eur J Pharm Sci.* – 2016. – No.88. – P. 178–190. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.02.015.
 87. Agrawal A., Min D.H., Singh N., Zhu H., Birjiniuk A., von Maltzahn G., Harris T.J., Xing D., Woolfenden S.D., Sharp P.A., Charest A., Bhatia S. Functional delivery of siRNA in mice using dendriworms // *ACS Nano.* – 2009. – Vol. 3, No.9. – P. 2495–504. DOI: 10.1021/nn900201e.
 88. Wu G., Yang W., Barth R.F., Kawabata S., Swindall M., Bandyopadhyaya A.K., Tjarks W., Khorsandi B., Blue T.E., Ferketich A.K., Yang M., Christoforidis G.A., Sferra T.J., Binns P.J., Riley K.J., Ciesielski M.J., Fenstermaker R.A. Molecular targeting and treatment of an epidermal growth factor receptor-positive glioma using boronated cetuximab // *Clin Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, No.4. – P. 1260–1268. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2399.
 89. Wu J., Huang W., He Z. Dendrimers as carriers for siRNA delivery and gene silencing: a review // *Scientific World Journal.* – 2013. – No.2013. – P.630654. DOI: 10.1155/2013/630654.
 90. Roberts B.P., Scanlon M.J., Krippner G.Y., Chalmers D.K. Molecular dynamics of poly(L-lysine) dendrimers with naphthalene disulfonate caps // *Macromolecules.* – 2009. – Vol. 42, No.7. – P. 2775–2783. DOI: 10.1021/ma802154e
 91. Choi J.S., Nam K., Park J.Y., Kim J.B., Lee J.K., Park J.S. Enhanced transfection efficiency of PAMAM dendrimer by surface modification with L-arginine // *J Control Release.* – 2004. – Vol. 99, No.3. – P. 445–456. DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.07.027.
 92. Kaminskas L.M., Kelly B.D., McLeod V.M., Sberna G., Owen D.J., Boyd B.J., Porter C.J. Characterisation and tumour targeting of PEGylated polylysine dendrimers bearing doxorubicin via a pH labile linker // *J Control Release.* – 2011. – Vol. 152, No.2. – P. 241–248. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.02.005.
 93. Al-Jamal K.T., Al-Jamal W.T., Akerman S., Podesta J.E., Yilmazer A., Turton J.A., Bianco A., Vargesson N., Kanthou C., Florence A.T., Tozer G.M., Kostarelos K. Systemic antiangiogenic activity of cationic poly-L-lysine dendrimer delays tumor growth // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2010. – Vol. 107, No.9. – P. 3966–3971. DOI: 10.1073/pnas.0908401107.
 94. Bugno J., Hsu H.J., Pearson R.M., Noh H., Hong S. Size and Surface Charge of Engineered Poly(amidoamine) Dendrimers Modulate Tumor Accumulation and Penetration: A Model Study Using Multicellular Tumor Spheroids // *Mol Pharm.* – 2016. – Vol. 13, No.7. – P. 2155–2163. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00946.
 95. Sunoqrot S., Liu Y., Kim D.H., Hong S. *In vitro* evaluation of dendrimer-polymer hybrid nanoparticles on their controlled cellular targeting kinetics // *Mol Pharm.* – 2013. – Vol. 10, No.6. – P. 2157–2166. DOI: 10.1021/mp300560n.
 96. Li J., Piehler L.T., Qin D., Baker J.R., Tomalia D.A., Meier D.J. Visualization and characterization of poly(amidoamine) dendrimers by atomic force microscopy // *Langmuir.* – 2000. – Vol. 16, No.13. – P. 5613–5616. DOI:10.1021/la000035c
 97. Niidome T., Yamauchi H., Takahashi K., Naoyama K., Watanabe K., Mori T., Katayama Y. Hydrophobic cavity formed by oligopeptide for doxorubicin delivery based on dendritic poly(L-lysine) // *J Biomater Sci Polym Ed.* – 2014. – Vol. 25, No.13. – P. 1362–1373. DOI: 10.1080/09205063.2014.938979.
 98. Ryan G.M., Kaminskas L.M., Bulitta J.B., McIntosh M.P., Owen D.J., Porter C.J.H. PEGylated polylysine dendrimers increase lymphatic exposure to doxorubicin when compared to PEGylated liposomal and solution formulations of doxorubicin // *J Control Release.* – 2013. – Vol. 172, No.1. – P. 128–136. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.08.004.

АВТОР

Мухаммад Вахаб Амджад – доцент кафедры фармацевтики фармацевтического факультета Университета Северных границ, Рафха, Саудовская Аравия.

ORCID ID: 0000-0002-5832-8602. E-mail: mwbamjad@yahoo.com; Muhammad.Hussain@nbu.edu.sa

УДК 582.681+615.2



БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *HYPERICUM PERFORATUM* L. (HYPERICACEAE): ОБЗОР

А.Л. Буданцев¹, В.А. Приходько², И.В. Варганова¹, С.В. Оковитый²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ботанический институт им. В.Л. Комарова Российской академии наук (БИН РАН)

197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

E-mail: abudantsev@mail.ru

Получено 24.06.2020

Принята к печати 20.02.2021

Hypericum perforatum L. (зверобой продырявленный) является лекарственным растением, которое в последнее время интенсивно изучается клиницистами, фармакологами и химиками. Результатами этого являются публикации как оригинальных статей, так и ряда обзоров, посвященных спектру биологической активности экстрактов и отдельных химических компонентов этого вида. В отличие от многих других известных лекарственных растений, фармакологическое изучение которых сопровождается установлением структур новых (или вновь обнаруженных) химических соединений, динамика современного изучения *H. perforatum* по большей части связана с детальным изучением механизмов его терапевтического действия и, в меньшей степени, с поиском новых компонентов.

Цель. Обзор сведений по биологической активности экстрактов и отдельных компонентов *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae) – зверобой продырявленного, опубликованных в научной литературе за последние 10 лет.

Материалы и методы. Для сбора и анализа сведений использовали электронные базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar и др. доступные ресурсы. Поиск в базах данных производился по публикациям за 2010–2020 гг. по таким ключевым словам, как: *Hypericum perforatum*, зверобой продырявленный, St. John's wort, биологическая активность зверобоя.

Результаты. В обзоре представлены сведения об антидепрессивной, нейропротекторной, ноотропной, анксиолитической активности, антибактериальным, цитотоксическим, противовоспалительным свойствам, анальгезирующем, гипогликемическом действии, а также других видах активности экстрактов *H. perforatum* и индивидуальных соединений (гиперицина, гиперфорина, аментофлавона и др.), выделенных из этого вида. Как известно, пул вторичных метаболитов этого вида включает нафтодиантроны, флавоноиды и другие фенольные соединения, несколько классов липофильных веществ, в том числе производных флороглюцина и терпеноиды. При этом наиболее подробно (помимо экстрактов и их фракций) изучалась биологическая активность фотореактивного нафтодиантрона гиперицина и гиперфорина – производного флороглюцина. Данный обзор посвящен анализу сведений по биологической активности зверобоя продырявленного, опубликованных в литературе с 2010 по 2020 годы. В настоящее время популярность *H. perforatum* связана, прежде всего, с его антидепрессивными свойствами, которые подтверждены многочисленными доклиническими исследованиями и клиническими испытаниями, хотя до сих пор нет единого мнения о возможности эффективности использования зверобоя для лечения как тяжелой, так и даже умеренной депрессии. Кроме того, в данном обзоре приведены сведения о нейропротекторной, ноотропной, противоэпилептической, анксиолитической, антибактериальной, антивирусной, противопаразитарной активности, противоопухолевых, цитотоксических, анальгезирующих, противовоспалительных и других свойств экстрактов и индивидуальных компонентов этого вида.

Заключение. Несмотря на известность *H. perforatum*, зверобой продырявленного, как растения с антидепрессивной активностью, продолжают интенсивные исследования, направленные на выяснение молекулярных механизмов действия экстрактов и индивидуальных соединений при патологиях нервной системы. Кроме этого, весьма перспективными могут стать исследования его антибактериальной, антивирусной, цитотоксической активности, наряду с определением возможности применения з. продырявленного при нарушениях обмена веществ, функций мочеполовой системы и в других областях медицины.

Ключевые слова: зверобой продырявленный; *H. perforatum*; антидепрессивная активность; нейропротекторная ак-

Для цитирования: А.Л. Буданцев, В.А. Приходько, И.В. Варганова, С.В. Оковитый. Биологическая активность *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae): обзор. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):17-31. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-17-31

© А.Л. Буданцев, В.А. Приходько, И.В. Варганова, С.В. Оковитый, 2021

For citation: A.L. Budantsev, V.A. Prikhodko, I.V. Varganova, S.V. Okovityi. Biological activity of *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae): a review. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):17-31. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-17-31

тивность; ноотропная активность; анксиолитическая активность; антибактериальная активность; цитотоксическая активность; гипогликемическая активность; гиперин; гиперфорин; аментофлавоны

Список сокращений: АФК – активные формы кислорода; ГАМК – γ -аминомасляная кислота; K562 – клетки линии K562 остро эритроидного лейкоза; MAO-A – моноаминоксидаза А; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ЦНС – центральная нервная система; A375 и 501mel – клеточные линии не пигментированных клеток меланомы A375 и 501mel; ADAMTS8 – дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 8; ADAMTS9 дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 9; BDNF – мозговой нейротрофический фактор; CaMK-IV – Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая киназа IV типа; CLL – клетки линии CLL хронической лимфоцитарной лейкемии; COX2 – циклооксигеназа 2; CREB – фактор транскрипции CREB; D273 – клетки линии D273 медуллобластомы; HT-29 – клеточная линия HT-29 аденокарциномы толстой кишки; iNOS – индуцируемая NO-синтаза; JAK1 – янус-киназа 1; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; MCF-7 – клетки линии MCF-7 рака молочной железы; MEK – киназа митоген-активируемой протеинкиназы; mPGES – микросомальная простагландинсинтаза; NMDA – N-метил-D-аспарататные рецепторы; PC12 – клетки феохромоцитомы PC12; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; PKB – протеинкиназа B; RINm5F – клетки линии RINm5F инсулиномы; SCC – клетки линии SCC чешуйчатой карциномы человека; TNF α – фактор некроза опухоли α ; TrkB – тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор B; TRPM2, TRPV1, TRPC6 – каналы транзитного рецепторного потенциального катиона TRPM2, TRPV1, TRPC6; U937 – клетки линии U937 острой миелоидной лейкемии; UCT Mel-1 – клеточная линия UCT Mel-1 пигментированных клеток меланомы; β_1 -AP – β_1 -адренорецептор

BIOLOGICAL ACTIVITY OF *HYPERICUM PERFORATUM* L. (HYPERICACEAE): A REVIEW

A.L. Budantsev¹, V.A. Prikhodko², I.V. Varganova¹, S.V. Okovityi²

¹ Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences
2, Prof. Popov St., St. Petersburg, Russia, 197376

² Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, Russia, 197376

E-mail: abudantsev@mail.ru

Received 24 June 2020

Accepted 20 Feb 2021

Hypericum perforatum L. (St. John's wort) is a medicinal plant that has been intensively studied by clinicians, pharmacologists, and chemists. It has resulted in the publication of both original articles and a number of reviews devoted to the general spectrum of the biological activity of its extracts and the separate chemical components of this species. Unlike many other known medicinal plants, the pharmacological study of which is accompanied by the establishment of new (or rediscovered) structures of chemical compounds, the dynamics of the present study of *H. perforatum* is mostly associated with a detailed study of the mechanisms of its therapeutic effect and less with the search for new components.

The aim of this work is to review and analyze the data on the biological activity of extracts and individual compounds of *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae), or St. John's wort, published in the scientific literature over the past 10 years.

Materials and methods. To collect and analyze the information, such electronic databases as PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and other available resources have been used. The following keywords and word combinations were used for search in the databases for 2010–2020: "*Hypericum perforatum*", "St. John's wort", "the biological activity of St. John's wort", "hypericin", "hyperforin".

Results. The review provides information on antidepressant, neuroprotective, nootropic, anxiolytic activity, antibacterial, cytotoxic, anti-inflammatory properties, analgesic, hypoglycaemic effects, and other types of activity of *H. perforatum* extracts, as well as individual compounds (hypericin, hyperforin, amentoflavone, and others) isolated from this species. It is well known that the secondary metabolites of St. John's wort are naphthodianthrone, flavonoids and other phenolic compounds, several classes of lipophilic substances including phloroglucinol derivatives and terpenoids. Apart from extracts and their fractions, the biological activity of photoreactive naphthodianthrone hypericin and hyperforin (a phloroglucinol derivative) has been studied in detail.

This review provides an analysis of published data from 2010 to 2020 on the biological activity of St. John's wort. At the present time *H. perforatum* is primarily well-known for its antidepressant-like properties, which are confirmed by numerous pharmacological studies and clinical trials. Still there is no consensus on the effective treatment of severe or even moderate depression with St. John's wort. This review also provides information on the neuroprotective, nootropic, antiepileptic, anxiolytic, antimicrobial, antiviral, antiprotozoal, antitumor, cytotoxic, analgesic, anti-inflammatory and other effects of *H. perforatum* extracts, as well as its individual compounds.

Conclusion. Despite the popularity of *H. perforatum* as a plant with an antidepressant-like activity, intensive research work continues to be carried out to elucidate the molecular mechanisms of the actions of extracts and individual compounds in disorders of the nervous system. Studying its antibacterial, antiviral, and cytotoxic activity may also open up some great prospects, along with determining the possibility of using St. John's wort in metabolic disorders, genitourinary disorders, and other fields of medicine.

Keywords: St. John's wort; antidepressant; neuroprotective; nootropic; anxiolytic; antibacterial; cytotoxic; hypoglycaemic activity; hypericin; hyperforin; amentoflavone

Abbreviations: ROI – reactive oxygen intermediate; GABA – γ -aminobutyric acid; K562 – K-lines of acute erythroid leucosis; MAO-A – monoamine oxidase A; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; CNS – central nervous system; A375 – human melanoma cell line; A375, 501mel – unpigmented melanoma cell lines; ADAMTS8, ADAMTS9 – a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 8, 9; BDNF – brain-derived neurotrophic factor; CaMK-IV – calcium/calmodulin-dependent protein kinase; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; CLL – chronic lymphocytic leukemia cell line; COX – cyclooxygenases; CREB – cAMP response element-binding protein; CUMS – chronic unpredictable mild stress; CXCL9, CXCL10, – C-X-C motif chemokine; CYP3a CYP2c – cytochromes; D273 – medulloblastoma cell line; GABA – γ -aminobutyric acid; HT-29 – colon adenocarcinoma cell line; HT22 – immortalised mouse hippocampal neuronal cell line; iNOS – inducible nitric oxide synthase; JAK1 – janus kinase 1; JEG-3 – choriocarcinoma cell line; K562 – acute erythroid leukemia cell line; MAO-A – monoamine oxidase A; MAPK – mitogen-activated protein kinase; MCF-7 – human breast cancer cell line; MEK – mitogen-activated protein kinase kinase; MG-63 osteosarcoma cell line; NGF – nerve growth factor; NMDAR – N-methyl-D-aspartate receptor; PC12 – pheochromocytoma cell line; PGE₂ – prostaglandin E₂; PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase; PKB/Akt – protein kinase; RINm5F – insulinoma cell line; SCC – human squamous carcinoma cell line; SH-SY5Y – neuroblastoma cell line; TNF α – tumor necrosis factor α ; TrkB – tropomyosin-related kinase B; TRPM2, TRPV1, TRPC6 – transient receptor potential cation channel; U937 – human acute myeloid leukemia cell line; UCT Mel-1 – pigmented melanoma cell line; β_1 -AR – β_1 -adrenergic receptors.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что *Hypericum perforatum* L. (зверобой продырявленный) как лекарственное растение был известен еще более 2000 лет назад, он и в настоящее время не потерял своей популярности и продолжает интенсивно изучаться клиницистами, фармакологами и химиками. Одним из показателей активного изучения *H. perforatum* может служить публикация в последнее десятилетие ряда обзоров, посвященных как общему спектру биологической активности экстрактов и отдельных химических компонентов этого вида, так и обзоров, посвященных отдельным типам активности, которые приведены в соответствующих разделах данной статьи. В отличие от многих других известных лекарственных растений, фармакологическое изучение которых сопровождается установлением структур новых (или вновь обнаруженных) химических соединений, динамика современного изучения *H. perforatum* по большей части, связана с детальным изучением механизмов его терапевтического действия и, в меньшей степени с поиском новых компонентов. Как известно, пул вторичных метаболитов этого вида включает нафтодиантроны, флавоноиды и другие фенольные соединения, несколько классов липофильных веществ, в том числе производных флороглюцина и терпеноиды. При этом наиболее подробно (помимо экстрактов и их фракций) изучалась биологическая активность фотореактивного нафтодиантрона гиперидина и гиперфорина – производного флороглюцина [1–5].

В настоящее время популярность *H. perforatum* связана, прежде всего, с его антидепрессивными свойствами, которые подтверждены многочисленными доклиническими исследованиями и клиническими испытаниями, хотя до сих пор нет единого мнения о возможности эффективности использования зверобоя для лечения как тяжелой, так и даже умеренной депрессии [2].

Тем не менее, с разной степенью детализации, на разных моделях и с различных общих позиций,

изучение как этих, так и других ценных свойств *H. perforatum* продолжается с неуклонно растущей интенсивностью. Краткий свод таких исследований (конечно же, не исчерпывающий), проведенных в минувшее десятилетие, представлен в данном обзоре.

ЦЕЛЬ. Обзор сведений по биологической активности экстрактов и отдельных компонентов *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae) – зверобой продырявленный, опубликованных в научной литературе за последние 10 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сбора и анализа сведений использовали электронные базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar и др. доступные ресурсы. Поиск производили по публикациям за 2010–2020 гг., по ключевым словам: *Hypericum perforatum*, зверобой продырявленный, St. John's wort, биологическая активность зверобоя, гиперидин, гиперфорин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Антидепрессивная активность

Несмотря на популярность препаратов зверобоя в качестве «мягких» антидепрессантов, механизм их действия еще не вполне изучен. Согласно современным представлениям, в число наиболее активных компонентов растения входят нафтодиантрон гиперидин, производные флороглюцина гиперфорин и адгиперфорин, бифлавоноид аментофлавоин и другие флавоноиды [6–13].

По данным систематического обзора и мета-анализа, включавшего 27 клинических исследований и при лечении легкой и среднетяжелой депрессии препараты зверобоя не уступают по эффективности наиболее распространенным синтетическим антидепрессантам, но отличаются от них лучшей переносимостью [14–16]. *H. perforatum* наиболее эффективен для лечения легкой и среднетяжелой депрессии [15–18], а также депрессивных расстройств, сопровождающихся соматизацией и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта [19].

Стандартизированные экстракты *H. perforatum* WS 5572, LI 160, WS 5570 и ZE 117 при малом депрессивном расстройстве по эффективности были сопоставимы с сертралином и имипрамином [20, 21]. При депрессии средней тяжести препараты *H. perforatum* были не менее эффективны, чем циталопрам [22] и более эффективны, чем пароксетин [23]. По данным ретроспективного обсервационного исследования, у пациентов с депрессией средней тяжести препарат IperiPlex®, содержащий полифракционный экстракт зверобоя, по эффективности значительно превосходил монофракционный препарат Nervaxon® [24]. У пациентов с тяжелой и среднетяжелой депрессией эффективность препаратов *H. perforatum* неоднозначна [25, 26].

Результаты мультицентрового обсервационного исследования показали, что препараты Гелариум® и Гелариум-425®, содержавшие этанольный экстракт *H. perforatum*, обладали хорошей переносимостью у пациентов с легкой и среднетяжелой депрессией [27]. Однако, препараты *H. perforatum* имеют большую частоту возникновения специфических побочных эффектов, включая реакции со стороны нервной и репродуктивной систем, органов слуха и зрения, печени и почек [28]. Сообщается о развитии психоза у пациента, принимавшего настой *H. perforatum* без назначения врача [29].

Экстракт *H. perforatum* (30–100 мг/кг) потенцировал токсичность йохимбина, а его максимальный антидепрессивный эффект наблюдался при дозе 90 мг/кг [14]. Как флуоксетин, так и этанольный экстракт *H. perforatum* при хроническом введении вызывали характерные изменения профиля экспрессии генов в нейронах гиппокампа и гипоталамуса крыс с моделью хронического стресса. Эти изменения затрагивали ряд биомолекул, принимающих участие в развитии нейровоспалительных реакций и оксидативного стресса, а также ассоциированных с болезнью Альцгеймера [30].

В 2018 г. T. Herrera с соавт. показали, что *H. perforatum* в различных лекарственных формах является ингибитором моноаминоксидазы А (МАО-А). Из всех идентифицированных компонентов растения наибольшей активностью обладали кверцетин ($IC_{50}=3.4$ мкг/мл) и его гликозиды; вклад гиперперидина в общий эффект препарата был оценен как незначительный ($IC_{50}=17.9$ мкг/мл), а гиперфорин вообще не проявил активности в исследованном диапазоне концентраций. По мнению авторов, с учетом среднего содержания действующих веществ в суммарных препаратах *H. perforatum*, ингибирующий эффект этого растения в отношении МАО-А следует считать аддитивным [31].

Сравнение эффективности гиперперидина и венлафаксина (ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина) на модели хронического непредсказуемого стресса (ХНС) показало, что они предотвращали снижение аппетита и потерю массы тела, способствовали снижению уровня кортикостерона в крови, а также повышали исследовательскую активность животных и уменьшали ангедонию. При

этом перечисленные эффекты наступали значительно быстрее при приеме гиперперидина, нежели венлафаксина. Кроме этого, гиперперидин оказывал влияние на метаболизм норадреналина, серотонина, а также возбуждающих аминокислот (глутамата и глутамина) [12]. Гиперперидин ингибировал вход ионов кальция в нейроны гиппокампа и вызывал удлинение потенциала действия, что может положительно влиять на синаптическую пластичность [32].

При инкубации с гиперфоринном и гиперозидом в клетках глиобластомы уменьшалась латеральная мобильность β_1 -адренорецепторов (β_1 -АР) и происходила их интернализация. Связанное с этим снижение уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) для гиперфорина и гиперозида в нормальных условиях составило 10% и 5% соответственно, а при стимуляции клеток 10 мкМ раствором добутамина – 23% и 15%. Аналогичные эффекты наблюдались при инкубации клеток в среде, содержащей трициклический антидепрессант дезипрамин [7]. Установлено, что экстракт *H. perforatum* и гиперфорин увеличивали пресинаптическую концентрацию кальция, тем самым стимулируя выброс возбуждающего медиатора глутамата [33].

V. Pochwat с соавторами показали, что гиперфорин потенцировал антидепрессивное действие антагониста N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов ланциемина как у мышей, подвергнутых хроническому введению кортикостерона, так и у здоровых особей. Комбинация ланциемина и гиперфорина повышала экспрессию синапсина I, A_1 -субъединицы глутаматного рецептора и белка-нейротрофина BDNF в нейронах фронтальной коры. Гиперфорин также уменьшал выраженность когнитивных нарушений, вызванных дизоципином – NMDA-антагонистом с выраженными диссоциативными и психотомиметическими свойствами. При этом *in vitro* гиперфорин в концентрациях 0.3–10 мкМ не оказывал влияния на электрическую активность NMDA-рецепторов [13].

Адгиперфорин изучен хуже, чем гиперфорин, однако известно, что он также проявлял антидепрессивную активность, стимулировал исследовательскую активность, уменьшал выраженность ангедонии и гиподинамии. Он угнетал обратный захват норадреналина, серотонина и дофамина *in vitro*, а также, аналогично гиперфорину, обладал свойствами антагониста резерпина *in vivo* [8, 34].

Нейропротекторная активность

Этанольный экстракт *H. perforatum*, содержащий 6.0% гиперфорина, стимулировал рост нейритов на мембранах нейронов линии NT22 и повышал их устойчивость к токсическому действию глутамата, а также препятствовал выбросу фактора некроза опухоли α макрофагами [35]. Предварительная обработка клеток феохромоцитомы линии PC12 экстрактом *H. perforatum* повышала их жизнеспособность при воздействии токсических концентраций пероксида водорода и предупреждала фрагментацию ДНК [36]. Экстракт *H. perforatum* нормализовал подвижность

мембранных белков и фосфолипидов в клетках глиобластомы, что создавало условия для эффективной трансмембранной передачи сигнала [37]. Этилацетатный, водный и метанольный экстракты *H. perforatum* оказывали ингибирующее действие в отношении ацетил- и бутирилхолинэстеразы, а этилацетатный и водный экстракты – также в отношении тирозиназы [38].

Вытяжка из *H. perforatum* уменьшала выраженность оксидативного стресса в лейкоцитах, полученных от пациентов с рассеянным склерозом. Благодаря активации антиоксидантных систем и нормализации внутриклеточной концентрации кальция, замедлялся процесс апоптотической гибели клеток [39]. Аналогичный эффект, связанный с блокадой кальциевых каналов под действием *H. perforatum*, также наблюдался в нейронах задних корешков спинного мозга [40]. Позднее было установлено, что активные компоненты *H. perforatum* блокируют каналы TRPM2 и TRPV1, обеспечивающие вход в клетку ионов кальция в условиях оксидативного стресса [41].

Экстракт, содержащий 6% гиперфорина (4 мг/кг/д × 45 д), эффективно предотвращал дегенерацию нейронов черной субстанции у крыс под влиянием хронического введения ротенона. В то же время активность экстракта, содержавшего только 0.2% гиперфорина, а также чистого кверцетина при аналогичных условиях введения была существенно ниже [42]. У крыс, получавших этанольный экстракт *H. perforatum* (200 мг/кг/д) на протяжении 1 недели до и 1 недели после введения 6-гидроксидофамина, выживаемость нейронов черной субстанции была выше, а выраженность астроглиоза, нейровоспаления, оксидативного стресса и моторных нарушений – меньше, чем в контрольной группе [43]. Как экстракт зверобоя, так и чистый гиперфорин оказывали благоприятное влияние на течение экспериментального аллергического энцефаломиелита – общепринятой модели рассеянного склероза – у мышей [44, 45]. Этанольный экстракт зверобоя также предупреждал апоптоз нервных клеток и уменьшал проявления нейротоксичности оксалиплатина у крыс [46].

В исследовании S. Valvassori и соавторов экстракт *H. perforatum* (300 мг/кг/д, 28 дней) значительно улучшал способность животных к запоминанию и распознаванию объектов, а также снижал уровни транскрипционных факторов BDNF и NGF в гиппокампе [47].

В эксперименте *ex vivo* на изолированных клетках гиппокампа гиперфорин (0.3 мМ, 24 ч) вызывал сдвиг процентного соотношения в сторону пеньковых шипиков (stubby spines) с одновременным уменьшением доли тонких шипиков (thin spines) [48]. Интересно, что аналогичные морфологические изменения наблюдаются при использовании классических антидепрессантов, таких как флуоксетин [49], имипрамин или ролипрам [50], однако они происходят значительно медленнее и, вероятно, имеют другой механизм возникновения [48].

Под действием гиперфорина в клетках феохромоцитомы PC12 и нейронах гиппокампа происходила

активация киназ MEK (киназа митоген-активируемой протеинкиназы) и MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), протеинкиназы B (PKB) и Ca²⁺/кальмодулин-зависимой киназы IV типа (CaMK-IV) [51]. Эти изменения в конечном итоге приводили к фосфорилированию и активации фактора транскрипции CREB (белка, связывающего элементы, чувствительные к циклическому аденозинмонофосфату), который считается одной из перспективных терапевтических мишеней для лечения болезни Альцгеймера [52–54]. При этом терапевтический эффект препаратов *H. perforatum* при лечении болезни Альцгеймера не зависит от концентрации в них гиперфорина [55]. Нейропротекторное действие гиперфорина было подтверждено в условиях токсического воздействия алюминия мальтолата на клетки линий PC12 и SH-SY5Y [56].

В эмбриональных нейронах коры головного мозга гиперфорин стимулировал фосфорилирование CREB, а также экспрессию кальциевых каналов TRPC6 и рецепторов BDNF TrkB [57]. В тканях головного мозга трансгенных мышей с болезнью Альцгеймера экстракт *H. perforatum* снижал уровень β-амилоида и увеличивал содержание Р-гликопротеина [58]. В другом эксперименте экстракт *H. perforatum*, а также гиперфорин и высокие концентрации кверцетина, напротив, угнетали активность Р-гликопротеина в клетках эндотелия сосудов мозга [59]. Метанольный экстракт *H. perforatum* уменьшал активность ацетилхолинэстеразы и уровень глутамата, а также стимулировал норадренергическую и дофаминергическую передачу у крыс с болезнью Альцгеймера, индуцированной алюминия хлоридом. У животных, получавших экстракт, замедлялось накопление β-амилоида и снижалась выраженность оксидативного стресса [60]. Применение *H. perforatum* у крыс в течение 28 дней после механического повреждения седалищного нерва уменьшало выраженность нейровоспалительных процессов и реакций перекисного окисления липидов, а также снижало уровни циркулирующих провоспалительных факторов [61].

Гиперфорин значительно уменьшал объем инфаркта и тяжесть неврологического дефицита при интрацеребровентрикулярном введении крысам с окклюзией средней мозговой артерии. Под действием гиперфорина снижалась скорость кальпаин-опосредованной деградации TRPC6, что позволяло поддерживать нормальную активность CREB и, в конечном итоге, жизнеспособность нейронов в ишемизированной области [62].

Предполагается, что активация TRPC6 – не основной или, по меньшей мере, не единственный механизм действия гиперфорина [9, 34]. Так, полное отсутствие TRPC6 никак не сказывалось на количественных характеристиках трансмембранных ионных токов в клетках микроглии, обработанных раствором гиперфорина. Высокая липофильность молекулы и наличие выраженной зависимости от pH среды позволили предположить, что гиперфорин выступает в

роли протонатора и осуществляет перенос протонов через мембраны без участия молекул-посредников [34]. Тем не менее, в эксперименте *in vivo* нейротропная активность гиперфорина полностью подавлялась при предварительном введении мышам лариксила ацетата и МК-2206, соответственно блокировавших TRPC6 и PKB [13].

Аментофлавоны и гиперцицин, по-видимому, оказывают противоположное влияние на активность пути МАРК в сравнении с гиперфоринами [63–65]. Аментофлавоны предупреждают гибель нейронов гиппокампа линии HT22, подвергнутых воздействию токсических концентраций глутамата. Помимо сохранения активности основных антиоксидантных ферментов и уменьшения продукции активных форм кислорода (АФК), под действием аментофлавонов в нейронах наблюдалось снижение скорости фосфорилирования МАРК [66].

Показано, что аментофлавоны оказывали непосредственное влияние на холинергическую передачу в ЦНС. Он существенно уменьшал тяжесть ретроградной амнезии, вызванной скополамином, ингибируя ацетилхолинэстеразу и поддерживая активность антиоксидантных систем, что способствовало сохранению долговременной пространственной памяти [67].

Ноотропная активность

Проведенный в 2016 г. метаанализ однозначно подтвердил наличие у *H. perforatum* ноотропных эффектов, которые не сводятся лишь к проявлениям его антидепрессивной активности. В качестве вероятных механизмов ноотропного действия *H. perforatum* авторы рассматривали его влияние на 5-HT₂-серотониновые рецепторы, а также процессы нейротрансмиссии, опосредуемые дофамином, глутаматом и γ -аминомасляной кислотой (ГАМК) [68]. При длительном применении *H. perforatum* происходит угнетение продукции адренокортикотропина и, как следствие, кортикостерона – основного глюкокортикоидного гормона, опосредующего реакции на хронический стресс у грызунов [68, 69]. Экстракт *H. perforatum* (125, 250 и 500 мг/кг/д × 30 д) предупреждал повышение уровня кортикостерона и фактора некроза опухоли α в крови и тканях гиппокампа крыс, подвергнутых двусторонней овариэктомии [70].

Ноотропное действие препаратов *H. perforatum* подтверждено экспериментально в условиях острого [71] и хронического иммобилизационного стресса [72], а также когнитивного дефицита, вызванного метаболическими нарушениями [73].

Препараты *H. perforatum* оказывали положительное влияние на синаптическую пластичность нейронов у животных [74, 75] и у человека [76]. В исследовании с участием здоровых добровольцев однократный прием 250 мг таблетированного сухого экстракта *H. perforatum* (Remotiv®) способствовал улучшению кратковременной вербальной и пространственной памяти. Характерно, что такого эффекта не наблюдалось

у испытуемых, получавших препарат с дозировкой 500 мг, несмотря на то, что в обеих дозах *H. perforatum* улучшал настроение и эмоциональное состояние пациентов. Сравнение с другими нейротропными средствами (циталопрам, бромокриптин, сульпирид), а также наличие у препарата обратного дозозависимого эффекта позволило предположить, что в основе его ноотропного действия может лежать стимуляция дофаминергической нейротрансмиссии [77].

Эффективность *H. perforatum* для лечения расстройств аутистического спектра невелика. При применении препарата зверобоя у пациентов наблюдалось незначительное уменьшение раздражительности, стереотипии и других поведенческих отклонений, но результаты оценки состояния с помощью балльных шкал практически не изменялись [78].

Противоэпилептическая активность

Наличие противоэпилептической активности *in vitro* и *in vivo* было показано в ряде исследований для аментофлавонов, который оказывал антиоксидантное действие, ингибировал нейровоспалительные реакции, а также повышал сродство ГАМК к ГАМК_A-рецепторам, действуя подобно бензодиазепинам [79–81]. Эфирная фракция экстракта *H. perforatum* снижала порог судорожной готовности и способствовала увеличению длительности разрядов последствия, а бутанольная и водная фракции, напротив, замедляли процесс эпилептогенеза [82]. Метанольный экстракт *H. perforatum* уменьшал продолжительность судорожных припадков и смертность мышей с эпилепсией, индуцированной пикротоксином [83].

Анксиолитическая активность

Анксиолитические свойства *H. perforatum* тесно связаны с его ноотропным, нейропротекторным и антидепрессивным действием, и, вероятно, обусловлены его влиянием на моноаминергическую передачу и нейровоспалительные процессы [71, 74].

Анксиолитическое действие аментофлавонов (25 мг/кг), наблюдавшееся у мышей при однократном введении, уменьшалось при предварительном введении антагониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенила. Это позволило предположить, что в основе противотревожной активности аментофлавонов лежит взаимодействие с бензодиазепиновыми сайтами ГАМК_A-рецепторов [84]. Этот механизм действия был впоследствии подтвержден путем визуализации при помощи радиолигандов [85].

R. Crupi с соавторами сообщали о снижении тревожности мышей с хроническим кортикостерон-индуцированным стрессом при трехнедельном приеме метанольного экстракта *H. perforatum* (30 мг/кг/д) [74]. После однократного шестичасового эпизода иммобилизации мыши, предварительно получавшие вытяжку из *H. perforatum* (50 или 100 мг/кг/д × 5 д), проявляли большую исследовательскую активность и имели меньший уровень тревожности, однако полной нормализации этих показателей не происходило

[71]. Экстракт *H. perforatum* (100 или 200 мг/кг/д×14 д) оказывал анксиолитическое и антидепрессивное действие у крыс со стрептозотоциновой моделью сахарного диабета II типа [86].

Антибактериальная, противовирусная и противопротозойная активность

Антибактериальной активности *H. perforatum* посвящен обзор Z. Saddiqe с соавторами [87]. Сведения об антибактериальной активности экстрактов и отдельных компонентов зверобоя продырявленного оказались неоднозначными. Так, большая часть образцов мацерированных верхушек побегов, выдержанных в оливковом масле, в целом показали слабую активность, за исключением нескольких в отношении *Trypanosoma brucei rhodesiense* и *Staphylococcus aureus* [88]. Умеренную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, наряду с рядом разцов мацератов, проявлял гиперфорин (но не гиперрицин) [89]. Водная фракция этанольного экстракта была активной в отношении *Streptococcus sobrinus* и *Lactobacillus plantarum* [90], а спиртовой экстракт и гиперрицин – в отношении *Lactobacillus acidophilus*, что дало основание рекомендовать их для антисептической обработки ротовой полости [91]. Гиперрицин под воздействием света был активным в отношении *Candida albicans*, *C. parapsilosis* и *C. krusei* [92], а также в отношении *Staphylococcus aureus*, но оказался неактивным к *Escherichia coli* [93]. Гиперфорин и метанольный экстракт надземной части проявляли активность в отношении *Mycobacterium JLS*, однако гиперрицин и псевдогиперрицин оказались неактивными [94]. Антивирусная активность выявлена у этилацетатного и этанольного экстрактов в отношении вируса инфекционного бронхита (IBV штамм M41) *in vitro* и *in vivo* [95], вируса гриппа A/PR/8/34 H1N1 [96], вируса гриппа А [97] и вируса гепатита В [98].

Противоопухолевые и цитотоксические свойства

В 2017 г. был опубликован обзор, посвященный свойствам видов *Hypericum* при злокачественных новообразованиях [99]. Установлено, что под влиянием УФ-излучения усиливалась антипролиферативная активность водно-спиртового экстракта в отношении клеток линии A375 (меланома) [100]. Продолжаются исследования цитотоксической активности отдельных компонентов *H. perforatum* в фотодинамической терапии. Так, в частности, гиперфорин и аристофолин (синтетическое производное гиперфорина) при фотодинамической терапии с использованием гиперрицина стимулировали апоптоз клеток линии HT-29 (аденокарцинома толстой кишки) [101] и гибель как непигментированных (A375 и 501mel), так и пигментированных (UCT Mel-1) клеток меланомы [102]¹. Фотоактивирован-

ный гиперрицин вызывал апоптоз клеток линий RINm5F (инсулинома) [103], SCC (чешуйчатая карцинома человека) [104], D273 (медуллобластома) [105] и оказался эффективным при анапластическом раке щитовидной железы [106]. Экстракты цветков ингибировали рост и вызывали апоптоз клеток линии K562 (острый эритроидный лейкоз) [107], этанольный экстракт блокировал пролиферацию и вызывал апоптоз клеток линии MCF-7 (рак молочной железы) [108], гиперфорин индуцировал апоптоз клеток линии CLL (хроническая лимфоцитарная лейкемия) *ex vivo* [109]. Гиперрицин проявлял цитотоксическую активность в отношении клеток линии MCF-7 [110], усиливал высвобождение ADAMTS8 и ADAMTS9 – ферментов семейства металлопротеиназа с антиангиогенными и противоопухолевыми свойствами в клетках линии MCF-7 [111]. Гиперфорин вызывал апоптоз клеток линии U937 (острая миелоидная лейкемия) [112]. Эфирное масло обладало антиангиогенными свойствами [113].

Анальгезирующие, противовоспалительные и ранозаживляющие свойства

Противовоспалительным и анальгезирующим свойствам экстрактов *H. perforatum*, а также отдельных его компонентов посвящен ряд обзоров [114–118]. В эксперименте сухой экстракт был эффективным при нейропатической боли [119]. *In silico* установлено, что противовоспалительные свойства гиперрицина могут быть связаны с ингибированием активности янус-киназы 1 (JAK1) [120]. Гиперфорин ингибировал активность циклооксигеназ 1 и 2 и микросомальной простагландинсинтазы (mPGES), играющих ключевую роль в процессах воспаления и опухолевого роста [121]. В минувшем десятилетии получили продолжение исследования 4-компонентной фракции этанольного экстракта, состоящей из аментофлавона, кверцетина, хлорогеновой кислоты и псевдогиперрицина, обладающей противовоспалительными свойствами [122, 123]. При этом установлено, что этот экстракт, в отличие от отдельных компонентов, такими свойствами не обладал [124]. Экстракт верхушек цветущих побегов *H. perforatum* способен подавлять продукцию провоспалительных факторов и стимулировать образование противовоспалительных факторов в культуре адипоцитов [125].

Клинические испытания показали, что экстракт обладал ранозаживляющими свойствами в отношении кожной раны при кесаревом сечении [126], а также при псориазе, снижая при этом концентрацию фактора некроза опухоли α (TNF α) в клетках кожи, эндотелия и дендритных клетках [127]. Этанольный экстракт предотвращал перекисное окисление липидов в нейтрофилах больных с болезнью Бехчета [128]. Масляный экстракт оказался эффективным для предупреждения и лечения пролежней [129]. Ранозаживляющие свойства экстрактов *H. perforatum* были подтверждены экспериментальными исследованиями на разных

¹ Сообщалось, что цитотоксическое действие фотодинамического гиперрицина выше в отношении непигментированных клеток меланомы линии A375 по сравнению с пигментированными линии Mel-1; в этой связи высказано предположение о роли меланина в хеморезистентности клеток меланомы.

моделях [130-133], в том числе на животных с сахарным диабетом [134-136]. В экспериментах масляный экстракт препятствовал сужению просвета пищевода при его ожоговом поражении [137] и был эффективен при щелочном ожоге роговицы глаза, обладая также противовоспалительными, антиангиогенными и антифибробластными свойствами [138]. Гиперфорин был предложен как средство для лечения гипертрофических рубцов, снижая миграцию фибробластов на 2D и 3D моделях искусственной кожи [139].

Гиполипидемические и гипогликемические свойства

Гиполипидемические и гипогликемические свойства установлены для экстрактов надземной части *H. perforatum* [141-143]. Водно-спиртовой экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг (15 дней) обладал гипохолестеринемическими свойствами [144], аналогичные свойства были установлены для водного экстракта надземной части в дозе 300 мг/кг (60 дней) [145]. Метанольный экстракт и гиперфорин *in vitro* предупреждали поражение β -клеток поджелудочной железы цитокинами iNOS, CXCL9, CXCL10 и COX2, что связано с развитием диабета I типа [146]. Установлено также, что избыточный прием экстракта цветков, гиперперина и гиперперина может иметь негативные последствия при диабете и ожирении, поскольку они препятствуют дифференциации преадипоцитов и индуцируют инсулинорезистентность жировых клеток [147].

Эффективность *H. perforatum* при поражениях мочеполовой системы

Побеги в виде порошка в дозе 200 мг/кг (8 недель) оказывали нефропротекторное действие при диабетической нефропатии [148]. Метанольный экстракт верхушек побегов, гиперперин и гиперперин оказывали спазмолитическое действие, модулируя сокращение изолированного мочевого пузыря; при этом активность гиперперина была связана с деполяризацией мембран, а гиперперина – с воздействием на холинергическую систему [149]. Водно-спиртовой экстракт листьев снижал количество и размеры камней в почках, образование которых было индуцировано этиленгликолем [150].

В клиническом исследовании порошок (270-330 мкг, 2 мес.) снижал внезапное появление жара, климактерических симптомов и депрессию [151], экстракт был эффективным для снижения негативных симптомов предменструального синдрома [152]. В эксперименте экстракт (25 мкг/мл) и гиперперин (5 и 75 нг/мл) увеличивали концентрацию кальция в клетках плаценты линии JEG-3 [153]. Прием экстракта (100 мг/кг и 300 мг/кг) от спаривания до родов увеличивал продолжительность созревания плода и вызывал поражение его печени в результате окислительного стресса [154], в тех же дозах экстракт ухудшал функцию яичников и снижал фертильность [155].

Эффективность экстрактов *H. perforatum* при поражениях челюстно-лицевой области

Водный экстракт надземной части активировал регенерацию костной ткани при расширении среднего небного шва, проводимого при коррекции прикуса [156]. В эксперименте показано, что стандартизированный метанольный экстракт восстанавливал костные ткани челюсти на модели стресса [157], этанольный экстракт активировал восстановление клеток пульпы зубов [158], масляный экстракт способствовал заживлению костной ткани при внедрении трансплантата [159].

Другие виды активности

Экстракты оказывали защитное действие при поражении печени, вызванном парацетамолом [160, 161], петролейно-эфирный экстракт листьев обладал гепатопротекторными свойствами на модели ишемии-реперфузии органа [162], экстракт ускорял печеночный клиренс технеция-99 [163]. Фракции водно-этанольного экстракта надземной части обладали спазмолитическими, бронхорасширяющими, вазодилатирующими и кардиотропными свойствами [164], полисахариды и метанольный экстракт семян – антиоксидантными [165, 166]. Предполагается, что антиоксидантные свойства обуславливают противовоспалительное и фотопротективное действие на кожу гиперперина [167]. Сухой экстракт в дозах 250 и 500 мг/кг снижал частоту приступов переизбытка [168]. Экстракт листьев обладал антимуtagenными свойствами [169], гиперперин – антигенотоксическими на разных моделях *in vitro* [170] и ДНК-протекторными [171]. Этанольный экстракт стимулировал пролиферацию остеобластов линии MG-63 на модели остеопороза после удаления яичников [172]. Водно-спиртовой экстракт в дозе 110 мг/кг, 2 недели, улучшал показатели клеточного иммунитета [173], метанольный экстракт надземной части в оливковом масле препятствовал развитию мирингосклероза после миринготомии [174]. β -Дикетон 2,6,9-триметил-8-децен-3,5-дион, гиперператин В, D, F, 15-эпи-гиперператин D и 32-эпи-гиперператин E ингибировали активность ацетилхолинэстеразы [175, 176], метанольный экстракт стимулировал активность цитохромов CYP3A и CYP2C в печени и почках [177].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на известность *H. perforatum* – зверобоя продырявленного – как растения с антидепрессивной активностью, продолжаются интенсивные исследования, направленные на выяснение молекулярных механизмов действия экстрактов и индивидуальных соединений при различных патологиях нервной системы. Кроме этого, весьма перспективными могут стать исследования его антибактериальной, противовирусной, цитотоксической активности наряду с определением возможности применения при нарушениях обмена веществ, функций мочеполовой системы и в других областях медицины.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по плановой теме Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН ААА-А19-119031290052-1 «Сосудистые растения Евразии: систематика, флора, растительные ресурсы».

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

А.Л. Буданцев – написание раздела «Введение», разделов: «Антибактериальная, антивирусная, противопротозойная активность», «Противоопухолевые и цитотоксические свойства», «Анальгезирующие, противовоспалительные и ранозаживляющие свойства», составление библиографического списка; И.В. Варганова – составление разделов: «Антибактериальная, антивирусная, противопротозойная активность», «Противоопухолевые и цитотоксические свойства», «Анальгезирующие, противовоспалительные и ранозаживляющие свойства», «Гиполипидемические и гипогликемические свойства», «Другие виды активности», перевод текста на английский язык, составление библиографического списка; В.А. Приходько – составление разделов «Антидепрессивная активность», «Нейропротекторная активность», «Ноотропная активность», «Противо-эпилептическая активность», «Анксиолитическая активность», «Эффективность *H. perforatum* при поражениях мочеполовой системы», «Эффективность экстрактов *H. perforatum* при поражениях челюстно-лицевой области», перевод текста на английский язык, составление библиографического списка; С.В. Оковитый – составление разделов «Антидепрессивная активность», «Нейропротекторная активность», «Ноотропная активность», «Противоэпилептическая активность», «Анксиолитическая активность», «Эффективность *H. perforatum* при поражениях мочеполовой системы».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Istikoglou C.I., Mavreas V., Geroulanos G. History and therapeutic properties of Hypericum perforatum from antiquity until today // *Psychiatriki*. – 2010. – Vol. 21, No.4. – P. 332–338.
- Klemow K.M., Bartlow A., Crawford J., Kocher N., Shah J., Ritsick M. Medical Attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) // *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; – 2011. – Chapter 11.
- Russo E., Scicchitano F., Whalley B.J., Mazzitello C., Ciriaco M., Esposito S., Patanè M., Upton R., Pugliese M., Chimirri S., Mammì M., Palleria C., De Sarro G. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions // *Phytother Res*. – 2014. – Vol. 28, No.5. – P. 643–655. DOI: 10.1002/ptr.5050.
- Wölfle U., Seelinger G., Schempp C.M. Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) // *Planta Med*. – 2014. – Vol. 80, No.2–3. – P. 109–120. DOI: 10.1055/s-0033-1351019.
- Marrelli M., Statti G., Conforti F. *Hypericum* spp.: An update on the biological activities and metabolic profiles // *Mini Rev. Med. Chem*. – 2020. – Vol. 20, No.1. – P. 66–87. DOI: 10.2174/1389557519666190926120211.
- Nährstedt A., Butterweck V. Lessons learned from herbal medicinal products: the example of St. John's wort // *J. Nat. Prod*. – 2010. – Vol. 73, No.5. – P. 1015–1021. DOI: 10.1021/np1000329.
- Jakobs D., Hage-Hülsmann A., Prenner L., Kolb C., Weiser D., Häberlein H. Downregulation of β 1-adrenergic receptors in rat C6 glioblastoma cells by hyperforin and hyperoside from St John's wort // *J. Pharm. Pharmacol*. – 2013. – Vol. 65, No.6. – P. 907–915. DOI: 10.1111/jphp.12050.
- Tian J., Zhang F., Cheng J., Guo S., Liu P., Wang H. Antidepressant-like activity of adhyperforin, a novel constituent of *Hypericum perforatum* L. // *Sci Rep*. – 2014. – No.4. – P.5632. DOI: 10.1038/srep05632.
- Friedland K., Harteneck C. Hyperforin: To be or not to be an activator of TRPC(6) // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol*. – 2015. – Vol. 169. – P. 1–24. DOI: 10.1007/112_2015_25.
- Oliveira A.I., Pinho C., Sarmento B., Dias A.C. Neuroprotective Activity of *Hypericum perforatum* and Its Major Components // *Front Plant Sci*. – 2016. – No.7. – P.1004. DOI: 10.3389/fpls.2016.01004.
- Schmidt M., Butterweck V. The mechanisms of action of St. John's wort: an update // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 2015. – Vol. 165, No.11–12. – P. 229–235. DOI: 10.1007/s10354-015-0372-7.
- Zhai X., Chen F., Chen C., Zhu C., Lu Y. LC-MS/MS based studies on the anti-depressant effect of hypericin in the chronic unpredictable mild stress rat model // *J. Ethnopharmacol*. – 2015. – Vol. 169. – P. 363–369. DOI: 10.1016/j.jep.2015.04.053.
- Pochwat B., Szewczyk B., Kotarska K., Rafał-Ulińska A., Siwiec M., Sowa J.E., Tokarski K., Siwek A., Bouron A., Friedland K., Nowak G. Hyperforin potentiates antidepressant-like activity of lanicemine in mice // *Front. Neurosci*. – 2018. – Vol. 11. – P. 456. DOI: 10.3389/fnol.2018.00456.
- Bukhari I.A., Dar A. Behavioral profile of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) extract. A comparison with standard antidepressants in animal models of depression // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2013. – Vol. 17, No.8. – P. 1082–1089. DOI: 10.1111/bpa.12069.
- Apaydin E.A., Maher A.R., Shanman R., Booth M.S., Miles J.N.V., Sorbero M.E., Hempel S. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder // *Syst. Rev*. – 2016. – Vol. 5, No.1. – P. 148. DOI: 10.1186/s13643-016-0325-2.
- Ng Q.X., Venkatanarayanan N., Ho C.Y.X. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: a meta-analysis // *J. Affect. Disord*. 2017. Vol. 210. P. 211–221. DOI: 10.1016/j.jad.2016.12.048.
- Sarris J. St. John's wort for the treatment of psychiatric disorders // *Psychiatr. Clin*. – 2013. – Vol. 36, No.1. – P. 65–72. DOI: 10.1016/j.psc.2013.01.004.
- Zirak N., Shafiee M., Soltani G., Mirzaei M., Sahebkar A. *Hypericum perforatum* in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action // *J. Cell. Physiol*. – 2019. – Vol. 234, No.6. – P. 8496–8508. DOI: 10.1002/jcp.27781.
- Bitran S., Farabaugh A.H., Ameral V.E., LaRocca R.A., Clain A.J., Fava M., Mischoulon D. Do early changes in the HAM-D-17 anxiety/somatization factor items affect

- treatment outcome among depressed outpatients? Comparison of two controlled trials of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) versus an SSRI // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26, No.4. – P. 206–212. DOI: 10.1097/YIC.0b013e328343ba08.
20. Kasper S., Caraci F., Forti B., Drago F., Aguglia E. Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract for the treatment of mild to moderate depression // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 20, No.11. – P. 747–765. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.07.005.
 21. Gastpar M. *Hypericum* extract WS[®] 5570 for depression – An overview // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 17. – Suppl. 1. – P. 1–7. DOI: 10.3109/13651501.2013.813554.
 22. Cipriani A., Purgato M., Furukawa T.A., Trespido C., Imapadore G., Signoretti A., Churchill R., Watanabe N., Barbui C. Citalopram versus other antidepressive agents for depression // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 7. – CD006534. DOI: 10.1002/14651858.CD006534.pub2.
 23. Seifritz E., Hatzinger M., Holsboer-Trachsler E. Efficacy of *Hypericum* extract WS[®] 5570 compared with paroxetine in patients with a moderate major depressive episode – a subgroup analysis // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 20, No.3. – P. 126–132. DOI: 10.1080/13651501.2016.1179765.
 24. Pierro F. di, Risso P., Settembre R. Role in depression of a multi-fractionated versus a conventional *Hypericum perforatum* extract // *Panminerva Medica.* – 2018. – Vol. 60, No.4. – P. 156–160. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03518-8.
 25. Grobler A.C., Matthews G., Molenberghs G. The impact of missing data on clinical trials: a re-analysis of a placebo controlled trial of *Hypericum perforatum* (St John's wort) and sertraline in major depressive disorder // *Psychopharmacology.* – 2014. – Vol. 231, No.9. – P. 1987–1999. DOI: 10.1007/s00213-013-3344-x.
 26. Purgato M., Papola D., Gastaldon C., Trespido C., Magni L.R., Rizzo C., Furukawa T.A., Watanabe N., Cipriani A., Barbui C. Paroxetine versus other antidepressive agents for depression // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 4. – CD006531. DOI: 10.1002/14651858.CD006531.pub2.
 27. Melzer J., Brignoli R., Keck M.E., Saller R. A *Hypericum* extract in the treatment of depressive symptoms in outpatients: an open study // *Forschende Komplementärmedizin.* – 2010. – Vol. 17, No.1. – P. 7–14. DOI: 10.1159/000277628.
 28. Maher A.R., Hempel S., Apaydin E., Shanman R.M., Booth M., Miles J.N.V., Sorbero M.E. St. John's Wort for major depressive disorder: a systematic review // *Rand Health Q.* – 2016. – Vol. 5, No.4. – P. 12.
 29. Ferrara M., Mungai F., Starace F. St John's wort (*Hypericum perforatum*)-induced psychosis: a case report // *J. Med. Case Rep.* – 2017. – Vol. 11, No.1. – P. 137. DOI: 10.1186/s13256-017-1302-7.
 30. Jungke P., Ostrow G., Li J.-L., Norton S., Nieber K., Kelber O., Butterweck V. Profiling of hypothalamic and hippocampal gene expression in chronically stressed rats treated with St. John's wort extract (STW 3-VI) and fluoxetine // *Psychopharmacology.* – 2011. – Vol. 213, No.4. – P. 757–772. DOI: 10.1007/s00213-010-2032-3.
 31. Herraiz T., Guillén H. Monoamine oxidase-A inhibition and associated antioxidant activity in plant extracts with potential antidepressant actions // *BioMed Res. Int.* – 2018. – P.4810394. DOI: 10.1155/2018/4810394.
 32. Wang Y., Shi X., Qi Z. *Hypericum* prolongs action potential duration in hippocampal neurons by acting on K⁺ channels // *Brit. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 159, No.7. – P. 1402–1407. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00513.x.
 33. Vance K.M., Ribnicky D.M., Hermann G.E., Rogers R.C. St. John's Wort enhances the synaptic activity of the nucleus of the solitary tract // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30, No.7–8. – P. S37–S42. DOI: 10.1016/j.nut.2014.02.008.
 34. Sell T.S., Belkacemi T., Flocke V., Beck A. Protonophore properties of hyperforin are essential for its pharmacological activity // *Sci. Rep.* – 2014. – Vol. 4. – P. 7500. DOI: 10.1038/srep07500.
 35. Bonaterra G.A., Schwendler A., Hüther J., Schwarzbach H., Schwarz A., Kolb C., Abdel-Aziz H., Kinscherf R. Neurotrophic, cytoprotective, and anti-inflammatory effects of St. John's wort extract on differentiated mouse hippocampal HT-22 neurons // *Front. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 955. DOI: 10.3389/fphar.2017.00955.
 36. Zou Y.-P., Lu Y.-H., Wei D.-Z. Protective effects of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. against hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells // *Phytother. Res.* – 2010. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. S6–S10. DOI: 10.1002/ptr.2852.
 37. Kexsel N., Busmann H., Unger M., Drewe J., Boonen G., Häberlein H., Franken S. St John's wort extract influences membrane fluidity and composition of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in rat C6 glioblastoma cells // *Phytomedicine.* – 2019. – Vol. 54. – P. 66–76. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.06.013.
 38. Altun M.L., Yılmaz B.S., Orhan I.E., Citoglu G.S. Assessment of cholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant effects of *Hypericum perforatum* L. (St. John's wort) // *Industr. Crops Prod.* – 2013. – Vol. 43. – P. 87–92. DOI: 10.1016/j.indcrop.2012.07.017.
 39. Nazıroğlu M., Kutluhan S., Övey İ.S., Aykur M., Yurekli V.A. Modulation of oxidative stress, apoptosis, and calcium entry in leukocytes of patients with multiple sclerosis by *Hypericum perforatum* // *Nutrit. Neurosci.* – 2014. – Vol. 17, No.5. – P. 214–221. DOI: 10.1179/1476830513Y.0000000083.
 40. Nazıroğlu M., Çiğ B., Özgül C. Modulation of oxidative stress and Ca²⁺ mobilization through TRPM2 channels in rat dorsal root ganglion neuron by *Hypericum perforatum* // *Neuroscience.* – 2014. – Vol. 263. – P. 27–35. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.006.
 41. Özdemir Ü.S., Nazıroğlu M., Şenol N., Ghazizadeh V. *Hypericum perforatum* attenuates spinal cord injury-induced oxidative stress and apoptosis in the dorsal root ganglion of rats: involvement of TRPM2 and TRPV1 channels // *Mol. Neurobiol.* – 2016. – Vol. 53, No.6. – P. 3540–3551. DOI: 10.1007/s12035-015-9292-1.
 42. Gómez del Río M.A., Sánchez-Reus M.I., Iglesias I., Pozo M.A., García-Arencibia M., Fernández-Ruiz J., García-García L., Delgado M., Benedí J. Neuroprotective properties of standardized extracts of *Hypericum perforatum* on rotenone model of Parkinson's disease // *CNS Neurolog. Disord.-Drug Targ.* – 2013. – Vol. 12, No.5. – P. 665–679. DOI: 10.2174/1871527311312050013.
 43. Kiasalari Z., Baluchnejadmojarad T., Roghani M. *Hypericum perforatum* hydroalcoholic extract mitigates motor dysfunction and is neuroprotective in intrastriatal 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2016. – Vol. 36, No.4. – P. 521–530. DOI: 10.1007/s10571-015-0230-6.
 44. Nosratabadi R., Rastin M., Sankian M., Haghmorad D., Tabasi N., Zamani S., Aghaee A., Salehipour Z., Mahmoudi M. St. John's wort and its component hyperforin alleviate experimental autoimmune encephalomyelitis through expansion of regulatory T-cells // *J. Immunotoxicol.* – 2016. – Vol. 13, No.3. – P. 364–374. DOI: 10.3109/1547691X.2015.1101512.
 45. Selek Ş., Eşrefoğlu M., Meral İ., Bulut H., Çağlar H.G., Sonuc G., Yıldız C., Teloglu E.S., Dogan N., Yuce B., Tiftik E., Bayındır N. Effects of *Oenothera biennis* L. and *Hypericum perforatum* L. extracts on some central nervous system myelin proteins, brain histopathology and oxidative stress in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis // *Biotech. Histochem.* – 2019. – Vol. 94, No.2. – P. 75–83. DOI: 10.1080/10520295.2018.1482001.
 46. Cinci L., Cesare Mannelli L. di, Maidecchi A., Mattoli L.,

- Ghelardini C. Effects of Hypericum perforatum extract on oxaliplatin-induced neurotoxicity: in vitro evaluations // *Zeitschr. Naturforsch., C: Biosci.* – 2017. – Vol. 72, No.5–6. – P. 219–226. DOI: 10.1515/znc-2016-0194.
47. Valvassori S.S., Borges C., Bavaresco D.V., Varela R.B., Resende W.R., Peterle B.R., Arent C.O., Budni J., Quevedo J. Hypericum perforatum chronic treatment affects cognitive parameters and brain neurotrophic factor levels // *Braz. J. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 40, No.4. – P. 367–375. DOI: 10.1590/1516-4446-2017-2271.
 48. Leuner K., Li W., Amaral M.D., Rudolph S., Calfa G., Schuwald A.N., Harteneck C., Inoue T., Pozzo-Miller L. Hyperforin modulates dendritic spine morphology in hippocampal pyramidal neurons by activating Ca²⁺-permeable TRPC6 channels // *Hippocampus.* – 2013. – Vol. 23, No.1. – P. 40–52. DOI: 10.1002/hipo.22052.
 49. Ampuero E., Rubio F.J., Falcon R., Sandoval M., Díaz-Véliz G., González R.E., Earle N., Dagnino-Subiabre A., Aboitiz F., Orrego F., Wyneken U. Chronic fluoxetine treatment induces structural plasticity and selective changes in glutamate receptor subunits in the rat cerebral cortex // *Neurosci.* – 2010. – Vol. 169, No.1. – P. 98–108.
 50. Marchetti C., Tafi E., Middei S., Rubinacci M.A., Restivo L., Ammassari-Teule M., Marie H. Synaptic adaptations of CA1 pyramidal neurons induced by a highly effective combinational antidepressant therapy // *Biol. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, No.2. – P. 146–154. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.017.
 51. Heiser J.H., Schuwald A.M., Sillani G., Ye L., Müller W.E., Leuner K. TRPC 6 channel-mediated neurite outgrowth in PC 12 cells and hippocampal neurons involves activation of RAS/MEK/ERK, PI 3K, and CAMKIV signaling // *J. Neurochem.* – 2013. – Vol. 127, No.3. – P. 303–313.
 52. Jin N., Qian W., Yin X., Zhang L., Iqbal K., Grundke-Iqbal I., Gong C.-X., Liu F. CREB regulates the expression of neuronal glucose transporter 3: a possible mechanism related to impaired brain glucose uptake in Alzheimer's disease // *Nucl. Acids Res.* – 2013. – Vol. 41, No.5. – P. 3240–3256. DOI: 10.1093/nar/gks1227.
 53. Teich A.F., Nicholls R.E., Puzzo D., Fiorito J., Purgatorio R., Fà M., Ottavio A. Synaptic therapy in Alzheimer's disease: a CREB-centric approach // *Neurotherapeutics.* – 2015. – Vol. 12, No.1. – P. 29–41.
 54. Bartolotti N., Bennett D.A., Lazarov O. Reduced pCREB in Alzheimer's disease prefrontal cortex is reflected in peripheral blood mononuclear cells // *Mol. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 21, No.9. – P. 1158–1166. DOI: 10.1038/mp.2016.111.
 55. Hofrichter J., Krohn M., Schumacher T., Lange C., Feistel B., Walbroel B., Heinze H.-J., Crockett S., Scharbel T.F., Pahnke J. Reduced Alzheimer's disease pathology by St. John's Wort treatment is independent of hyperforin and facilitated by ABC1 and microglia activation in mice // *Current Alzheimer Res.* – 2013. – Vol. 10, No.10. – P. 1057–1069. DOI: 10.2174/15672050113106660171.
 56. Wang H., Shao B., Yu H., Xu F., Wang P., Yu K., Han Y., Song M., Li Y., Cao Z. Neuroprotective role of hyperforin on aluminum maltolate-induced oxidative damage and apoptosis in PC12 cells and SH-SY5Y cells // *Chem.-Biol. Interact.* – 2019. – Vol. 299. – P. 15–26. DOI: 10.1016/j.cbi.2018.11.016.
 57. Gibon J., Deloulme J.-C., Chevallier T., Ladevèze E., Abrous D.N., Bouron A. The antidepressant hyperforin increases the phosphorylation of CREB and the expression of TrkB in a tissue-specific manner // *Int. J. Neuropsychopharm.* – 2013. – Vol. 16, No.1. – P. 189–198. DOI: 10.1017/S146114571100188X.
 58. Brenn A., Grube M., Jedlitschky G., Fischer A., Strohmeier B., Eiden M., Keller M., Groschup M.H., Vogelgesang S. St. John's wort reduces beta-amyloid accumulation in a double transgenic Alzheimer's disease mouse model // *role of P-glycoprotein* // *Brain Pathol.* – 2014. – Vol. 24, No.1. – P. 18–24. DOI: 10.1111/bpa.12069.
 59. Ott M., Huls M., Cornelius M.G., Fricker G. St. John's Wort constituents modulate P-glycoprotein transport activity at the blood-brain barrier // *Pharmaceut. Res.* – 2010. – Vol. 27, No.5. – P. 811–822. DOI: 10.1007/s11095-010-0074-1.
 60. Cao Z., Wang F., Xiu C., Zhang J., Li Y. Hypericum perforatum extract attenuates behavioral, biochemical, and neurochemical abnormalities in aluminum chloride-induced Alzheimer's disease rats // *Biomed. Pharmacotherapy.* – 2017. – Vol. 91. – P. 931–937. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.022.
 61. Uslusoy F., Naziroğlu M., Övey İ.S., Sönmez T.T. Hypericum perforatum L. supplementation protects sciatic nerve injury-induced apoptotic, inflammatory and oxidative damage to muscle, blood and brain in rats // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 71, No.1. – P. 83–92. DOI: 10.1111/jphp.12741.
 62. Lin Y., Zhang J.-C., Fu J., Chen F., Wang J., Wu Z.-L., Yuan S.-Y. Hyperforin attenuates brain damage induced by transient middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats via inhibition of TRPC6 channels degradation // *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* – 2013. – Vol. 33, No.2. – P. 253–262. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.164.
 63. Chang Y., Wang S.J. Hypericin, the active component of St. John's wort, inhibits glutamate release in the rat cerebrocortical synaptosomes via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 634, No.1–3. – P. 53–61. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.02.035.
 64. Ouyang Z., Zhai Z., Li H., Liu X., Qu X., Li X., Fan Q., Tang T., Qin A., Dai K. Hypericin suppresses osteoclast formation and wear particle-induced osteolysis via modulating ERK signalling pathway // *Biochem. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 90, No.3. – P. 276–287. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.06.009.
 65. Do M.H., Kim S.Y. Hypericin, a naphthodianthrone derivative, prevents methylglyoxal-induced human endothelial cell dysfunction // *Biomol. Therap.* – 2017. – Vol. 25, No.2. – P. 158–164. DOI: 10.4062/biomolther.2016.034.
 66. Jeong E.J., Hwang L., Lee M., Lee K.Y., Ahn M.-J., Sung S.-H. Neuroprotective biflavonoids of *Chamaecyparis obtusa* leaves against glutamate-induced oxidative stress in HT22 hippocampal cells // *Food Chem. Toxicol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 397–402. DOI: 10.1016/j.fct.2013.12.003.
 67. Ishola I.O., Tota S., Adeyemi O.O., Agbaje E.O., Narender T., Shukla R. Protective effect of *Cnestis ferruginea* and its active constituent on scopolamine-induced memory impairment in mice: a behavioral and biochemical study // *Pharmaceut. Biol.* – 2013. – Vol. 51, No.7. – P. 825–835. DOI: 10.3109/13880209.2013.767360.
 68. Ben-Eliezer D., Yechiam E. Hypericum perforatum as a cognitive enhancer in rodents: A meta-analysis // *Sci. Reports.* – 2016. – Vol. 6. – P. 35700. DOI: 10.1038/srep35700.
 69. Gong S., Miao Y.-L., Jiao G.-Z., Sun M.-J., Li H., Lin J., Luo M.-J., Tan J.-H. Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, No.2. – P. e0117503. DOI: 10.1371/journal.pone.0117503.
 70. El-Bakly W.M., Hasanin A.H. Hypericum perforatum decreased hippocampus TNF- α and corticosterone levels with no effect on kynurenine/tryptophan ratio in bilateral ovariectomized rats // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 18, No.3. – P. 233–239. DOI: 10.4196/kjpp.2014.18.3.233.
 71. Kumar A., Garg R., Prakash A.K. Effect of St. John's Wort (Hypericum perforatum) treatment on restraint stress-induced behavioral and biochemical alteration in mice // *BMC Complement. Altern. Med.* – 2010. – Vol. 10, No.1. – P. 18. DOI: 10.1186/1472-6882-10-18.
 72. Prakash D.J., Arulkumar S., Sabesan M. Effect of nanohypericum (Hypericum perforatum gold nanoparticles) treatment on restraint stress-induced

- behavioral and biochemical alteration in male albino mice // *Pharmacogn. Res.* – 2010. – Vol. 2, No.6. – P. 330–334. DOI: 10.4103/0974-8490.75450.
73. Hasanein P., Shahidi S. Effects of *Hypericum perforatum* extract on diabetes-induced learning and memory impairment in rats // *Phytother. Res.* – 2011. – Vol. 25, No.4. – P. 544–549. DOI: 10.1002/ptr.3298.
 74. Crupi R., Mazzon E., Marino A., La Spada G., Bramanti P., Battaglia F., Cuzzocrea S., Spina E. *Hypericum perforatum* treatment: effect on behaviour and neurogenesis in a chronic stress model in mice // *BMC Complement. Alternat. Med.* – 2011. – Vol. 11, No.1. – P.7. DOI: 10.1186/1472-6882-11-7.
 75. Trofimiuk E., Holownia A., Braszko J.J. St. John's wort may relieve negative effects of stress on spatial working memory by changing synaptic plasticity // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 383, No.4. – P. 415–422. DOI: 10.1007/s00210-011-0604-3.
 76. Concerto C., Boo H., Hu C., Sandilya P., Krish A., Chusid E., Coira D., Aguglia E., Battaglia F. *Hypericum perforatum* extract modulates cortical plasticity in humans // *Psychopharmacology.* – 2018. – Vol. 235, No.1. – P. 145–153. DOI: 10.1007/s00213-017-4751-1.
 77. Yechiam E., Ben-Eliezer D., Ashby N.J.S., Bar-Shaked M. The acute effect of *Hypericum perforatum* on short-term memory in healthy adults // *Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 236, No.2. – P. 613–623. DOI: 10.1007/s00213-018-5088-0.
 78. Niederhofer H. St John's Wort treating patients with autistic disorder // *Phytother. Res.* – 2009. – Vol. 23, No.11. – P. 1521–1523. DOI: 10.1002/ptr.2580.
 79. Diniz T.C., Silva J.C., de Lima-Saraiva S.R.G., Ribeiro F.P.R. de A., Pacheco A.G.M., de Freitas R.M., Quintans-Júnior L.J., Quintans J. de S.S., Mendes R.L., Almeida J.R.G. da S. The role of flavonoids on oxidative stress in epilepsy // *Oxidat. Med. Cell. Longev.* – 2015. DOI: 10.1155/2015/171756.
 80. Zhang Z., Sun T., Niu J.-G., He Z.-Q., Liu Y., Wang F. Amentoflavone protects hippocampal neurons: anti-inflammatory, antioxidative, and antiapoptotic effects // *Neural Regenerat. Res.* – 2015. – Vol. 10, No.7. – P. 1125. DOI: 10.4103/1673-5374.160109.
 81. Rong S., Wan D., Fan Y., Liu S., Sun K., Huo J., Zhang P., Li X., Xie X., Wang F., Sun T. Amentoflavone affects epileptogenesis and exerts neuroprotective effects by inhibiting NLRP3 inflammasome // *Front. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 856. DOI: 10.3389/fphar.2019.00856.
 82. Ivetic V., Trivic S., Pogancev M.K., Popovic M., Zlinskić J. Effects of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) extracts on epileptogenesis // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16, No.9. – P. 8062–8075. DOI: 10.3390/molecules16098062.
 83. Etemad L., Heidari M.R., Heidari M., Moshiri M., Behravan E., Abbasifard M., Azimzadeh B.S. Investigation of *Hypericum perforatum* extract on convulsion induced by picrotoxin in mice // *Pak. J. Pharmaceut. Sci.* – 2011. – Vol. 24, No.2. – P. 233–236.
 84. Ishola I.O., Chatterjee M., Tota S., Tadigopulla N., Adeyemi O.O., Palit G., Shukla R. Antidepressant and anxiolytic effects of amentoflavone isolated from *Cnestis ferruginea* in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2012. – Vol. 103, No.2. – P. 322–331. DOI: 10.1016/j.pbb.2012.08.017.
 85. Çiçek S.S. Structure-dependent activity of natural GABA (A) receptor modulators // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23, No.7. – P. 1512. DOI: 10.3390/molecules23071512.
 86. Husain G.M., Chatterjee S.S., Singh P.N., Kumar V. Beneficial effect of *Hypericum perforatum* on depression and anxiety in a type 2 diabetic rat model // *Acta Polon. Pharmaceut.* – 2011. – Vol. 68, No.6. – P. 913–918.
 87. Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. // *J. Ethnopharmacol.* – 2010. – Vol. 131, No.3. – P. 511–521. DOI: 10.1016/j.jep.2010.07.034.
 88. Orhan I.E., Kartal M., Gülpinar A.R., Cos P., Matheussen A., Maes L., Tasdemir D. Assessment of antimicrobial and antiprotozoal activity of the olive oil macerate samples of *Hypericum perforatum* and their LC-DAD-MS analyses // *Food Chem.* – 2013. – Vol. 138, No.2–3. – P. 870–875. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.11.053.
 89. Lyles J.T., Kim A., Nelson K., Bullard-Roberts A.L., Hajdari A., Mustafa B., Quave C.L. The chemical and antibacterial evaluation of St. John's Wort oil macerates used in Kosovar traditional medicine // *Front. Microbiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1639. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01639.
 90. Süntar I., Oyardı O., Akkol E.K., Özçelik B. Antimicrobial effect of the extracts from *Hypericum perforatum* against oral bacteria and biofilm formation // *Pharm. Biol.* – 2016. – Vol. 54, No.6. – P. 1065–1070. DOI: 10.3109/13880209.2015.1102948.
 91. Khadem Nezhad S., Taghavi Zenouz A., Aghazadeh M., Samadi Kafil H. Strong antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. against oral isolates of *Lactobacillus* spp. // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand, France).* – 2017. – Vol. 63, No.11. – P. 58–62. DOI: 10.14715/cmb/2017.63.11.11.
 92. López-Chicón P., Paz-Cristobal M.P., Rezusta A., Aspiroz C., Royo-Cañas M., Andres-Ciriano E., Gilaberte Y., Agut M., Nonell S. On the mechanism of *Candida* spp. photoinactivation by hypericin // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2012. – Vol. 11, No.6. – P. 1099–1107. DOI: 10.1039/c2pp25105a.
 93. Yow C.M., Tang H.M., Chu E.S., Huang Z. Hypericin-mediated photodynamic antimicrobial effect on clinically isolated pathogens // *Photochem. Photobiol.* – 2012. – Vol. 88, No.3. – P. 626–632. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2012.01085.x.
 94. Mortensen T., Shen S., Shen F., Walsh M.K., Sims R.C., Miller C.D. Investigating the effectiveness of St John's wort herb as an antimicrobial agent against mycobacteria // *Phytother. Res.* – 2012. – Vol. 26, No.9. – P. 1327–1333. DOI: 10.1002/ptr.3716.
 95. Chen H., Muhammad I., Zhang Y., Ren Y., Zhang R., Huang X., Diao L., Liu H., Li X., Sun X., Abbas G., Li G. Antiviral activity against infectious bronchitis virus and bioactive components of *Hypericum perforatum* L. // *Front. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 10. – P.1272. DOI: 10.3389/fphar.2019.01272.
 96. Huang N., Singh N., Yoon K., Loiacono C.M., Kohut M.L., Birt D.F. The immuno-regulatory impact of orally-administered *Hypericum perforatum* extract on Balb/C mice inoculated with H1n1 influenza A virus // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, No.9. – P. e76491. DOI: 10.1371/journal.pone.0076491.
 97. Pu X., Liang J., Shang R., Zhou L., Wang X., Li Y. Therapeutic efficacy of *Hypericum perforatum* L. extract for mice infected with an influenza A virus // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 90, No.2. – P. 123–130. DOI: 10.1139/y11-111.
 98. Pang R., Tao J., Zhang S., Zhu J., Yue X., Zhao L., Ye P., Zhu Y. In vitro anti-hepatitis B virus effect of *Hypericum perforatum* L. // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 30, No.1. – P. 98–102. DOI: 10.1007/s11596-010-0118-0.
 99. Brito L.C., Berenger A.L.R., Figueiredo M.R. An overview of anticancer activity of *Garcinia* and *Hypericum* // *Food Chem. Toxicol.* – 2017. – Vol. 109, Pt 2. – P. 847–862. DOI: 10.1016/j.fct.2017.03.053.
 100. Menichini G., Alfano C., Marrelli M., Toniolo C., Provenzano E., Statti G.A., Nicoletti M., Menichini F., Conforti F. *Hypericum perforatum* L. subsp. *perforatum* induces inhibition of free radicals and enhanced phototoxicity in human melanoma cells under ultraviolet light // *Cell Prolif.* – 2013. – Vol. 46, No.2. – P. 193–202. DOI: 10.1111/cpr.12020.
 101. Šemeláková M., Mikeš J., Jendželovský R., Fedoročko P. The pro-apoptotic and anti-invasive effects of hypericin-mediated photodynamic therapy are enhanced by hyperforin or aristoforin in HT-29 colon adenocarcinoma

- cells // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2012. – Vol. 117. P. 115–125. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2012.09.003.
102. Kleemann B., Loos B., Scriba T.J., Lang D., Davids L.M. St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) photomedicine: hypericin-photodynamic therapy induces metastatic melanoma cell death // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No.7. – P. e103762. DOI: 10.1371/journal.pone.0103762.
 103. Yi J., Yang X., Zheng L., Yang G., Sun L., Bao Y., Wu Y., Huang Y., Yu C., Yang S.N., Li Y. Photoactivation of hypericin decreases the viability of RINm5F insulinoma cells through reduction in JNK/ERK phosphorylation and elevation of caspase-9/caspase-3 cleavage and Bax-to-Bcl-2 ratio // *Biosci. Rep.* – 2015. – Vol. 35, No.3. – pii: e00195. DOI: 10.1042/BSR20150028.
 104. Sharma K.V., Davids L.M. Hypericin-PDT-induced rapid necrotic death in human squamous cell carcinoma cultures after multiple treatment // *Cell Biol. Int.* – 2012. – Vol. 36, No.12. – P. 1261–1266. DOI: 10.1042/CBI20120108.
 105. Ritz R., Scheidle C., Noell S., Roser F., Schenk M., Dietz K., Strauss W.S. In vitro comparison of hypericin and 5-aminolevulinic acid-derived protoporphyrin IX for photodynamic inactivation of medulloblastoma cells // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, No.12. – P. e51974. DOI: 10.1371/journal.pone.0051974.
 106. Kim H., Kim S.W., Seok K.H., Hwang C.W., Ahn J.C., Jin J.O., Kang H.W. Hypericin-assisted photodynamic therapy against anaplastic thyroid cancer // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2018. – Vol. 24. – P. 15–21. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.08.008.
 107. Valletta E., Rinaldi A., Marini M., Franzese O., Roscetti G. Distinct *Hypericum perforatum* L. total extracts exert different antitumor activity on erythroleukemic K562 cells // *Phytother. Res.* – 2018. – Vol. 32, No.9. – P. 1803–1811. DOI: 10.1002/ptr.6114.
 108. You M.K., Kim H.J., Kook J.H., Kim H.A. St. John's wort regulates proliferation and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells by inhibiting AMPK/mTOR and activating the mitochondrial pathway // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, No.4. – pii: E966. DOI: 10.3390/ijms19040966.
 109. Zaher M., Tang R., Bombarda I., Merhi F., Bauvois B., Billard C. Hyperforin induces apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells through upregulation of the BH3-only protein Noxa // *Int. J. Oncol.* – 2012. – Vol. 40, No.1. – P. 269–276. DOI: 10.3892/ijo.2011.1206.
 110. Mirmalek S.A., Azizi M.A., Jangholi E., Yadollah-Damavandi S., Javidi M.A., Parsa Y., Parsa T., Salimi-Tabatabaee S.A., Ghasemzadeh Kolagar H., Alizadeh-Navaei R. Cytotoxic and apoptogenic effect of hypericin, the bioactive component of *Hypericum perforatum* on the MCF-7 human breast cancer cell line // *Cancer Cell. Int.* – 2017. – Vol. 16. – P. 3. DOI: 10.1186/s12935-016-0279-4.
 111. Ocak Z., Acar M., Gunduz E., Gunduz M., Demircan K., Uyeturk U., Ozlu T. Effect of hypericin on the ADAMTS-9 and ADAMTS-8 gene expression in MCF7 breast cancer cells // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17, No.9. – P. 1185–90.
 112. Merhi F., Tang R., Piedfer M., Mathieu J., Bombarda I., Zaher M., Kolb J.P., Billard C., Bauvois B. Hyperforin inhibits Akt1 kinase activity and promotes caspase-mediated apoptosis involving Bad and Noxa activation in human myeloid tumor cells // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, No.10. – e25963. DOI: 10.1371/journal.pone.0025963.
 113. Kıyan H.T., Demirci B., Başer K.H., Demirci F. The in vivo evaluation of anti-angiogenic effects of *Hypericum* essential oils using the chorioallantoic membrane assay // *Pharm. Biol.* – 2014. – Vol. 52, No.1. – P. 44–50. DOI: 10.3109/13880209.2013.810647.
 114. Raak C., Büssing A., Gassmann G., Boehm K., Ostermann T. A systematic review and meta-analysis on the use of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) for pain conditions in dental practice // *Homeopathy.* – 2012. – Vol. 101, No.4. – P. 204–210. DOI: 10.1016/j.homp.2012.08.001.
 115. Melo M.S. de, Quintans J. de S., Araújo A.A., Duarte M.C., Bonjardim L.R., Nogueira P.C., Moraes V.R., de Araújo-Júnior J.X., Ribeiro E.A., Quintans-Júnior L.J. A systematic review for anti-inflammatory property of Clusiaceae family: a preclinical approach // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2014. – P. 960258. DOI: 10.1155/2014/960258.
 116. Hammer K.D., Birt D.F. Evidence for contributions of interactions of constituents to the anti-inflammatory activity of *Hypericum perforatum* // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2014. – Vol. 54, No.6. – P. 781–789. DOI: 10.1080/10408398.2011.607519.
 117. Stojanović N.M., Radulović N.S., Randjelović P.J., Laketić D. Antinociceptive properties of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and other *Hypericum* species // *Nat. Prod. Commun.* – 2016. – Vol. 11, No.11. – P. 1741–1747.
 118. Galeotti N. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions // *J. Ethnopharmacol.* – 2017. – Vol. 200. – P. 136–146. DOI: 10.1016/j.jep.2017.02.016.
 119. Sanna M.D., Ghelardini C., Galeotti N. St. John's Wort potentiates anti-nociceptive effects of morphine in mice models of neuropathic pain // *Pain Med.* – 2017. – Vol. 18, No.7. – P. 1334–1343. DOI: 10.1093/pm/pnw241.
 120. Dellafiora L., Galaverna G., Cruciani G., Dall'Asta C., Bruni R. On the mechanism of action of anti-inflammatory activity of hypericin: An in silico study pointing to the relevance of Janus kinases inhibition // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23, No.12. – Pii: E3058. DOI: 10.3390/molecules23123058.
 121. Koeberle A., Rossi A., Bauer J., Dehm F., Verotta L., Northoff H., Sautebin L., Werz O. Hyperforin, an anti-inflammatory constituent from St. John's Wort, inhibits microsomal prostaglandin E(2) synthase-1 and suppresses prostaglandin E(2) formation in vivo // *Front. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 7. DOI: 10.3389/fphar.2011.00007.
 122. Hammer K.D., Yum M.Y., Dixon P.M., Birt D.F. Identification of JAK-STAT pathways as important for the anti-inflammatory activity of a *Hypericum perforatum* fraction and bioactive constituents in RAW 264.7 mouse macrophages // *Phytochemistry.* – 2010. – Vol. 71, No.7. – P. 716–725. DOI: 10.1016/j.phytochem.2010.02.006.
 123. Huang N., Rizshsky L., Hauck C., Nikolau B.J., Murphy P.A., Birt D.F. Identification of anti-inflammatory constituents in *Hypericum perforatum* and *Hypericum gentianoides* extracts using RAW 264.7 mouse macrophages // *Phytochemistry.* – 2011. – Vol. 72, No.16. – P. 2015–2023. DOI: 10.1016/j.phytochem.2011.07.016.
 124. Huang N., Rizshsky L., Hauck C.C., Nikolau B.J., Murphy P.A., Birt D.F. The inhibition of lipopolysaccharide-induced macrophage inflammation by 4 compounds in *Hypericum perforatum* extract is partially dependent on the activation of SOCS3 // *Phytochemistry.* – 2012. – Vol. 76. – P. 106–116. DOI: 10.1016/j.phytochem.2011.12.001.
 125. Hatano T., Sameshima Y., Kawabata M., Yamada S., Shinozuka K., Nakabayashi T., Mizuno H. St. John's wort promotes adipocyte differentiation and modulates NF- κ B activation in 3T3-L1 cells // *Biol. Pharm. Bull.* – 2014. – Vol. 37, No.7. – P. 1132–1138.
 126. Samadi S., Khadivzadeh T., Emami A., Moosavi N.S., Tafaghodi M., Behnam H.R. The effect of *Hypericum perforatum* on the wound healing and scar of cesarean // *J. Altern. Complement. Med.* – 2010. – Vol. 16, No.1. – P. 113–117. DOI: 10.1089/acm.2009.0317.
 127. Mansouri P., Mirafzal S., Najafzadeh P., Safaei-Naraghi Z., Salehi-Surmaghi M.H., Hashemian F. The impact of topical Saint John's Wort (*Hypericum perforatum*) treatment on tissue tumor necrosis factor-alpha levels in plaque-type psoriasis: A pilot study // *J. Postgrad. Med.* – 2017. – Vol. 63, No.4. – P. 215–220. DOI: 10.4103/0022-3859.201423.
 128. Nazıroğlu M., Sahin M., Ciğ B., Aykur M., Erturan I., Ugan Y. *Hypericum perforatum* modulates apoptosis and calcium mobilization through voltage-gated and TRPM2 calcium

- channels in neutrophil of patients with Behcet's disease // *J. Membr. Biol.* – 2014. – Vol. 247, No.3. – P. 253–262. DOI: 10.1007/s00232-014-9630-7.
129. Yücel A., Kan Y., Yesilada E., Akin O. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report // *J. Ethnopharmacol.* – 2017. – Vol. 196. – P. 236–241. DOI: 10.1016/j.jep.2016.12.030.
130. Paterniti I., Briguglio E., Mazzon E., Galuppo M., Oteri G., Cordasco G., Cuzzocrea S. Effects of *Hypericum perforatum*, in a rodent model of periodontitis // *BMC Complement. Altern. Med.* – 2010. – Vol. 10. – P. 73. DOI: 10.1186/1472-6882-10-73.
131. Süntar I. P., Akkol E. K., Yilmazer D., Baykal T., Kirmizibekmez H., Alper M., Yeşilada E. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. // *J. Ethnopharmacol.* – 2010. – Vol. 127. – P. 468–477.
132. Prisăcaru A.I., Andrițoiu C.V., Andriescu C., Hăvârneanu E.C., Popa M., Motoc A.G., Sava A. Evaluation of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2013. – Vol. 54, No.4. – P. 1053–1059.
133. Orhan I.E., Kartal M., Gülpinar A.R., Yetkin G., Orlikova B., Diederich M., Tasdemir D. Inhibitory effect of St. John's Wort oil macerates on TNF α -induced NF- κ B activation and their fatty acid composition // *J. Ethnopharmacol.* – 2014. – Vol. 155, No.2. – P. 1086–1092. DOI: 10.1016/j.jep.2014.06.030.
134. Tanideh N., Namazi F., Andisheh Tadbir A., Ebrahimi H., Koochi-Hosseiniabadi O. Comparative assessment of the therapeutic effects of the topical and systemic forms of *Hypericum perforatum* extract on induced oral mucositis in golden hamsters // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2014. – Vol. 43, No.10. – P. 1286–1292. DOI: 10.1016/j.ijom.2014.05.013.
135. Farsak M., Özdağlı G., Özmüş D., Çömelekoğlu Ü., Yalın S., Bozdoğan Arpacı R., Gen R., Kanık A., Ümit Talas D. Effects of *Hypericum perforatum* on an experimentally induced diabetic wound in a rat model // *Wounds.* – 2017. – Vol. 29, No.2. – P. E10–E17.
136. Altan A., Aras M.H., Damlar İ., Gökçe H., Özcan O., Alpaslan C. The effect of *Hypericum perforatum* on wound healing of oral mucosa in diabetic rats // *Eur. Oral Res.* – 2018. – Vol. 52, No.3. – P. 143–149. DOI: 10.26650/eor.2018.505.
137. Akay M.A., Akduman M., Tataroğlu A.Ç., Eraldemir C., Kum T., Vural Ç., Yıldız G.E. Evaluation of the efficacy of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) oil in the prevention of stricture due to esophageal corrosive burns // *Esophagus.* – 2019. – Vol. 16, No.4. – P. 352–361. DOI: 10.1007/s10388-019-00671-2.
138. Yılmaz U., Kaya H., Turan M., Bir F., Şahin B. Investigation the effect of *Hypericum perforatum* on corneal alkali burns // *Cutan. Ocul. Toxicol.* – 2019. – Vol. 38, No.4. – P. 356–359. DOI: 10.1080/15569527.2019.1622560.
139. Füller J., Müller-Goymann C. C. Anti-proliferative and anti-migratory effects of hyperforin in 2D and 3D artificial constructs of human dermal fibroblasts – A new option for hypertrophic scar treatment? // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2018. – Vol. 126. – P. 108–114. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.03.003.
140. Sharma K.V., Davids L.M. Depigmentation in melanomas increases the efficacy of hypericin-mediated photodynamic-induced cell death // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2012. – Vol. 9, No.2. – P. 156–163. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2011.09.003.
141. Arokiyaraj S., Balamurugan R., Augustian P. Antihyperglycemic effect of *Hypericum perforatum* ethyl acetate extract on streptozotocin-induced diabetic rats // *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* – 2011. – Vol.1, No.5. – P. 386–390. DOI: 10.1016/S2221-1691(11)60085-3.
142. Can Ö.D., Öztürk Y., Öztürk N., Sagratini G., Ricciuti M., Vittori S., Maggi F. Effects of treatment with St. John's Wort on blood glucose levels and pain perceptions of streptozotocin-diabetic rats // *Fitoterapia.* – 2011. – Vol. 82, No.4. – P. 576–584. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.01.008.
143. You M.K., Rhuy J., Jeong K.S., Bang M.A., Kim M.S., Kim H.A. Effect of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on obesity, lipid metabolism and uterine epithelial proliferation in ovariectomized rats // *Nutr. Res. Pract.* – 2014. – Vol. 8, No.3. – P. 292–296. DOI: 10.4162/nrp.2014.8.3.292.
144. Husain G.M., Chatterjee S.S., Singh P.N., Kumar V. Hypolipidemic and antiobesity-like activity of standardised extract of *Hypericum perforatum* L. in rats // *ISRN Pharmacol.* – 2011. – P. 505247. DOI: 10.5402/2011/505247.
145. Moghaddam M.H.G., Roghani M., Maleki M. Effect of *Hypericum perforatum* aqueous extracts on serum lipids, aminotransferases, and lipid peroxidation in hyperlipidemic rats // *Res. Cardiovasc. Med.* – 2016. – Vol. 5, No.2. – P. e31326. DOI: 10.5812/cardiovascmed.31326.
146. Novelli M., Beffy P., Menegazzi M., De Tata V., Martino L., Sgarbossa A., Porozov S., Pippa A., Masini M., Marchetti P., Masiello P. St. John's wort extract and hyperforin protect rat and human pancreatic islets against cytokine toxicity // *Acta Diabetol.* – 2014. – Vol. 51, No.1. – P. 113–121.
147. Richard A.J., Amini Z.J., Ribnicky D.M., Stephens J.M. St. John's Wort inhibits insulin signaling in murine and human adipocytes // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1822, No.4. – P. 557–563. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.12.005.
148. Abd El Motteleb D.M., Abd El Aleem D.I. Renoprotective effect of *Hypericum perforatum* against diabetic nephropathy in rats: Insights in the underlying mechanisms // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2017. – Vol. 44, No.4. – P. 509–521. DOI: 10.1111/1440-1681.12729.
149. Valeri A., Capasso R., Valoti M., Pessina F. Effects of St John's wort and its active constituents, hypericin and hyperforin, on isolated rat urinary bladder // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 64, No.12. – P. 1770–1776. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2012.01556.x.
150. Khalili M., Jalali M.R., Mirzaei-Azandaryani M. Effect of hydroalcoholic extract of *Hypericum perforatum* L. leaves on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats // *Urol. J.* – 2012. – Vol. 9, No.2. – P. 472–479.
151. Eatemadnia A., Ansari S., Abedi P., Najar S. The effect of *Hypericum perforatum* on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial // *Complement. Ther. Med.* – 2019. – Vol. 45. – P. 109–113. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.05.028.
152. Ghazanfarpour M., Kaviani M., Asadi N., Ghaffarpassand F., Ziyadlou S., Tabatabaee H.R., Dehghankhalili M. *Hypericum perforatum* for the treatment of premenstrual syndrome // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 113, No.1. – P. 84–85. DOI: 10.1016/j.ijgo.2010.11.007.
153. Conceição A.O. da, Takser L., Lafond J. Effect of St. John's Wort standardized extract and hypericin on in vitro placental calcium transport // *J. Med. Food.* – 2010. – Vol. 13, No.4. – P. 934–942. DOI: 10.1089/jmf.2009.0161.
154. Kahyaoğlu F., Gökçimen A., Demirci B. Investigation of the embryotoxic and teratogenic effect of *Hypericum perforatum* in pregnant rats // *Turk. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol.15, No.2. – P.87–90. DOI: 10.4274/tjod.84429.
155. Demirci B., Kahyaoğlu F., Atakul T., Yılmaz M., Özoran Y. Detrimental effect of *Hypericum perforatum* on ovarian functions // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* – 2019. – Vol. 20, No.2. – P. 65–69. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2018.2018.0041.
156. Halicioğlu K., Çörekçi B., Akkaş İ., Irgin C., Özcan F., Yılmaz F., Türker A. Effect of St John's wort on bone formation in the orthopaedically expanded premaxillary suture in rats: a histological study // *Eur. J. Orthod.* – 2015. – Vol. 37, No.2. – P. 164–169. DOI: 10.1093/ejo/cju028.
157. Seferos N., Petrokkinos L., Kotsiou A., Rallis G., Tesseromatis C. *Hypericum perforatum* L. treatment

- restored bone mass changes in swimming stressed rats // *Stomatologija*. – 2016. – Vol. 18, No.1. – P. 9–13.
158. Mendi A., Gökçınar Yağcı B., Saraç N., Kızıloğlu M., Uğur A., Uçkan D., Yılmaz D. The effects of *Hypericum perforatum* L. on the proliferation, osteogenic differentiation, and inflammatory response of mesenchymal stem cells from different niches // *Cells Tissues. Organs*. – 2018. – Vol. 205, No.4. – P. 208–216. DOI: 10.1159/000491633.
159. Damlar I., Arpaç O.F., Tatlı U., Altan A. Effects of *Hypericum perforatum* on the healing of xenografts: a histomorphometric study in rabbits // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2017. – Vol. 55, No.4. – P. 383–387. DOI: 10.1016/j.bjoms.2016.12.003.
160. Aydin A., Sakrak O., Yılmaz T.U., Kerem M. The effects of *Hypericum perforatum* on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2014. – Vol. 115, No.4. – P. 209–215.
161. Hohmann M.S., Cardoso R.D., Fattori V., Arakawa N.S., Tomaz J.C., Lopes N.P., Casagrande R., Verri W.A.Jr. *Hypericum perforatum* reduces paracetamol-induced hepatotoxicity and lethality in mice by modulating inflammation and oxidative stress // *Phytother. Res.* – 2015. – Vol. 29, No.7. – P. 1097–1101. DOI: 10.1002/ptr.5350.
162. Bayramoglu G., Bayramoglu A., Engur S., Senturk H., Ozturk N., Colak S. The hepatoprotective effects of *Hypericum perforatum* L. on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats // *Cytotechnology*. – 2014. – Vol. 66, No.3. – P. 443–448. DOI: 10.1007/s10616-013-9595-x.
163. Mohammadinia S., Abedi S.M., Noaparast Z. *St. John's Wort* accelerates the liver clearance of technetium-99-sestamibi in rats // *Nucl. Med. Commun.* – 2018. – Vol. 39, No.9. – P. 839–844. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000880.
164. Khan A.U., Gilani A.H., Najeeb-ur-Rehman. Pharmacological studies on *Hypericum perforatum* fractions and constituents // *Pharm. Biol.* – 2011. – Vol. 49, No.1. – P. 46–56. DOI: 10.3109/13880209.2010.494307.
165. Heinrich M., Lorenz P., Daniels R., Stintzing F.C., Kammerer D.R. Lipid and phenolic constituents from seeds of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum tetrapterum* Fr. and their antioxidant activity // *Chem. Biodivers.* – 2017. – Vol. 14, No.8. – e1700100. DOI: 10.1002/cbdv.201700100.
166. Heydarian M., Jooyandeh H., Nasehi B., Noshad M. Characterization of *Hypericum perforatum* polysaccharides with antioxidant and antimicrobial activities: Optimization based statistical modeling // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2017. – Vol. 104, Pt A. – P. 287–293. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.06.049.
167. Meinke M.C., Schanzer S., Haag S.F., Casetti F., Müller M.L., Wölfle U., Kleemann A., Lademann J., Schempp C.M. In vivo photoprotective and anti-inflammatory effect of hyperforin is associated with high antioxidant activity in vitro and ex vivo // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2012. – Vol. 81, No.2. – P. 346–350. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.03.002.
168. Micioni Di Bonaventura MV, Vitale G, Massi M, Cifani C. Effect of *Hypericum perforatum* Extract in an Experimental Model of Binge Eating in Female Rats // *J. Obes.* – 2012. Vol. 2012. – P.956137. DOI: 10.1155/2012/956137.
169. Peron A.P., Mariucci R.G., de Almeida I.V., Düsman E., Mantovani M.S., Vicentini V.E. Evaluation of the cytotoxicity, mutagenicity and antimutagenicity of a natural antidepressant, *Hypericum perforatum* L. (*St. John's wort*), on vegetal and animal test systems // *BMC Complement. Altern. Med.* – 2013. – Vol. 13. – P. 97. DOI: 10.1186/1472-6882-13-97.
170. Imreova P., Feraszova J., Kyzek S., Bodnarova K., Zdurienkova M., Kozics K., Mucaji P., Galova E., Sevcovicova A., Miadokova E., Chalupa I. Hyperforin exhibits antigenotoxic activity on human and bacterial cells // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22, No.1. – Pii: E167. DOI: 10.3390/molecules22010167.
171. Ševčovičová A., Šemeláková M., Plšíková J., Loderer D., Imreová P., Gálová E., Kožurková M., Miadoková E., Fedoročko P. DNA-protective activities of hyperforin and aristoforin // *Toxicol. In Vitro*. – 2015. – Vol. 29, No.3. – P. 631–637. DOI: 10.1016/j.tiv.2015.01.016.
172. You M.K., Kim D.W., Jeong K.S., Bang M.A., Kim H.S., Rhuy J., Kim H.A. *St. John's Wort* (*Hypericum perforatum*) stimulates human osteoblastic MG-63 cell proliferation and attenuates trabecular bone loss induced by ovariectomy // *Nutr. Res. Pract.* – 2015. – Vol. 9, No.5. – P. 459–465. DOI: 10.4162/nrp.2015.9.5.459.
173. Abtahi Froushani S.M., Esmaili Gouvarchin Galee H., Khamisabadi M., Lotfallahzade B. Immunomodulatory effects of hydroalcoholic extract of *Hypericum perforatum* // *Avicenna J. Phytomed.* – 2015. – Vol. 5, No.1. – P. 62–68.
174. Eğılmez O.K., Kökten N., Ekici A.I., Kalcioğlu M.T., Yesilada E., Tekin M. The effect of *Hypericum perforatum* L. (*St. John's Wort*) on prevention of myringosclerosis after myringotomy in a rat model // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2015. – Vol. 79, No.7. – P. 1128–1134. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.05.009.
175. Radulović N.S., Genčić M.S., Stojanović N.M., Randjelović P.J., Baldovini N., Kurteva V. Prenylated β -diketones, two new additions to the family of biologically active *Hypericum perforatum* L. (*Hypericaceae*) secondary metabolites // *Food Chem. Toxicol.* – 2018. – Vol. 118. – P. 505–513. DOI: 10.1016/j.fct.2018.05.009.
176. Guo Y., Zhang N., Sun W., Duan X., Zhang Q., Zhou Q., Chen C., Zhu H., Luo Z., Liu J., Li X. N., Xue Y., Zhang Y. Bioactive polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from *Hypericum perforatum* // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – Vol. 16, No.43. – P. 8130–8143. DOI: 10.1039/c8ob02067a.
177. Yang J.F., Liu Y.R., Huang C.C., Ueng Y.F. The time-dependent effects of *St. John's wort* on cytochrome P450, uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, glutathione S-transferase, and NAD(P)H-quinone oxidoreductase in mice // *J. Food Drug. Anal.* – 2018. – Vol. 26, No.1. – P. 422–431. DOI: 10.1016/j.jfda.2017.01.004.

АВТОРЫ

Буданцев Андрей Львович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией растительных ресурсов ФГБУН «Ботанический институт им. В.Л. Комарова» РАН. ORCID ID: 0000-0002-8916-7450. E-mail: abudantsev@mail.ru

Приходько Вероника Александровна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4690-1811. E-mail: veronika.prikhodko@pharminnotech.com

Варганова Ирина Викторовна – научный сотрудник лаборатории растительных ресурсов ФГБУН «Ботанический институт им. В.Л. Комарова» РАН. ORCID ID: 0000-0002-5054-6410. E-mail: varganova_irina@mail.ru

Оковитый Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4294-5531. E-mail: Sergey.Okovity@pharminnotech.com

УДК 615.12+614.27



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ УСЛУГИ: СОСТОЯНИЕ И ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ

А.А. Клименкова¹, Л.Н. Геллер¹, А.А. Скрипко¹, Л.А. Гравченко¹, Э.А. Коржавых²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, стр. 2

E-mail: anna_kulakova@mail.ru

Получено 11.11.2020

Принята к печати 14.02.2021

Цель. В обзоре приводится анализ и обобщение основных направлений исследований по изучению сферы фармацевтических услуг и их характеристике, определению основных тенденций развития.

Материалы и методы. Для проведения анализа авторами использован информационный массив, сформированный на базе научных публикаций российских и зарубежных ученых, посвященных исследованиям в области предоставления фармацевтических услуг (ФУ). Поиск публикаций осуществлялся среди открытых и доступных источников последних двадцати лет (период ретроспекции 2001–2021 гг.), размещенных в научно-технических библиотеках учреждений, а также в электронных базах данных: Elibrary, Medline/PubMed, Cochrane Library, Scopus, Киберленинка, Google-академия, J-stage. При формировании информационного массива поиск публикаций осуществлялся по запросам: фармацевтические услуги (pharmaceutical services, pharmaceutical care services), предоставление фармацевтических услуг, качество фармацевтических услуг. Для построения концептуальной основы исследования мы использовали 87 научных публикаций, полученных в результате информационного поиска.

Результаты. В ходе исследования проведен логический и структурный анализ основных направлений, по которым развиваются исследования в области предоставления ФУ в нашей стране. Охарактеризованы основные тенденции изучения деятельности по предоставлению услуг в сфере оборота лекарственных средств. Проведен комплексный анализ категории «фармацевтическая услуга», в том числе раскрыто терминологическое содержание данного понятия, обобщены группы признаков, характеризующих экономическую и социальную сущность ФУ, выявлены наиболее характерные особенности, составляющие структуру и содержание ФУ. Авторами проведен анализ существующих подходов к разработке номенклатуры и видов ФУ, предложена систематизация фармацевтических работ и услуг с использованием процессного подхода.

Заключение. Проведенное исследование свидетельствует о наличии нескольких направлений развития исследований в области предоставления ФУ, направленных на повышение качества обслуживания населения в фармацевтических организациях. Однако, наиболее важная роль в исследованиях отводится вопросам изучения и оценки качества ФУ, разработке подходов к его оптимизации. Как свидетельствуют результаты проведенного анализа и обобщения, наиболее успешная деятельность по предоставлению услуг в сфере оборота лекарственных средств требует реализации процессного подхода и внедрения систем менеджмента качества (СМК).

Ключевые слова: обзор литературы; фармацевтическая помощь; фармацевтическая услуга; качество фармацевтических услуг; аптечная организация; субъект розничной торговли фармацевтическими товарами

Список сокращений: ЛП – лекарственные препараты; ЛС – лекарственные средства; СМК – система менеджмента качества; СОП – стандартная операционная процедура; ТАА – товары аптечного ассортимента; ФП – фармацевтическая помощь; ФУ – фармацевтические услуги

Для цитирования: А.А. Клименкова, Л.Н. Геллер, А.А. Скрипко, Л.А. Гравченко, Э.А. Коржавых. Фармацевтические услуги: состояние и тенденции развития. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):32-53. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-32-53

© А.А. Клименкова, Л.Н. Геллер, А.А. Скрипко, Л.А. Гравченко, Э.А. Коржавых, 2021

For citation: A.A. Klimentkova, L.N. Geller, A.A. Skripko, L.A. Gravchenko, E.A. Korzhavykh. Pharmaceutical services: status and development trends. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):32-53. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-32-53

PHARMACEUTICAL SERVICES: STATUS AND DEVELOPMENT TRENDS

A.A. Klimenkova¹, L.N. Geller¹, A.A. Skripko¹, L.A. Gravchenko¹, E.A. Korzhavykh²

¹Irkutsk State Medical University

1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, Russia, 664003

²Russian Peoples' Friendship University,

Bldg. 2, 10, Miklukho-Maklay St., Moscow, Russia, 117198

E-mail: anna_kulakova@mail.ru

Received 11 Nov 2020

Accepted 14 Feb 2021

The aim of the review is to provide an analysis and generalization of the main directions of research in the sphere of pharmaceutical services, and their characteristics associated with the determination of their main development trends.

Materials and methods. For the analysis, the information store on the basis of scientific publications by Russian and foreign scientists, devoted to research in the field of pharmaceutical services (PSs), has been used. The search for publications was carried out in the open and accessible sources of the latest twenty years (the retrospective period of 2001–2021), located in scientific and technical libraries of institutions, as well as in electronic databases: Elibrary, Medline / PubMed, Cochrane Library, Scopus, CyberLeninka, Google-Academy, J-stage. When forming the information array, the search for publications was carried out according to the following requests: pharmaceutical services (pharmaceutical care services), the provision of pharmaceutical services, the quality of pharmaceutical services. For the conceptualization of the study, 87 scientific publications obtained as a result of information retrieval, have been used.

Results. In the course of the study, a logical and structural analysis of the main directions in which research in the field of providing PSs in our country is developing, has been carried out. The main trends in the study of the providing services' activity in the sphere of drug circulation, are characterized. A comprehensive analysis of the category of "pharmaceutical service" has been carried out. The terminological content of this concept, the groups of features characterizing the economic and social essence of educational institutions have been generalized, and the most characteristic features that make up the structure and content of educational institutions, have been identified. The existing approaches to the development of the nomenclature and types of PSs have been analyzed and the systematization of pharmaceutical works and services using the process approach, have been proposed by the authors.

Conclusion. The conducted study indicates the presence of several directions in the development of research in the field of providing PSs, aimed at improving the quality of services for the population in pharmaceutical organizations. However, the most important role in the research is assigned to the study and assessment of the quality of educational institutions, the development of approaches to its optimization. As evidenced by the results of the analysis and generalization, the most successful activity in the provision of services in the field of drug circulation requires the implementation of a process approach and the implementation of Quality Management Systems (QMSs).

Key words: literature review; pharmaceutical aid; pharmaceutical service; quality of pharmaceutical services; pharmacy organization; pharmaceutical retailer

Abbreviations: MPs – medicinal preparations; MRs – Medicine remedies; QMS – quality management system; SOP – Standard Operation Procedure; PAs – Pharmaceutical assortment; PA – pharmaceutical aid; PSs – pharmaceutical services

ВВЕДЕНИЕ

Процесс оказания населению ФП тесно взаимосвязан со сферой ФУ, которые наряду с фармацевтическим товаром и информацией о нем являются неотъемлемыми компонентами ФП. ФУ являются значимым видом услуг, оказываемых в системе здравоохранения. В настоящее время в международной практике под термином «фармацевтические услуги» понимаются все виды услуг, оказываемых фармацевтическими работниками для решения проблем фармакотерапии покупателей в аптечных организациях [1]. Оказание подобного рода услуг является результатом деятельности фармацевтической организации и подразумевает реализацию ряда последовательных трудовых функций, действий и операций фармацевтического персонала, направленных на орга-

низацию и оказание качественной, своевременной и доступной ФП населению.

Современный рынок ФУ представляет собой систему экономических отношений, сложившихся между потребителем и исполнителем востребованных услуг. Область оказания ФУ весьма обширна и включает в себя как производителей фармацевтических товаров, субъектов оптовой и розничной торговли, так и организаций различного уровня, осуществляющих надзор и контроль в сфере обращения ЛП и ТАА [2]. Эффективность предоставления ФУ конечным потребителям определяется уровнем организации всей системы производства и реализации ФУ, при этом значительно влияние и каждого хозяйствующего субъекта, занятого в данной сфере. Учитывая сложившуюся двойственность социально-экономи-

ческого значения ФУ, надлежащий менеджмент (рациональная организация системы предоставления ФУ) во многом определяет качество оказания ФП населению, а соответствующий уровень обслуживания потребителей непосредственно способствует усилению позиций конкурентоспособности и обеспечению финансово-экономической стабильности фармацевтических организаций.

Следует отметить, что в предоставлении ФУ наиболее важная роль отводится субъектам розничной торговли фармацевтическими товарами (далее субъект розничной торговли), поскольку именно они выступают центральным звеном в логистической цепи продвижения фармацевтических товаров до конечного потребителя и завершают процесс товародвижения, кроме того, они являются связующим элементом между лечащим врачом и пациентом. В этой связи от организации работы субъектов розничной торговли зависит не только вид и качество предоставленных ФУ и, как следствие, удовлетворение требований и ожиданий потребителей, но и эффективность проводимой фармакотерапии в целом [3].

С учетом данного обстоятельства нами проведен подробный анализ научных публикаций для определения подходов к исследованиям ФУ в аптечных организациях розничного звена.

ЦЕЛЬ. Анализ и обобщение основных направлений исследований по изучению сферы фармацевтических услуг и их характеристике, определению основных тенденций развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения анализа авторами использован информационный массив, сформированный на базе научных публикаций отечественных и зарубежных ученых, посвященных исследованиям в области предоставления ФУ. Поиск публикаций осуществлялся среди открытых и доступных источников последних двадцати лет (период ретроспекции 2001–2021 гг.), размещенных в научно-технических библиотеках учреждений, а также в электронных базах данных: Elibrary, Medline/PubMed, Cochrane Library, Scopus, КиберЛенинка, Google-академия, J-stage. При формировании информационного массива поиск публикаций осуществлялся по следующим запросам: фармацевтические услуги (pharmaceutical services, pharmaceutical care services), предоставление фармацевтических услуг, качество фармацевтических услуг (pharmaceutical services quality). Результаты информационного поиска содержали 237 источников литературы, включая научные статьи, монографии, учебно-методические пособия, публикации из авторефератов кандидатских и докторских диссертаций, защищенных российскими учеными в указанный период. Перечень источников был проверен исследователями вручную, выборка проводилась по названию публикаций. Для построения концептуальной основы исследования мы ис-

пользовали 75 научных статей авторов из России и других стран, названия которых содержали термин «фармацевтические услуги».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения контент-анализа российских публикаций, отобранных по результатам поисковых запросов, установлено, что в зависимости от выбранной автором области исследования массив публикаций, посвященных изучению ФУ, можно подразделить на несколько групп:

1. Изучение социально-этических аспектов при оказании ФУ. Данная группа публикаций охватывает вопросы взаимоотношений поставщиков и потребителей ФУ, повышения лояльности потребителей к аптечной сети, изучения социальной роли фармацевтических работников в предоставлении ФУ и реализации концепции «фармацевтического обслуживания». Исследованиям в данной области посвящены работы С.Н. Фомичевой [4], Ю.О. Агаджанян с соавт. [5], А.Д. Сибиревой [6, 7], И.М. Раздорской, И.А. Заниной [8];
2. Изучение вопросов управления качеством в области предоставления ФУ – группа публикаций включает результаты исследований по оценке эффективности и способах оптимизации качества отдельных видов ФУ, оказываемых в фармацевтических организациях – А.М. Государев [9], К.А. Лившиц [10], П.А. Лисовский [11], Ф.Н. Бидарова [12], Р.Г. Дьяченко с соавт. [13], Д.А. Блохина [14, 15].
3. Изучение отдельных направлений фармацевтического обслуживания – группа публикаций включает результаты маркетинговых исследований в области предоставления информационных, консультационных и дополнительных услуг, оказываемых фармацевтическими организациями – Е.А. Федина [2], Н.О. Карабинцева [17], Л.Н. Царахова [18], А.Х. Гайсаров [19, 20], С.В. Семенова [21, 22].
4. Изучение локального рынка фармацевтических услуг и товаров – группа публикаций объединяет результаты исследований региональных аспектов предоставления ФУ, оказания ФУ при продаже (отпуске) определенных видов товаров, например, косметических средств, фармацевтических товаров для стоматологии, товаров безрецептурного отпуска, фитотерапии и т.д. – С.В. Кононова [23]; Ю.Н. Богданова [24]; Н.А. Самарова [25], Г.М. Федотов [26], И.В. Попов с соавт. [27].
5. Изучение экономических аспектов ФУ – предметом исследования в данном сегменте явились организационно-хозяйственные отношения, возникающие в процессе функционирования субъектов фармацевтического рынка, проблемы обеспечения экономической безопасности ФУ, проблемы продвижения ФУ и формирования конкурентной среды – Т.В. Зернова [28], С.В. Эсаулов [29], А.И. Басаргина [30].

Принимая во внимание данные проведенного контент-анализа литературных источников, мы установили, что в российской фармацевтической науке активно исследуется и разрабатывается проблематика ФУ. На следующем этапе исследования нам потребовалось выяснить структуру проведения подобных исследований и основные тенденции их развития.

Основные тенденции исследований российских ученых в области предоставления ФУ

Обобщение результатов проведенного контент-анализа информационного массива и изучение научных публикаций, посвященных проблемам оказания ФУ, позволили выделить ряд характерных тенденций в исследованиях авторов. Большинство направлений, по которым развиваются российские исследования в области предоставления ФУ, совпадают и могут быть объединены в следующие 4-е группы:

- 1) Выяснение терминологического содержания понятия «фармацевтическая услуга»;
- 2) Изучение сущности и отличительных характеристик, присущих ФУ;
- 3) Разработка номенклатуры и видов ФУ;
- 4) Разработка методических подходов к оптимизации качества ФУ, направленных на увеличение степени удовлетворенности потребителей, включающих в том числе: оценку качества и эффективности оказания ФУ, разработку стандартов оказания отдельных видов ФУ, разработку подходов к оптимизации труда фармацевтических работников при оказании ФУ и т.д.

Схематично перечень направлений, отражающих современные тенденции исследований ФУ в нашей стране, представлен на рисунке 1.

Основываясь на данных контент-анализа литературных источников и, с учетом выявленных направлений исследования, мы применили комплексный подход к изучению и оценке категории «фармацевтическая услуга», позволяющий наиболее полно раскрыть терминологическое содержание данного понятия, обосновать группы признаков, характеризующих их экономическую и социальную сущность, провести систематизацию фармацевтических работ и услуг и определить подходы к оценке и оптимизации качества ФУ.

Комплексный анализ категории «фармацевтическая услуга»

1. Выяснение терминологического содержания понятия «фармацевтическая услуга»

Для проведения комплексного анализа данной категории прежде всего нам потребовалось выяснение терминологического содержания дефиниции «фармацевтические услуги». При изучении зарубежной литературы установлено, что термин «фармацевтические услуги» (pharmaceutical services) из-

начально был использован Helper C.D. и Strand L.M. для определения всех видов услуг, необходимых фармацевту для решения проблем фармакотерапии пациента, начиная с обеспечения информации о лекарствах и консультирования пациентов и заканчивая распределением лекарств. По мнению авторов, своевременное и качественное оказание подобного рода услуг необходимо для гарантии предоставления ФП [31–33].

Согласно дефиниции, сформулированной специалистами ВОЗ, под ФУ понимаются все виды услуг, оказываемые фармацевтическим персоналом для поддержки и обеспечения ФП, ориентированной на пациента. При этом, учитываются различные области деятельности фармацевтического работника (административные и регуляторные органы, профессиональные ассоциации, общественное здравоохранение, учебные заведения). Так, кроме обеспечения фармацевтической продукцией, ФУ включают информирование, образование и передачу информации для содействия укреплению общественного здоровья, предоставление информации о лекарственных средствах и консультирование, регуляторные услуги, образование и обучение персонала¹.

Подобные концепции ФУ с незначительными различиями приняты в разных странах мира. Так, например, в США ФУ должны быть ориентированы на потребителей, включая пациентов, медицинских работников и сторонние организации. Несмотря на разнообразие ФУ все они разделяют одну и ту же философию и цели, а именно «ответственное предоставление лекарственной терапии с целью достижения определенных результатов, которые улучшают качество жизни пациентов [34–35].

В Бразильской системе здравоохранения реализации ФУ в целом ориентирована на деятельность, предназначенную для пациентов. При этом ФУ представляют собой набор систематически выполняемых действий, направленных на укрепление, защиту и восстановление здоровья населения, посредством обеспечения доступности и рационального использования лекарств [36–39].

Концепция сферы фармацевтической услуги в Словакии определяет ФУ, как базовую часть фармации, основной задачей которой является оказание ФП. ФУ представляет собой совокупность профессиональных действий фармацевта, направленных на обеспечение безопасности ЛС, а также на оптимизацию эффективной, безопасной и качественной фармакотерапии [40].

В Австралии под профессиональной ФУ понимается действие или набор действий, предпринимаемых

¹ Counseling, concordance, and communication: innovative education for pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation (FIP) and International Students' Federation; 2005. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [//www.fip.org/](http://www.fip.org/). (дата обращения 03.09.2019).

в аптеке или организованных ею, осуществляемых фармацевтом или другим специалистом в области здравоохранения, который применяет свои специализированные знания лично или через посредника в отношении пациента (клиента, населения), чтобы оптимизировать процесс оказания ФП с целью улучшения результатов в отношении здоровья [41–42].

В нашей стране традиционно, под термином «фармацевтические услуги» понимаются все виды услуг, оказываемых фармацевтическими работниками аптечных организаций для решения проблем фармакотерапии пациента [19]. Однако, в ходе проведения сравнительного анализа научных публикаций, нами установлено, что в работах отечественных ученых применяются различные подходы к конкретизации и уточнению данного термина. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 1.

Таким образом, анализ структуры дефиниций «фармацевтические услуги» свидетельствует о том, что очень часто под ФУ понимают определенную форму деятельности по лекарственному обеспечению, лекарственной помощи, лекарственному обслуживанию.

Так, вариации определения термина «фармацевтические услуги», предложенные А.В. Солониной и Л.В. Мошковой, содержат такое определение как «совокупность мероприятий», связанных с обеспечением потребителей необходимыми фармацевтическими товарами. В своих исследованиях Н.Б. Дремова, А.И. Овод, Э.А. Коржавых, Л.Н. Геллер рассматривают ФУ, как «определенный вид профессиональной деятельности», а Немченко А.С. и Панфилова А.Л. при формулировке данного термина ориентируются на результат такой деятельности. П.А. Лисовский и К.А. Лившиц используют термин «процесс», а С.А. Смирнова, С.В. Кононова и Г.А. Олейник подразумевают под ФУ «работу». Рассматривая экономическую сущность ФУ, А.М. Государев и С.В. Эсаулов отнесли их непосредственно к «видам услуг, оказываемых фармацевтическими организациями». Н.О. Карабинцева, с соавторами, характеризуют деятельность по оказанию ФУ, как «результат взаимодействия потребителей ФУ и фармацевтических работников».

Сравнительная характеристика признаков, применяемых различными авторами при терминологическом обосновании понятия «фармацевтические услуги», представлена в таблице 2.

Таким образом, оказание ФУ в первую очередь ориентировано на удовлетворение потребностей потребителя (пациента) и нацелено на обеспечение его лекарственного лечения, сохранение и поддержание здоровья. Проведенный нами контент-анализ показал, что такой смысл заложен во все определения ФУ, предложенные ведущими отечественными учеными. Кроме того, распространенными определяющими признаками является процесс взаимодействия потребителя и фармацевтического работника, а также предоставление необходимой информации

в ходе проведения фармацевтического консультирования.

Зачастую в термине «фармацевтические услуги» авторы выделяют такой общий признак, как «удовлетворение потребностей населения» [3, 11, 28, 43, 45]. В большинство определений ФУ внесены и используются такие необходимые составляющие, как «обеспечение фармацевтической помощи», «лекарственное лечение пациента» [3, 28, 29, 31, 43, 46, 47]. Однако, некоторыми авторами при трактовке термина ФУ уточняется наличие коммерческой составляющей при оказании ФП [28, 46].

Интересны суждения ряда отечественных исследователей, относительно воздействия ФУ на качество фармацевтического продукта качество за счет информационно-консультационного сопровождения и обеспечения выполнения норм и правил по его обращению [23, 44]. На наш взгляд, данное определение подчеркивает, что результатом услуги является изменение качества того объекта, на который она направлена. Такое определение в большей степени соответствует современным представлениям, сложившимся в экономической теории о сущности услуги. С этой точки зрения, к ФУ следует относить различные трудовые операции персонала фармацевтической организации, способствующие формированию и сохранению качества реализуемой продукции.

В определении Л.Н. Геллера отражен эффект «полезного действия ФУ», а ФУ рассматривается как совокупность некоторых атрибутов (выгод, которые ищет потребитель), при чем, именно атрибуты «создают услуги» и степень удовлетворения ими [45]. Полезный эффект деятельности формирует потребительскую стоимость (полезность услуги). Следовательно, полезный эффект ФУ представляет собой результат живого или овеществленного труда. Таким образом, ФУ существует в качестве труда (деятельности, работы), воплощаемом в конкретном материальном предмете (товаре) в форме полезного эффекта живого труда, потребляемого непосредственно в процессе обслуживания.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что термин «фармацевтическая услуга» в работах отечественных исследователей рассматривался с разных сторон и до настоящего времени не существует однозначного терминологического определения ФУ. Чаще всего, ФУ рассматривается, как деятельность (процесс, совокупность мероприятий), направленная на оказание ФП и обеспечение потребителей необходимыми фармацевтическими товарами. Сравнительный анализ публикаций показал, что в определениях, предложенных различными авторами, прослеживается некоторая схожесть, однако данное обстоятельство не свидетельствует о единстве подхода к определению термина «фармацевтическая услуга». В свою очередь, отсутствие единой терминологии в отношении ФУ в определенной

степени затрудняет проведение дальнейших исследований в данной области.

Результаты изучения имеющихся подходов к определению и сущности понятия «фармацевтические услуги» свидетельствуют о том, что однозначная идентификация термина затруднена вследствие значительного расхождения мнений отечественных ученых относительно самой сути ФУ. Данное обстоятельство дает основание предположить, что имеющаяся неоднозначность является следствием терминологической неопределенности в теории услуг.

В этой связи необходимо предварительно остановиться на рассмотрении понятия «услуга». Несмотря на то, что деятельности по оказанию услуг отведена важная роль в сфере сервиса, единого и общепринятого определения термина «услуга» в экономической теории не существует. Ввиду своей неоднородности термин «услуга» трактуется учеными по-разному и несет в себе множество смысловых оттенков, включая бытовые и научные представления [48]. В ходе контент-анализа научных публикаций по рассматриваемой тематике, установлено, что термин «услуга», в большинстве случаев, применяется в контексте понятий, отражающих результаты процесса производства: «экономический продукт» («экономическое благо», «продукция», товар»), «работа». Как правило, под услугой понимается совершение определенной деятельности или совокупности действий, направленных на удовлетворение потребности других лиц.

В специальной литературе и нормативно-правовых документах вместе часто используются такие понятия, как «работа» и «услуга», однако в действующем законодательстве отсутствует четкое определение данных терминов. Указанные понятия до того неразделимы и близки между собой, что до настоящего времени отсутствует единое мнение по их разграничению, иногда эти понятия различными авторами отождествляются.

Дифференциацию понятий «фармацевтические работы» и «фармацевтические услуги» приводит в своих трудах Михайлова В.Н. с соавторами [47]. По их мнению, ФУ представляют собой комплекс мероприятий, направленных на обеспечение потребителей ТАА и необходимой информацией. К фармацевтическим работам авторы относят все виды работ, направленных на осуществление ФУ и фармацевтическую деятельность в целом [50].

На наш взгляд, сложность разграничения указанных понятий подтверждает и тот факт, что выполненная работа представляет собой трудовой процесс, направленный на получение конечного результата в виде полезной деятельности и подлежащий оценке и оплате [49]. Однако, любая услуга невозможна без выполнения соответствующей производственной деятельности (работы), а результат услуги невозможно отделить от выполненных при ее оказании трудовых действий. Таким образом, понятия «услуга» и «работа» тесно взаимосвязаны, однако услуга представляет собой более сложное явление, она имеет цель, содержит некий на-

бор трудовых действий и сопровождается определенным полезным эффектом, благодаря чему услуга становится востребованной потребителем.

Согласно толкованию ГОСТ Р 50646-2012 «Услуги населению. Термины и определения», услуга может представлять собой как собственную деятельность исполнителя услуг по удовлетворению потребности потребителя, так и непосредственное взаимодействие исполнителя и потребителя при отпуске товаров. Аналогичная трактовка термина представлена и в стандартах серии ИСО, согласно которым услуга представляет собой итог внутренней деятельности поставщика, направленной на удовлетворение потребностей потребителя и прямого взаимодействия потребителя и поставщика.

Таким образом, можно заключить, что понятие «услуга» включает некоторую внутреннюю деятельность исполнителя (работу), процесс взаимодействия исполнителя и потребителя (обслуживание) и результат услуги, востребованный потребителем (полезный эффект услуги). В свою очередь, результат услуги проявляется в виде полезного эффекта, в первом случае – в виде преобразованной работы, а во втором – в форме обслуживания потребителя. Именно этот эффект и обладает потребительской стоимостью. Кроме того, следует отметить, что полезный эффект большинства услуг потребляется в процессе обслуживания потребителя, одновременно с их оказанием [50–52].

Среди множества подходов к определению услуги, на наш взгляд, наиболее приемлем подход американского ученого Т. Хилла, в соответствии с которым результатом услуговой деятельности является изменение качества того объекта, на который направлена сама услуга [55]. Согласно такому подходу, деятельность по предоставлению услуг может быть рассмотрена, как процесс изменения состояния предмета одним из участников экономических отношений при наличии их добровольной договоренности.

Таким образом, нами установлено, что оказание ФУ направлено на формирование потребительской стоимости и поддержание потребительских характеристик фармацевтических товаров в процессе их продвижения от производителя до потребителя. Сам процесс оказания ФУ подразумевает как информационно-консультационное сопровождение фармацевтических товаров при передаче потребителю, так и изменение и/или сохранение их состояния фармацевтических товаров, обеспечение их доброкачественности в процессе обращения.

В процессе реализации ФУ с одной стороны происходит продажа фармацевтического товара, а с другой – предоставление услуги, являющейся следствием преобразованной работы. Спецификой фармацевтической отрасли является то обстоятельство, что все товары, услуги и работы в ней взаимосвязаны и неотделимы друг от друга. Алгоритм процесса оказания ФУ представлен на рисунке 2.

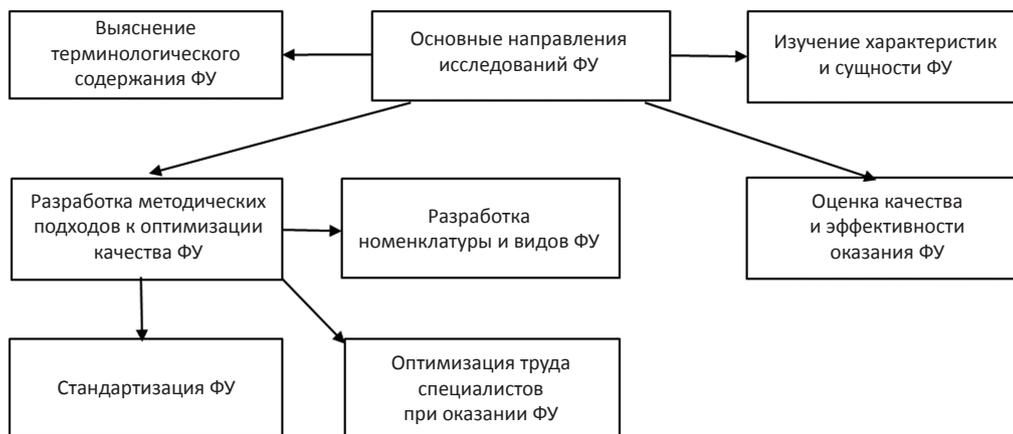


Рисунок 1 – Основные направления современных исследований фармацевтических услуг

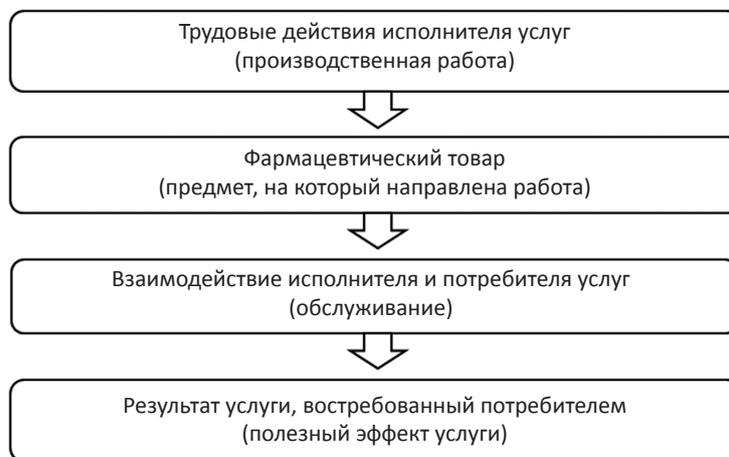


Рисунок 2 – Алгоритм процесса оказания фармацевтической услуги в субъекте розничной торговли



Рисунок 3 – Маркетинговая концептуальная модель фармацевтического товара

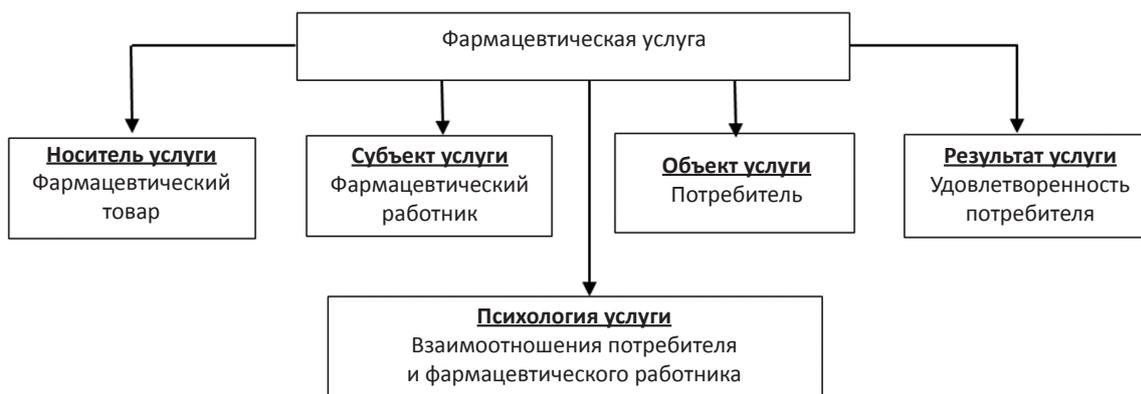


Рисунок 4 – Структура и содержание фармацевтической услуги

Таблица 1 – Анализ публикаций по терминологическому определению термина «фармацевтическая услуга»

Автор / источник	Период проведения исследования	Трактовка термина «ФУ»
А.В. Солонина [43]	2001	Совокупность мероприятий по обеспечению лекарственными, лечебно-профилактическими, диагностическими средствами, изделиями медицинского назначения, парафармацевтической продукцией в системе здравоохранения.
С.В. Кононова, Г.А. Олейник [23]	2003	Работа, в процессе выполнения которой не создается новый ЛП, но может измениться его качество за счет информационно-консультационного сопровождения и обеспечения выполнения норм и правил по его обращению. Процесс реализации услуг сопровождается продажей товара и предоставлением услуги, т.е. товары и услуги взаимосвязаны.
А.М. Государев [9]	2003	Услуги, оказываемые населению и организациям здравоохранения юридическими лицами – предприятиями оптовой торговли, аптечными учреждениями любых форм собственности и физическими лицами, осуществляющими предпринимательскую деятельность
К.А. Лившиц [10]	2004	Процесс продвижения фармацевтического товара от производителя до промежуточного или конечного потребителя.
С.А. Смирнова [44]	2005	Совокупный качественный продукт исследовательского, производственного, информационного, консультативного, лекарственного и иного предназначения, необходимого для потребителя и виды работ, при выполнении которых не создается новый ЛП, но может измениться его качество за счет информационно-консультационного сопровождения и обеспечения выполнения норм и правил по его обращению.
Л.Н. Геллер [45]	2008	Деятельность аптечной организации по формированию совокупности атрибутов функциональной, эстетической, эмоциональной и иной природы, результаты которой выражаются в полезном эффекте, удовлетворяющем потребности человека быть физически, социально и духовно здоровым.
Т.В. Зернова [28]	2008	Комплекс действий по удовлетворению потребностей в поддержании заданного уровня качества жизни потребителя, базирующийся на установлении равновесия коммерческой и социальной значимости посредством ЛС и информационно-фармацевтического обслуживания.
П.А. Лисовский [11]	2009	Процесс, направленный на удовлетворение потребностей населения в фармацевтической продукции посредством получения информации о них и последующем приобретении в аптеках, а также в рамках лечебно-профилактической помощи.
Н.Б. Дремова, А.И. Овод, Э.А. Коржавых [3]	2009	Форма фармацевтической деятельности, в которой удовлетворяется конкретная потребность пациента или лечебного учреждения.
А.С. Немченко, А.Л. Панфилова [46]	2010	Предоставленная населению фармацевтическая помощь на сервисном (коммерческом) уровне как результат профессиональной деятельности фармацевтических работников в целях сохранения и поддержания здоровья граждан.
Н.О. Карабинцева, Л.В. Мошкова, М.П. Бойко [17]	2010	Результат взаимодействия фармацевтических работников и непосредственных потребителей этих услуг, в качестве которых могут выступать как пациенты, так и врачи
С.В. Эсаулов [29]	2012	Услуги, оказываемые аптечными организациями в процессе производства, отпуска, консультации по применению фармацевтических изделий.
В.Н. Михайлова соавт. [47]	2012	Комплекс мероприятий, направленных на обеспечение потребителей ЛС товарами аптечного ассортимента и необходимой информацией.

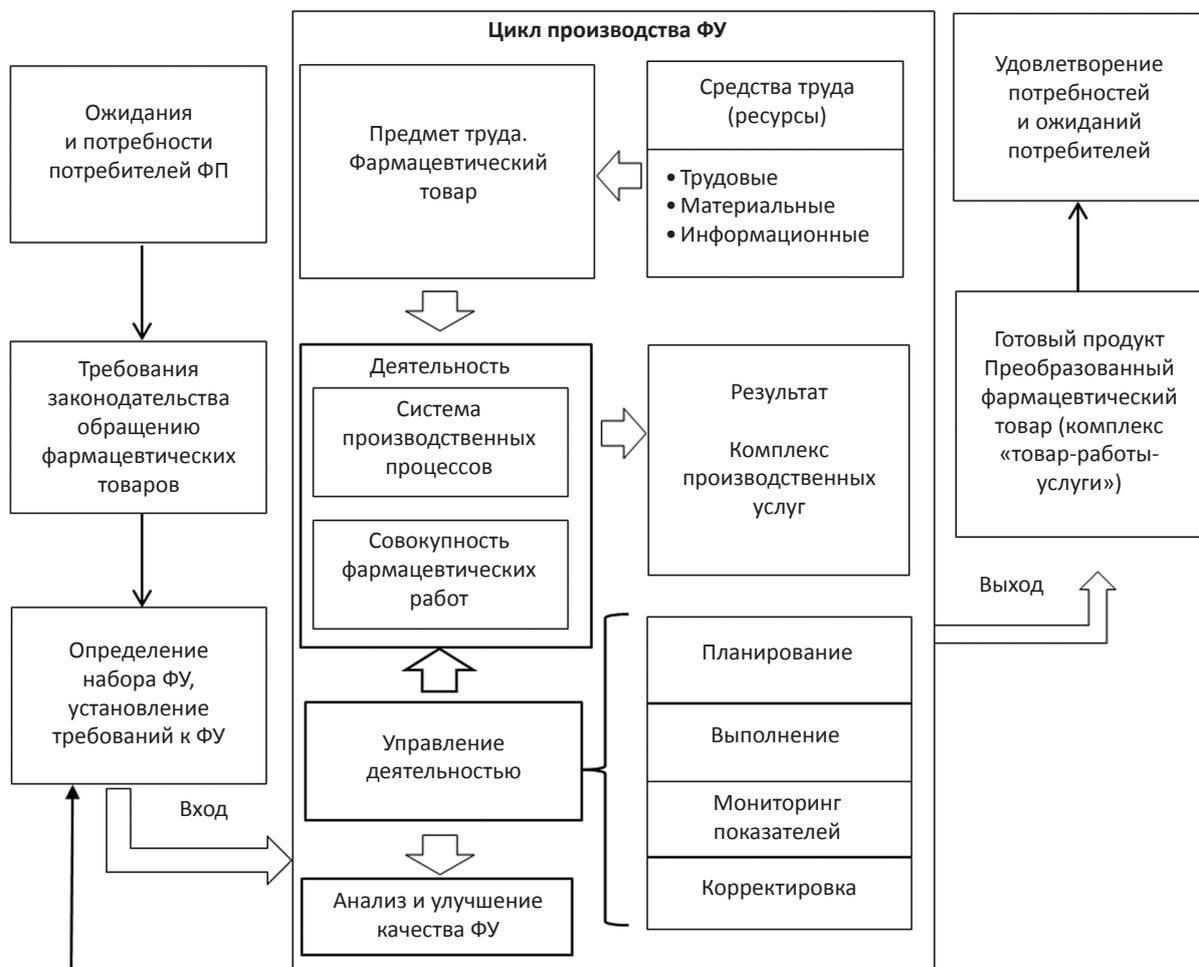


Рисунок 5 – Модель процесса оказания фармацевтических услуг в субъекте розничной торговли

Таблица 2 – Сравнительная характеристика признаков, применяемых в терминологическом обосновании термина «фармацевтические услуги»

Признаки определения	Источник														
	3	9	10	11	17	23	28	29	31	43	44	45	46	47	ВОЗ
Совокупность мероприятий							+		+	+					+
Деятельность	+												+	+	
Процесс			+	+											
Работа						+					+				
Услуги		+						+							
Продукт											+				
Результат взаимодействия потребителя и фармацевтического работника		+		+	+	+	+	+							
Результат профессиональной деятельности		+			+						+		+	+	
Обеспечение ФП, лекарственного лечения				+			+	+	+	+			+	+	+
Удовлетворение потребностей	+			+			+				+	+			
Воздействие на качество продукта						+					+				
Продвижение товара (отпуск, распределение)			+							+					
Предоставление информации, консультирование				+		+	+	+	+	+	+			+	
Коммерческий уровень ФП		+					+						+		

Таблица 3 – Группы признаков, характеризующие фармацевтические услуги

№ п/п	Группа признаков	Характер услуги
1	Отношение к товару	материально-зависимые услуги
2	Отношение к потребителю	услуги личного характера услуги общественного характера
3	Отношение к обществу	социально-значимые услуги
4	Отношение к восприятию	неосязаемые потребителем услуги
5	Отношение к исполнителю	профессиональные услуги, неотделимые от исполнителя
6	Отношение к качеству	услуги условно-постоянного качества
7	Отношение к степени вовлечения потребителя	услуги внутренней деятельности (бесконтактный вид услуг) услуги взаимодействия с потребителем (контактный вид услуг)
8	Отношение к длительности воздействия	недолговечные услуги
9	Отношение к процессам производства и потребления услуги	услуги, неотделимые от производственной деятельности, сохраняются в комплексе «товар-работы-услуги», реализуются в момент продажи товара

Таблица 4 – Классификация видов деятельности фармацевтической практики

Код	Вид деятельности фармацевтической практики
A	Обеспечение соответствующим лечением и результатами
A1	Обеспечение соответствующей фармакотерапии
A2	Обеспечение понимания и приверженности пациента к плану лечения
A3	Результаты мониторинга и отчетности
B	Отпуск лекарств и медицинских принадлежностей
B1	Обработка рецепта или медицинского заказа
B2	Изготовление фармацевтической продукции
B3	Доставка лекарств или медицинских принадлежностей
C	Пропаганда здорового образа жизни и профилактика заболеваний
C1	Предоставление услуг по клинической профилактике
C2	Проведение надзора и информирование о проблемах общественного здравоохранения
C3	Продвижение безопасного использования лекарств в обществе
D	Управление системами здравоохранения
D1	Управление практической деятельностью
D2	Регулирование лекарственных средств во всех секторах системы здравоохранения
D3	Ведение практики использования лекарственных средств в системе здравоохранения
D4	Участие в исследовательской деятельности
D5	Участие в междисциплинарном партнерстве

Таблица 5 – Систематизация фармацевтических работ и услуг с использованием процессного подхода

№ п/п	Категория работ и услуг	Производственные процессы, сопровождающие оказание ФУ	Виды производимых работ и услуг
1.	Работы и услуги стратегического значения	Процессы развития – комплекс производственных процессов, обеспечивающих совершенствование качества производимых услуг	1. Работы и услуги по планированию деятельности; 2. Работы и услуги по мониторингованию и анализу деятельности; 3. Работы и услуги по улучшению деятельности
2.	Организационно-управленческие работы и услуги	Управленческие процессы – комплекс производственных процессов, направленных на организацию работы аптечной организации, обеспечивают надлежащее производство всех видов услуг	1. Работы и услуги по управлению и контролю; 2. Работы и услуги по организации деятельности; 3. Работы и услуги, связанные с маркетинговой деятельностью

№ п/п	Категория работ и услуг	Производственные процессы, сопровождающие оказание ФУ	Виды производимых работ и услуг
3.	Вспомогательные работы и услуги	Обеспечивающие процессы – комплекс производственных процессов, направленных на создание условий для производства ФУ	1. Ресурсно-обеспечивающие работы и услуги; 2. Работы и услуги по обеспечению санитарного режима; 3. Работы и услуги по техническому обслуживанию оборудования; 4. Работы и услуги по распределению товаров; 5. Работы и услуги по погрузке и транспортировке товаров
4.	Формирующие работы и услуги	Основные процессы – комплекс производственных процессов, направленных на сохранение потребительских свойств товаров внутри аптечной организации	1. Работы и услуги, связанные с закупкой товаров; 2. Работы и услуги, связанные с приемкой товаров; 3. Работы и услуги, связанные с изготовлением ЛП; 4. Работы и услуги, связанные с хранением товаров
5.	Практические (истинные) услуги	Основные процессы – комплекс производственных процессов, направленных на взаимодействие фармацевтического работника с потребителем ФП	1. Услуги, связанные с реализацией товаров; 2. Услуги, связанные с отпуском товаров; 3. Информационно-консультативные услуги; 4. Сервисные услуги, обеспечивающие лояльность потребителей.

Учитывая различные терминологические толкования данного понятия в толковом словаре русского языка, ГОСТе Р 50646-2012, справочнике терминов ИСО и ВОЗ, публикациях ученых и исходя из результатов собственных исследований, нами предложено следующее рабочее определение термина ФУ: фармацевтическая услуга – набор профессиональных и непрерывно реализуемых трудовых операций по продвижению фармацевтических товаров к конечному потребителю для удовлетворения его потребностей быть физически, социально и духовно здоровым.

2. Изучение сущности и отличительных характеристик, присущих ФУ

В своих работах авторы наделяют ФУ следующими основными характеристиками:

- неосвязаемость, неразрывность производства и потребления, изменчивость качества, неспособность к хранению [44];
- высокая потребительская стоимость (способствуют поддержанию и сохранению здоровья человека); отсроченный и дифференцированный характер результата; особая форма оплаты (финансирование осуществляется как со стороны государства, так и со стороны потребителя); выраженные территориальные границы рынка ФУ; государственное регулирование рынка ФУ [23];
- высокая социальная значимость; высокая степень индивидуализации ФУ в соответствии с требованиями потребителя; значимость роли специалиста, производящего ФУ, что обусловлено высокой наукоемкостью фармацевтической сферы и недостаточной осведомленностью потребителя [11];
- неуловимость, нематериальность, одновременность производства и потребления, зависимость качества услуги от уровня квалификации исполнителя и сложность его измерения [2].

По данным анализа научной литературы установлено, что ФУ является структурной единицей фармацевтического рынка, ей присущи свойства как товара, так и самой услуги. Система ФУ функционирует в рамках фармацевтического рынка, регулируемого со стороны государства и включает: производителей фармацевтической продукции, посредников по предоставлению ФУ (организации оптового и розничного звена), потребителей товаров и ФУ. Взаимосвязь между указанными элементами осуществляется через товарно-денежные отношения и информационное взаимодействие. В результате ФУ имеют рыночную стоимость, т.е. приобретают свойства товара и могут выступать объектом рыночных отношений [10]. Кроме того, данный тип услуг, присущий сфере обслуживания населения, является результатом профессиональной деятельности фармацевтических работников. Вполне закономерно, что основным требованием к условиям предоставления ФУ является безопасность их оказания [2].

При анализе экономических особенностей ФУ российскими исследователями особо подчеркивается их высокая социальная приоритетность и значимость в поддержании и сохранении здоровья людей [2, 10, 28, 45, 46].

На наш взгляд, значительный интерес представляет изучение сущности ФУ с позиций менеджмента сервиса и маркетинга услуг. Прежде всего необходимо отметить, что ФУ подкрепляют само предназначение фармацевтических товаров и формируют потребность населения в соответствующих товарных видах фармацевтической продукции. Не случайно, такими зарубежными учеными как Г. Ассель и Ф. Котлер, рассматривающих категорию товар, как комплекс осозаемых свойств и неосозаемых достоинств, призванных удовлетворить запросы потребителей, подчеркнута неразрывная связь товаров и подкре-

пляющих их услуг. Выдвинутая ими маркетинговая стратегия послужила основой для разработанной нами концептуальной модели фармацевтического товара (рис. 3).

Разработанная модель состоит из 3 внутренних неразрывно связанных блоков, являющихся неотъемлемыми, обязательными и взаимодействующими компонентами фармацевтического товара, дополняющих друг друга и в целом формирующих полноценный продукт труда, востребованный у потребителей ФП.

Первый блок содержит основу соответствующего товара (ядро) и представляет собой неосязаемый компонент данного фармацевтического товара, обуславливающий наличие достоинств, ради которых товар приобретается покупателем и выгоду, которая будет получена в результате его применения. Неосязаемые компоненты товара побуждают покупателя к его приобретению для удовлетворения существующих потребностей и ожиданий.

Второй блок содержит этот же товар в реальном исполнении (физический продукт), представляющий собой осязаемый компонент фармацевтического товара, обладающий определенными свойствами и характеристиками, предоставляющими возможность для соответствующего описания указанного товара. При этом, к осязаемым свойствам товара следует относить не только физические характеристики (вкус, запах, цвет), но и уровень его качества, вид лекарственной формы, количество единиц, комфорт и удобство использования потребительской упаковки, наименование производителя, марки (бренда) и т.д. Осязаемые компоненты укрепляют позиции покупателя при выборе товара.

Третий блок содержит этот же товар с подкреплением (дополненный продукт) – совокупность ФУ, сопровождающих товар. Данный компонент фармацевтического товара подразумевает сопровождение продажи товара выгодами для покупателя (как до продажи, так и во время продажи, а также и после нее). К данному компоненту, как правило, относятся ФУ, сопровождающие фармацевтический товар на протяжении всего жизненного цикла и способствующие сохранению его потребительских свойств в процессе доведения до потребителя для оказания наибольшего эффекта, а также услуги сервисного и послепродажного обслуживания.

Перечисленные компоненты внутренних блоков фармацевтического товара в равной степени участвуют в формировании его потребительских свойств, что в дальнейшем определяет потребительскую стоимость указанного товара и степень его соответствия потребительским ожиданиям и предпочтениям, которые и принимаются во внимание покупателем при совершении покупки [53].

Для надлежащего понимания рассматриваемого содержания ФУ и их полезности для потребителя

нами дополнительно использована концепция мультиатрибутивности товара, широко используемая в маркетинге услуг. С учетом данной концепции, ФУ можно рассматривать, как совокупность атрибутов, то есть выгод, которые ищет потребитель. Однако, следует учитывать, что атрибуты (отдельные неотъемлемые и составные компоненты услуги), в глазах потребителя ФУ обладают неодинаковой значимостью. В разных услугах присутствуют разные наборы атрибутов, соответственно, различны и оценки потребителя в отношении наличия и выраженности того или иного атрибута в услугах. Знание относительной (субъективной) значимости атрибутов позволяет фармацевтической организации разработать стратегию сегментации, направленную на оказание широкого спектра ФУ с должным уровнем сервиса.

С позиций концепции мультиатрибутивности, в совокупности содержание ФУ включает три основных компонента:

1. деятельность по отпуску и сохранению качества фармацевтических товаров за счет соблюдения норм и правил по их обращению (ядерная услуга);
2. организационно-управленческая и иная деятельность, направленная на создание условий для производства ядерных услуг (необходимая услуга);
3. деятельность, связанная с фармацевтическим обслуживанием, направленная на создание сопутствующих условий, благотворно воздействующих на уровень удовлетворенности потребителя и на формирование его лояльности (добавленная услуга).

Следует отметить, что набор ядерных услуг соответствует функциональной полезности определенного класса товаров, обеспечивает их эффективность и безопасность. Фармацевтическая организация спецификой своей деятельности (обеспечение особых условий хранения, система защиты от недоброкачественных товаров, поддержание обязательного ассортимента) гарантирует качество и безопасность всей поступившей фармацевтической продукции. Дополнительные услуги формируют вторичную полезность и обеспечивают удовлетворение потребности потребителя в некоторых вторичных качествах товара (атрибуты эстетической, эмоциональной и иной природы). Необходимая услуга заключается в надлежащей организации работы субъекта розничной торговли, стратегическом планировании его деятельности по достижению заявленной миссии. Добавленные услуги напрямую не связаны с «ядерной» услугой и представляют собой важный элемент сервисной деятельности аптеки.

Исходя из традиционных представлений и присутствующего для парадигмы служебной деятельности правила «4Не», решающим и наиболее характерным отличием услуги от товара, выступает обладание как минимум следующими четырьмя специфическими признаками: нематериальностью (неосязаемостью), несохраняе-

мостью, неотделимостью от источника, непостоянством качества. Кроме того, к ключевым признакам отличия услуги от товара также следует отнести: неразрывность процессов производства и потребления, недолговечность, отсутствие владения, неоднородность, сложность оценки, вовлечение потребителя в процесс обслуживания и др. Однако данные характеристики нельзя считать универсальными для всех видов услуг.

Руководствуясь перечисленными специфическими ключевыми признаками отличия услуги от товара, нами в ходе изучения выявлены и обобщены наиболее характерные особенности, составляющие сущность ФУ, сгруппированные в следующие девять групп (табл. 3):

1. Отношение к товару (материально-зависимая услуга) – рынок ФУ занимает промежуточное положение между рынком материально-вещественных товаров и рынком «чистых услуг». Прежде всего, данное обстоятельство связано с высоким содержанием основного товарного компонента ФУ – фармацевтического товара. Реализация данного вида услуг направлена на сохранение или изменение потребительских свойств материального продукта, увеличивающих его потребительскую ценность. На практике, произведенные ФУ «встраиваются» и определенным образом овеществляются в том объекте, на который они направлены (в фармацевтическом товаре). Соответственно, большинство ФУ могут быть реализованы потребителям ФП только в совокупности с фармацевтическим товаром в процессе фармацевтического обслуживания и в самостоятельном виде ценности для потребителя не представляют. Данное обстоятельство подтверждается в работах отдельных авторов. Так, Лисовский П.А. выделяет материально-информационную ФУ, суть которой заключается в сообщении точной информации о ЛС, исключающей его неправильное использование, а результатом оказания такой услуги является приобретение ЛС [11]. По мнению Зерновой Т.В. ФУ также является продукто-содержащей и включает в себя 2 базовых компонента: материальный и нематериальный [28].

2. Отношение к потребителю – характер ФУ определяется сущностью потребителя. ФУ могут быть достоверно отнесены как к категории услуг личного характера (при оказании их населению), так и к категории услуг общественного (учрежденческого) характера при оказании их другим организациям для использования в производстве собственных услуг.

3. Отношение к обществу (социально-значимые услуги) – ФУ предоставляются населению в целях улучшения условий его жизнедеятельности, сохранения и поддержания его здоровья. Эффективность предоставления ФУ влияет непосредственно на результативность лечения и профилактики заболеваний, улучшение качества жизни населения.

4. Отношение к восприятию (неосязаемые потребителем услуги) – как и другие виды услуг, ФУ неосяз-

аемы для потребителя, в большинстве случаев, они могут восприниматься только на ментальном уровне в совокупности с фармацевтическим товаром. Зачастую потребитель не осведомлен о трудовых операциях, протекающих внутри фармацевтической организации, и поэтому не может ощутить процесса оказания ФУ в ходе проведения предпродажной подготовки товаров и сохранения их потребительских свойств. Однако, при оказании ряда ФУ можно выделить и осязаемый компонент, который обладает для потребителя «полезным эффектом» и может восприниматься им при совершении покупки и воплощаться в приобретенный товар (непосредственный отпуск товара, информационно-консультационная помощь, дополнительные сервисные услуги).

5. Отношение к исполнителю (профессиональные услуги, неотделимы от исполнителя) – ФУ относятся к категории профессиональных услуг и не могут быть оказаны потребителю без участия специалиста, имеющего соответствующую профессиональную подготовку и уровень квалификации, за исключением ФУ, которые могут быть оказаны без непосредственного участия специалиста, при помощи техники (в том числе информационно-компьютерных технологий).

6. Отношение к качеству (услуги условно-постоянного качества) – качество ФУ в целом зависит от индивидуальности исполнителя и от обстоятельств, в которых она оказывается. В этой связи определение и измерение качества услуг затруднительно. Однако, с учетом современных тенденций и глобальной ориентацией на потребителя все в большей мере уделяется внимание унификации качества оказания (стандартизации) услуг. Уровень качества ФУ в целом определяется системой государственного регулирования фармацевтической деятельности. Однако, на наш взгляд, в большей мере качество ФУ зависит от уровня построения СМК фармацевтической организации и внутреннего механизма контроля за её надлежащим функционированием. Применение стандартов и нормативов благотворно отражается на постоянстве качества ФУ, поскольку позволяет установить единые требования к уровню их качества и технологии их предоставления. В целях снижения изменчивости качества ФУ на основе проведения тщательного анализа их параметров для субъектов розничной торговли, целесообразна разработка не только СОП производственных процессов, но и Стандарта фармацевтического обслуживания, как рациональной модели качества обслуживания населения.

7. Отношение к степени вовлечения потребителя в процесс оказания услуг – в зависимости от степени непосредственного участия потребителя в производстве услуги различают ФУ двух категорий:

– услуги внутренней деятельности аптечной организации (бесконтактный вид услуг), включают различные трудовые действия персонала внутри аптечной организации, направленные на форми-

рование и сохранение потребительских характеристик товаров. Оказание таких услуг не требует непосредственного присутствия потребителя или требует его участия лишь частично.

- услуги взаимодействия с потребителем (контактный вид услуг), включают ряд трудовых действий персонала, требующих обязательного присутствия потребителя и осуществляющихся в момент отпуска (реализации) фармацевтических товаров, оказания информационно-консультационного сопровождения и т.д.

8. Отношение к длительности воздействия как временному фактору – поскольку фармацевтические товары относятся к категории товаров кратковременного пользования, они потребляются сразу или в несколько приемов. В этой связи для потребителя ФУ недолговечны, а частота их оказания напрямую зависит от продолжительности получаемой выгоды (например, терапевтического действия ЛП).

9. Отношение к процессам производства и потребления услуги – по мнению большинства исследователей, для ФУ характерна неразрывность указанных процессов, хотя отдельные авторы склонны считать производство и потребление ФУ разделенными как во времени, так и в пространстве [44]. На наш взгляд, следует учитывать, что ФУ и способствующая их оказанию производственная деятельность неотделимы друг от друга, так как они воплощаются в самом фармацевтическом товаре и сохраняются в комплексе «товар-работы-услуги». При этом процесс преобразования выполненной работы в услугу и непосредственно реализация подобной услуги происходит непосредственно в момент продажи потребителю фармацевтического товара.

При рассмотрении предметной области ФУ на наш взгляд целесообразно выделить следующие структурные элементы:

- потребитель (объект, на который направлена услуга);
- фармацевтический работник (исполнитель, субъект услуги);
- взаимоотношения потребителя и фармацевтического работника (психология услуги);
- фармацевтический товар (материальная составляющая, носитель услуги);
- степень удовлетворения потребностей и ожиданий потребителя (результат услуги).
- Структура и содержание ФУ схематично представлены на рисунке 4.

3. Разработка номенклатуры и видов ФУ

В отечественной фармацевтической науке рядом авторов неоднократно предпринимались попытки классификации ФУ по различным признакам, однако до настоящего времени в стране так и не выработан целостный подход к структуризации, типологии и классификации ФУ.

Ввиду специфики и разнонаправленности ФУ разработка их строгой научной классификации достаточно затруднена. Между тем, необходимость научного обоснования и разработки единой номенклатуры ФУ вызвана как необходимостью их сертификации и стандартизации, так и прогнозирования спроса и учета реализации оказываемых услуг.

Для научного обоснования классификации ФУ, отечественными учеными используются общие принципы и подходы, применяемые в экономике сферы услуг. Одним из наиболее распространенных вариантов подобного подхода является дифференциация ФУ на основные – направленные на формирование свойств товаров, и дополнительные услуги – способствующие повышению лояльности потребителей и привлечению новых клиентов [54].

Е.А. Феединой все услуги, оказываемые аптечными организациями разделены на внутренние (оказываемые специалистами аптеки медицинской организации отделениям и подразделениям этой организации) и внешние (оказываемые населению и сторонним организациям). Кроме того, в исследованиях Е.А. Феединой проанализированы и систематизированы ФУ, оказываемые посетителям аптек. Автором рассматриваются 3 класса ФУ: информационные, консультационные, о вещественные (связанные с непосредственным отпуском фармацевтического товара). При этом автор выделяет услуги с отсроченным приобретением интересующего фармацевтического товара (информация о них и их приобретение осуществляются в разные дни, либо не приобретаются вовсе) и услуги с одновременным приобретением выбранного фармацевтического товара [2].

П.А. Лисовский классифицирует ФУ по нескольким признакам: по характеру услуги (информационные и материально-информационные), финансирующему субъекту (коммерческие и бюджетно-зависимые), степени контакта с представителем (высокая и низкая степень контакта), в зависимости от потребителя услуги (промежуточные и конечные) [11].

Е.С. Зверева выделяет услуги по реализации (отпуску) ТАА и прочие услуги, осуществляемые в рамках практической фармацевтической деятельности (например, деятельность по изготовлению ЛС, расфасовке ЛС, отпуску ЛС и ТАА, справочно-информационные услуги о наличии ЛС, оказание консультативной помощи и т.д.) [55].

Типология ФУ, предложенная Л.Н. Геллером, содержит 12 основных типов ФУ, выделенных по шести различным признакам. В перечень основных типов ФУ включены личные и общественные услуги, потребляемые населением и потребляемые организацией, рыночные и нерыночные, основные и дополнительные, сервисные, медицинские и оздоровительные, а также ФУ с низкой и с высокой степенью участия потребителя в их производстве [45].

Л.В. Мошковой с соавторами обоснована простая (неделимая) ФУ (например, предоставление информации о наличии ЛП), сложная ФУ, представляющая собой совокупность ряда простых услуг (например, отпуск экстенпорального ЛС по рецепту врача = услуга по изготовлению ЛС и услуга по отпуску ЛП) и комплексная ФУ, сочетающая в себе разные по характеру простые ФУ (например, информация о наличии ЛС в аптеке и отпуск запрошенного препарата) [54].

А.М. Государевым дополнена номенклатура ФУ в соответствии с видами фармацевтической деятельности. При этом ФУ сгруппированы по видам: розничная реализация ЛС, отпуск ЛС по бесплатным и льготным рецептам, отпуск ЛС для медицинских организаций, изготовление ЛС, реализация ЛС по заказам, реализация ЛС по системе накопительных скидок, реализация ЛС со скидками для малообеспеченных слоев населения, реализация ЛС через интернет [9].

К.А. Лившиц выделяет собственно услугу по продаже фармацевтического товара и сопутствующую ей услугу по информационному сопровождению товара. ФУ по мнению автора выступает в роли интегрированного товара на рынке, объединяющего комплекс услуг по продаже фармацевтического товара и предоставлению потребителю исчерпывающей для его уровня компетентности информации о потребительских свойствах товара [10].

Н.О. Карабинцевой с соавт. сформирован перечень адресных услуг, которые могут быть оказаны потребителям в области профпатологии. Данный перечень включает услуги по реализации ЛС, маркетинговые, фармакоэкономические, информационно-консультационные услуги, санитарно-просветительские (образовательно-просветительские) услуги, валеологические, профилактические и первичные медицинские услуги. Также, авторами выделены услуги фармацевтической опеки, которые включают в себя фармацевтические консультации, контроль за применением ЛС, ведение индивидуальных карт пациентов и т.д. Авторами отмечается, что оказание всех этих видов услуг невозможно без организационной деятельности, которая определяется, как организационная услуга [17].

Работы ряда авторов ориентированы на повышение качества ФУ и фармацевтического обслуживания. Так, Р.Г. Дьяченко рассмотрена сущность ФУ с позиции СМК и разработан детализированный перечень фармацевтических работ и услуг для включения их в СОП в зависимости от выполняемых аптечными организациями функций [13]. Достаточно подробно детализируют основные этапы обращения ЛП и ТАА в аптечной организации группировки фармацевтических работ и услуг в разрезе выполняемых функций, предложенные В.Н. Михайловой с соавторами [47].

Из приведенных выше примеров можно заключить, что в работах большинства авторов выделена

фармацевтическая информационно-консультационная услуга, она присутствует во всех классификациях ФУ и относится к числу необходимых услуг при отпуске ТАА. Во многих классификациях присутствуют дополнительные (сервисные) услуги, ориентированные на повышение конкурентоспособности, привлечение покупателей и стимулирование сбыта. В основе имеющихся классификаций прослеживается принцип выделения в отдельную категорию ФУ, связанных с реализацией и отпуском фармацевтических товаров непосредственно потребителям [13, 44, 46].

В ходе исследования нами были изучены официально существующие системы классификации фармацевтических работ и фармацевтических услуг. В настоящее время в нашей стране на законодательном уровне утвержден Перечень выполняемых работ и оказываемых услуг, формирующих профиль фармацевтической деятельности.² Данный перечень только перечисляет виды работ и услуг в сфере обращения ЛС (ЛП) для медицинского применения, без соответствующей их детализации и включает: оптовую торговлю, их хранение, перевозку, розничную торговлю, отпуск, изготовление. Подобная детализация отсутствует и в действующих кодах фармацевтической деятельности общероссийских классификаторов (ОКПД 2 и ОКВЭД 2), в которых представлены услуги по оптовой торговле фармацевтической продукцией (код 46.46.1) и услуги по розничной торговле ЛС в специализированных магазинах (аптеках) (код 47.73.1). Представленный в данных классификаторах видов экономической деятельности код «Q» (услуги в области здравоохранения и социальные услуги) также не содержит требуемые характеристики ФУ.

Действующая «Номенклатура работ и услуг в здравоохранении» содержит пять основных разделов: простые медицинские услуги (раздел А), сложные и комплексные медицинские услуги (разделы В, С), манипуляции, исследования, процедуры и работы в здравоохранении (раздел D), услуги медицинского сервиса (раздел F). При этом в номенклатуре медицинских услуг и услуг медицинского сервиса (разделы А, В, С, F) фармацевтические услуги отсутствуют. Раздел D номенклатуры «Манипуляции, исследования, процедуры и работы в здравоохранении» в достаточной степени структурирует различные виды работ в системе здравоохранения. Однако, в большей степени указанный перечень работ ориентирован на деятельность медицинских организаций и их подразделений.

Код «D 08» указанного перечня включает отдельные виды фармацевтических работ: фармацевтические работы в медицинских учреждениях (организациях), работы клинического фармаколога, работы по оптовой торговле ЛС и работы, связанные с отпуском (реализацией) ЛС в аптечных учреждениях.

² Постановление Правительства РФ от 22.12.2011 № 1081 «О лицензировании фармацевтической деятельности»

Код «D 08.4» в определенной степени детализирует перечень фармацевтических работ для субъектов розничной торговли и включает следующее:

- реализация населению готовых ЛП по рецептам и без рецептов врача (D 08.04.01);
- изготовление ЛП по рецептам врачей и требований учреждений (организаций) здравоохранения и изготовление внутриаптечной заготовки (D 08.04.02);
- фасовка изготовленных ЛП и растительного сырья (D 08.04.03);
- отпуск лекарственных средств населению (D 08.04.04);
- консультирование пациентов провизорами (D 08.04.05);
- консультирование медицинских работников учреждений здравоохранения, просвещения, социального обеспечения и других лиц провизорами (D 08.04.06);
- организация хранения ЛС и средств лекарственного применения в аптечных учреждениях (D 08.04.07);
- обеспечение контроля за соблюдением правил хранения ЛС и средств лекарственного применения в аптечных учреждениях (D 08.04.08);
- работы по учету, хранению и выдаче наркотических средств, психотропных веществ, ядовитых и сильнодействующих веществ в аптечных учреждениях (D 08.04.09).

Однако представленный перечень является далеко не полным, в нем отсутствуют такие важные виды фармацевтических работ как закупочная и организационно-управленческая деятельность, проведение контрольно-надзорных, статистических видов работ и т.д.

Изложенное свидетельствует о том, что сложившаяся отечественная фармацевтическая практика не всегда учитывает всю обширность и многоплановость сферы производства ФУ, что, в свою очередь негативно воздействует на уровень и качество ФП, оказываемой населению.

В этой связи определенный интерес представляет американская модель классификации видов деятельности фармацевтической практики (КВДФП), принятая Американской ассоциацией фармацевтов (American Pharmacy Association) и одобренная Международной фармацевтической федерацией (МФФ). Классификация КВДФП включает группировки кодов видов деятельности фармацевтической практики, которые в свою очередь детализированы на ряд подгрупп (табл. 4).³

В представленной модели с учетом клинических, экономических и социальных позиций не только приведена классификация всех видов деятельности фармацевтической практики, но и продемонстрирован новый подход к описанию и регистрации деятельности самих

фармацевтических работников, направленной на такой вид деятельности как оказание ФП. Использование классификации, сформированной с использованием общепринятой терминологии, способствует получению сопоставимых данных для проведения исследований в различных направлениях. В результате, фармацевты могут занимать различные посты и должности в фармацевтической индустрии: административные и регуляторные органы, профессиональные ассоциации, общественное здравоохранение, учебные заведения, когда они, как коллеги и партнеры, непосредственно связаны с оказанием ФП, начиная от традиционного распространения фармацевтической продукции до прямого оказания услуг пациенту.

Следует отметить, что хотя американская модель КВДФП и открывает широкий простор фармацевтическим работникам в области клинической фармации и клинической практики, предусматривая их участие в качестве полноправных членов медицинской бригады, данная область деятельности, в силу специфики профессиональной подготовки, для российских специалистов фармацевтического профиля пока мало доступна. Оказание квалифицированной ФП на всех уровнях системы здравоохранения, консультирование, информирование и мониторинг лекарственной терапии, а также технические аспекты предоставления ФУ, требуют от провизоров не только досконального знания фармацевтической продукции, но и экспертных знаний по терапии, глубокого понимания патогенеза заболевания и симптомов [3].

На наш взгляд, набор фармацевтических работ и услуг, производимый конкретным субъектом розничной торговли, формируется с учетом его производственной деятельности и выполняемых функций. Данное обстоятельство обуславливает целесообразность систематизации и дальнейшей стандартизации ФУ с позиции СМК, что позволяет достигнуть сохранения стабильности качественных параметров и характеристик товаров, а также повысить уровень качества предоставления населению ФУ [56].

Учитывая, что производственный процесс является основой деятельности любого предприятия, а также рассматривая деятельность субъекта розничной торговли как последовательное и циклически повторяющееся выполнение совокупности взаимосвязанных производственных процессов, направленных на удовлетворение потребностей и ожиданий потребителей ФП, в основу предложенной модели классификации нами было положено применение процессного подхода. Организация, ориентированная на процесс, обеспечивает внутри себя непрерывный цикл производства услуг, а также отлаженный механизм контроля их качества. Именно применение процессного подхода позволяет учесть ориентацию на целевые задачи предприятия и получение конечных результатов, а также заинтересованность каждого исполнителя в повышении качества предоставляемых услуг [57].

³ Развитие фармацевтической практики: фокус на пациента. // ВОЗ МФФ Гаага, Нидерланды, 2006. – 110 с.

Процесс оказания ФУ в субъекте розничной торговли представляет собой замкнутый и непрерывный цикл, сопровождающийся преобразованием входных данных (ресурсов) в выходные – готовый продукт (рис. 5).

Содержание производственной деятельности субъекта розничной торговли в обязательном порядке включает компоненты:

- целесообразную деятельность (труд) – осуществляется в системе функционирующих производственных процессов и содержит определенную совокупность работ;
- предмет труда (фармацевтический товар) – объект, на который направлена деятельность;
- средства труда (совокупность ресурсов) – средства, которые могут быть использованы в качестве инструментов воздействия в процессе преобразования товаров, приспособивая их для удовлетворения потребностей потребителя;
- продукт производственной деятельности (преобразованный фармацевтический товар) – материальное благо, удовлетворяющее потребностям и ожиданиям потребителей ФП.

Представленная на рисунке модель позволяет заключить, что главным объектом воздействия в процессе производства комплекса ФУ является фармацевтический товар, предназначенный для отпуска (реализации) конечным потребителям ФП. Производство ФУ сопровождается преобразованием исходной формы фармацевтического товара в более сложную (интегрированную), способную в полной мере удовлетворять потребностям и ожиданиям потребителей. Процесс трансформации фармацевтического товара является активным и представляет собой результат функционирования системы взаимосвязанных производственных процессов, добавляющих потребительскую ценность исходному продукту и в конечном итоге, формирующих комплекс произведенных ФУ.

Как правило, для преобразования фармацевтических товаров в соответствии с требованиями и ожиданиями потребителей ФП, а также с учетом установленных норм действующего законодательства к обращению фармацевтической продукции, требуется производство не одной конкретно взятой ФУ, а целого комплекса, содержащего определенный набор фармацевтических работ и услуг.

Таким образом, результатом протекающих производственных процессов, становится образование интегрированной формы фармацевтического товара, содержащей материальный носитель (фармацевтический товар) и определенный набор произведенных работ и услуг, увеличивающих его потребительскую ценность.

С позиций СМК, процесс производства и оказания ФУ населению предусматривает распределение обязанностей среди персонала, выполнение соответствующего объема работы и надлежащий менед-

жмент (деятельность по управлению, планированию, анализу критериев качества реализуемых услуг, контролю и оптимизации).

Соответственно, содержание каждого в отдельности производственного процесса, качество его выполнения и эффективность функционирования СМК на учрежденческом уровне оказывают определяющее воздействие на формирование качества ФУ, а, следовательно, на саму процедуру оказания ФП.

Учитывая изложенное, производственную деятельность субъекта розничной торговли можно представить, используя комплекс «фармацевтический товар – фармацевтические работы – фармацевтические услуги». То есть технология преобразования заключается в добавлении к исходному продукту искомой ценности, посредством использования различного вида работ и услуг.

В результате, в зависимости от номенклатурной группы фармацевтических товаров, особенностей логистики, товародвижения, ценообразования, приемлемых условий хранения, условий отпуска, происходит естественная типологизация производственной деятельности субъекта розничной торговли по оказанию ФУ. Весь комплекс осуществляемых субъектом розничной торговли ФУ, формирует типовое разнообразие производственных процессов пяти последовательных уровней их оказания (табл. 5).

Следует отметить, что работы и услуги 1–4 уровня (стратегического значения, организационно-управленческие, вспомогательные, формирующие работы и услуги) имеют ценность только внутри фармацевтической организации и представляют собой скрытый спектр услуг, неосязаемый потребителем. Оказание подобных работ и услуг не требует присутствия потребителя, или требует в незначительной степени. В свою очередь, оказание практических (истинных) услуг требует обязательного присутствия потребителя и осуществляется непосредственно в момент отпуска (реализации) фармацевтических товаров, то есть в момент совершения сделки: купли-продажи, оказания информационной, консультационной помощи и т.д. Услуги пятого уровня в наибольшей степени востребованы потребителем и составляют видимый спектр ФУ.

Каждому из перечисленных уровней фармацевтических работ и услуг свойственно выполнение строго определенных трудовых действий, функций и операций, способствующих формированию более детализированной номенклатуры фармацевтических работ и услуг для субъектов розничной торговли.

Таким образом, процесс производства ФУ неоднороден, в их исполнении можно выделить две последовательных ступени. Первая ступень оказания ФУ осуществляется внутри самой фармацевтической организации, без контакта с потребителем ФП, путем воплощения трудовых действий персонала в фармацевтический товар с целью сохранения его потребительских свойств. Для второй ступени оказания ФУ,

напротив, необходим тесный контакт с потребителем ФП, сопровождающийся высокой степенью индивидуализации и адресного подхода в соответствии с требованиями потребителя.

4. Разработка методических подходов к оптимизации качества ФУ

Значимой и актуальной тенденцией в исследованиях ученых из разных стран является изучение и оценка качества ФУ. Цель подобных исследований сводится к разработке новых и усовершенствованию существующих подходов, направленных на оптимизацию качества ФУ и как следствие, ФП в целом. Проблема оказания ФУ надлежащего качества приобретает все большую значимость. Прежде всего, данное обстоятельство обусловлено двойственным социально-экономическим значением, присущим ФУ. С одной стороны, ФУ представляют собой один из основных инструментов оказания ФП населению, поскольку их реализация выражается в удовлетворении социальных потребностей человека – поддержании и сохранении здоровья, в связи с чем, процесс предоставления ФУ требует соблюдения определенных этических норм и правил. С другой стороны, оказание ФУ относится к сфере обслуживания населения и представляет сферу производственно-экономической деятельности фармацевтической организации, направленной на увеличение степени лояльности потребителей, получение экономической выгоды (прибыли) и формирование определенных конкурентных преимуществ.

Согласно данным литературы в настоящее время достаточно актуальны исследования, связанные с изучением и оценкой уровня удовлетворенности потребителей. Принимая во внимание клиент ориентированный подход и концентрацию внимания на покупателе, **уровень** удовлетворенности потребителей может позиционироваться как показатель оценки работы фармацевтической организации в целом и демонстрировать степень соответствия качества оказываемых услуг ожиданиям потребителей. В этой связи удовлетворенность потребителей становится все более важным показателем качества любого вида услуг (в том числе и фармацевтических) [59–61].

Работы авторов из различных стран (Южная Африка, Бразилия, Эфиопия, США, Великобритания, Италия, Германия, Бельгия, Дания) свидетельствуют о том, что удовлетворенность потребителя представляет собой неотъемлемую составляющую качества ФУ. Удовлетворенность оказывает влияние на приверженность лечению и лояльность в отношении аптечной организации. Пациент в данном случае составляет ядро ФУ и взаимоотношения с ним включают не только технические, информационные и коммуникативные составляющие, но и эмоциональные аспекты. Авторами отмечено, что спектр ФУ постепенно расширяется, оказание данного вида услуг выходит за пределы традиционного лекарственного обеспе-

чения и приобретает все большую ориентацию на пациента. Для достижения наилучшего результата и улучшения качества жизни пациента необходим комплексный подход и совместная деятельность фармацевтических и медицинских работников [61–66].

В российской фармации вопросы управления качеством ФУ на разных этапах обращения ЛС в той или иной степени отражены в работах Е.А. Феединой, Р.Г. Дьяченко, П.А. Лисовского, Л.Н. Геллера, А.М. Государева, С.В. Кононовой, Л.В. Мошковой, С.А. Смирновой и И.В. Косовой, К.А. Лившица и других авторов [2, 9, 11, 13, 23, 44, 45]. По мнению Лившица К.А. ФУ качество ФУ определяется качеством двух ее составляющих: качеством ЛС и качеством информации о ЛС. Феединой Е.А. качество услуги рассматривается, как совокупность характеристик услуги, определяющих ее способность удовлетворять установленные или предполагаемые потребности человека. Отдельными авторами отмечено, что эффективность предоставления и качество ФУ зависит от того, кто ее оказывает, где, как и когда она была предоставлена. Иными словами, качество услуги во многом зависит от личности исполнителя и обстоятельств, в которых она действует. Поскольку ФУ относятся к социальным видам услуг и способствуют поддержанию и сохранению здоровья человека, для данного вида услуг важное значение приобретает критерий «безопасности». Безопасность предоставления ФУ представляет собой совокупность требований к качеству профессиональных действий фармацевтического работника и должна в обязательном порядке обеспечиваться во время ее оказания [2, 3].

Поскольку процесс оказания ФУ населению является базовой составляющей ФП, оптимизация стратегии управления ФП диктует необходимость достижения постоянства качества ФУ и проведения их стандартизации.

По данным литературы, а также с учетом современных реалий действующего законодательства, нами установлено, что важная роль в обеспечении стандартного качества фармацевтических работ и услуг отводится внедрению СМК в фармацевтической отрасли, в т.ч. в субъектах розничной торговли. Анализ источников литературы свидетельствует о том, что внедрение и функционирование СМК является ключевым инструментом в управлении качеством предоставляемых услуги улучшении качества обслуживания [67–70]. В нашей стране, как и в ряде других стран на основе СМК разработаны и успешно применяются национальные стандарты Надалежащей Аптечной Практики. Несмотря на то, что деятельность субъектов розничной торговли регулируется государством, установленные требования к осуществлению фармацевтической деятельности не охватывают весь спектр работы аптечных организаций. При этом необходимость формирования конкурентных преимуществ требует постоянного совершенствования деятельности и повышения качества предоставляемых населению услуг.

Опыт внедрения СМК показывает, что в результате можно выявить слабые звенья в исполнении отдельных производственных процессов, определить недостаточную эффективность тех или иных взаимосвязей и направить ресурсы на повышение качества реализуемой продукции и оказываемых услуг.

Применение СМК и процессного подхода в отраслях фармацевтической деятельности активно изучаются в настоящее время. Моделированию СМК в аптечных организациях посвящены работы Е.В. Невониной, автором проведена идентификация и документирование основных бизнес-процессов и предложена универсальная модель СМК, соответствующая требованиям стандартов ГОСТ Р ИСО 9000 [71]. Р.Г. Дьяченко был разработан перечень фармацевтических работ и услуг для включения их в СМК и разработки СОП, предложена индикативная модель для оценки эффективности внедрения СМК в работу фармацевтических организаций розничного звена [13]. Вопросы управления качеством фармацевтических товаров и услуг с позиции СМК организации рассмотрены Ф.Н. Бидаровой, автором предложены и разработаны подходы к созданию СМК для испытательных аналитических лабораторий [12]. С учетом современных тенденций актуальность приобретают исследования, связанные с обоснованием сущности и разработкой методологических подходов к оценке результативности СМК в фармацевтических организациях [72–75].

Несмотря на активную проработку вопросов оптимизации качества ФУ, в настоящее время отсутствует целостный подход к управлению качеством ФУ. В недостаточной степени проработаны и вопросы управления качеством фармацевтического обслуживания в аптечных организациях.

Учитывая, что реализация ФУ населению объединяет комплекс фармацевтических работ и услуг, связанных с сохранением потребительских свойств и продажей фармацевтических товаров, качество ФУ должно определяться с учетом всех ее составляющих: качества фармацевтического товара; качества информации, сопровождающей фармацевтический товар; качества профессиональной подготовки исполнителя услуги. Учитывая активный и продолжительный кон-

такт потребителя с фармацевтическим работником при получении ФУ, следует принимать во внимание и социально-этические компоненты качества ФУ, оказывающие непосредственное воздействие на лояльность потребителя и степень его удовлетворения обслуживанием конкретной аптечной организацией.

Основная задача менеджмента в сфере услуг заключается в обеспечении качества услуг, соответствующих ожиданиям потребителя и повышению уровня удовлетворенности клиентов. Основой критерия суждений клиентов о качестве сервисного продукта – это его соответствие имеющимся ожиданиям. Если воспринимаемое качество превысило ожидание, то потребитель доволен услугой, в противном случае – он останется неудовлетворенным. Таким образом, ключевым инструментом в управлении качеством ФУ выступает, прежде всего, комплексная оценка их качества, предусматривающая выявление критических мест и обоснование необходимых мероприятий по совершенствованию процесса обслуживания, что и является планом наших дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор указывает на наличие ряда тенденций развития отечественных исследований в области предоставления ФУ, в целом способствующих повышению качества оказания ФП населению. Однако, наиболее важная роль в исследованиях отводится вопросам изучения и оценки качества ФУ, разработке подходов к его оптимизации. Как свидетельствуют результаты проведенного анализа и обобщения, наиболее успешная деятельность по предоставлению услуг в сфере оборота лекарственных средств требует реализации процессного подхода и внедрения СМК. В результате исследования нами охарактеризованы основные тенденции изучения деятельности по предоставлению услуг в сфере оборота лекарственных средств. Представлены результаты комплексного анализа категории «фармацевтическая услуга»: раскрыто терминологическое содержание понятия, обоснованы группы признаков, характеризующих экономическую и социальную сущность ФУ, предложена систематизация фармацевтических работ и услуг с использованием процессного подхода.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.Н. Геллер, А.А. Скрипко – критический анализ научного обзора и его редактирование,
А.А. Клименкова – контент-анализ периодических изданий и написание обзора,
Л.А. Гравченко – сбор материалов для подготовки научного обзора,
Э.А. Коржавых – формулирование терминологии и общее редактирование научного обзора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Коржавых Э.А., Кабакова Т.И., Умирова А.А. Выявление и анализ векторов развития современных исследований по фармацевтической помощи // Евразийское Научное Объединение. – 2019. – № 4–3(50). – С. 175–181.
2. Федина Е.А. К вопросу о фармацевтических информационно-консультационных услугах // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4, №4. – С. 466–467.
3. Дремова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении // Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздора. – 2009. – 412 с.
4. Фомичева С.Н., Иманаков А.Ю. Особенности этической регуляции в фармации // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ. – 2005. – С. 13–15.
5. Агаджанян Ю.О., Коннова М.А., Мищенко М.А., Пономарева А.А. Анализ системы управления взаимоотношениями аптечных организаций с потребителями фармацевтических услуг // Крымский научный вестник. – 2019. – Т. 3, №24. – С. 30–36.
6. Сибирева А.Д., Желткевич О.В. Концепция информационно-коммуникационной услуги в аптечной организации // Фармация. – 2021. – Т. 70, №3 – С. 42–49. DOI: 10/29296/25419218-2021-03-08.
7. Желткевич О.В., Сибирева А.Д. Особенности личности, влияющие на процесс коммуникации фармацевтического работника с потребителем // Ремедиум. – 2019. – № 1–2. – С. 56–60. DOI: 10.21518 / 1561–5936–2019–01-02-56-60.
8. Раздорская И.М., Занина И.А. Фармацевтическая услуга как фактор отзывчивости аптечной организации // Фармация. – 2018. – Т. 67, №7. – С. 43–48. DOI: 10.29296/25419218-2018-07-08.
9. Государев А.М. Особенности маркетинга фармацевтических услуг // Логистика, транспортные технологии и маркетинг: Сборник трудов ВГАВТ. – Н. Новгород. – 2000. – С. 28–30.
10. Лившиц К.А. Информационная услуга как неотъемлемая часть продвижения лекарственных средств на рынке // Современные аспекты экономики. – 2004. – Т. 13, №64. – С. 68–70.
11. Лисовский П.А. Организационно-экономические особенности предоставления фармацевтических услуг населению городов // Современные проблемы экономики, социологии и права. – 2007. – С. 106–109.
12. Бидарова Ф.Н., Андреева И.Н. Разработка системы оценки качества фармацевтических услуг на региональном уровне // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 17, № 10. – С. 23–27.
13. Дьяченко Р.Г., Андреева И.Н., Бидарова Ф.Н. и др. Пути совершенствования управления качеством аптечных товаров и фармацевтических услуг в аптечных организациях // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 371–379.
14. Блохина Д.А., Кошкарева Н.В., Замиралова Е.В. Применение процессного подхода в организации, оказывающей фармацевтические услуги // Вестник Алтайской академии и экономики и права. – 2019. – № 8. – С. 119–126.
15. Блохина Д.А., Замиралова Е.В. Тенденции к внедрению стандарта ИСО 9001 в организациях, оказывающих фармацевтические услуги // Colloquium-journal. – 2019. – №11–4(35). – С. 34–36.
16. Петрова С.В., Кононова С.В., Пономарева А.А., Жукова О.В., Шаленкова Е.В., Чеснокова Н.Н., Богомолова Л.С., Дадус Н.Н. Фармацевтическое консультирование: эффективность и безопасность // Ремедиум. – 2019. – №11. – С. 40–46. DOI: 10.21518/1561-5936-2019-11-40-46.
17. Карабинцева Н.О., Мошкова Л.В., Бойко М.П. Адресные фармацевтические услуги при профессиональных заболеваниях // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 99, № 8. – С. 117–120.
18. Царахова Л.Н., Левкова И.Н. Маркетинговые исследования дополнительных услуг, оказываемых в фармацевтических организациях РСО-Алания // Фармация и фармакология. – 2015. – Т. 6, №13. – С. 72–75. DOI: 10.19163/2307-9266-2015-3-6(13)-72-75.
19. Гайсаров А.Х. Правовой статус фармацевтического консультирования как фармацевтической услуги, предоставляемой в аптечных организациях // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, №5. – С. 117–120. DOI:10.26787/nyd ha-2226-7425-2018-20-5-117-120.
20. Гайсаров А.Х. Правовой статус информирования покупателей как фармацевтической услуги, предоставляемой в аптечных организациях // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2018. – Т. 20, №4. – С. 140–143. DOI: 10.26787/nyd ha-2226-7425-2018-20-4-140-143.
21. Семенова С.В. Исследование дополнительных услуг, предоставляемых фармацевтическими организациями // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2017. – Т. 5, №2. – С. 306–311. DOI: 10.23888/HMJ20172306-311.
22. Семенова С.В. Дополнительные услуги покупателям: индивидуальный заказ лекарств лидирует // Новая аптека. – 2020. – №1. – С. 94–98.
23. Кононова С.В., Олейник Г.А. Фармацевтические услуги: формирование рынка. // Новая аптека. – 2003. – № 6. – С. 25.
24. Богданова Ю.Н. Выявление факторов, определяющих потребительское поведение на фармацевтическом рынке // Вектор науки ТГУ. – 2013. – №4. – С. 79–81.
25. Самарова Н.А. Маркетинговые исследования локальных рынков фармацевтических услуг // Проблемы современной экономики. – 2007. – Т. 3, 23). – С. 372–375.
26. Федотов Г.М. Развитие рынка фармацевтических услуг России: региональные проблемы // Вестник Чувашского университета. – 2014. – № 3. – С. 229–233.
27. Попов И.В., Козлова В.В., Попова О.И., Коновалов Д.А. Исследования по формированию модели и методического обеспечения оценки качества фармацевтических услуг в фитотерапии на курортах Кавказских Минеральных Вод // Фармация и фармакология. – 2015. – Т. 2, №9. – С. 67–71.
28. Зернова Т.В. Аналитические процедуры оценки эффективности состава и реализации предпринимательской стратегии продвижения фармацевтических услуг // Реформирование системы управления на современном предприятии. – Пенза. – 2007. – С. 92–97.
29. Эсаулов С.В. Проблемы обеспечения экономической безопасности услуг, составляющих фармацевтическую деятельность // Актуальные проблемы труда и развития человеческого потенциала. – Санкт-Петербург. – 2012. – С. 297–298.
30. Басаргина, А. И. Проблемы развития конкуренции на

- фармацевтическом рынке России // Конкуренция и монополия. – Кемерово: Кузбасский государственный технический университет. – 2020. – С. 32-37.
31. Helper C.D., Strand L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care // *Am. Journal Hosp. Pharm.* – 1990. – Vol. 47. – P. 533–543.
 32. Koster E.S, Blom L., Philbert D., Rump W., Bouvy M.L. The utrecht pharmacy practice network for education and research: a network of community and hospital pharmacies in the Netherlands // *Int J Clin Pharm.* – 2014. – Vol. 36, No.4. – P. 669–674.
 33. Minkman M.M. Values and principles of integrated care // *Int J Integr Care.* – 2016. – Vol. 16, No.1. – P. 2. DOI: 10.5334/ijic.2458.
 34. Martin-Calero M.J., Machuca M., Murillo M.D., Cansino J., Gastelurrutia M.A., Faus M.J. Structural process and implementation programs of pharmaceutical care in different countries // *Current Pharmaceutical Design.* – 2004. – No. 10. – P. 3969–3985. DOI:10.2174/1381612043382549.
 35. Emptage RE. Providing homebound patients with pharmaceutical services. Interview // *Am J Health Syst Pharm.* – 2005. – Vol. 62, No.14. – P. 1491–14933. DOI: 10.2146/ajhp050088.
 36. Emmerick I.C., Luiza V.L., Pepe V.L. Pharmaceutical services evaluation in Brazil: broadening the results of a WHO methodology // *Cien Saude Colet.* – 2009. – Vol. 14, No.4. – P. 1297–1306. DOI: 10.1590/s1413-81232009000400036.
 37. Bittencourt R.A., Silveira M.P.T., Guttier M.C., Miranda F.F., Bertoldi A.D. Assessment of pharmaceutical services in a Southern Brazilian City // *Rev Bras Epidemiol.* – 2017. – Vol. 20, No.2. – P. 310–323. DOI: 10.1590/1980-5497201700020011.
 38. Costa E.A., Araújo P.S., Penaforte T.R., Barreto J.L., Guerra A.A., Acurcio F.A., Guibu I.A., et al. Conceptions on pharmaceutical services in Brazilian primary health care // *Rev Saude Publica.* – 2017. – Vol. 51, Suppl 2. – P. 5. DOI: 10.11606/S1518-8787.2017051007107.
 39. Gerlack L.F., Karnikowski M.G.O., Areda C.A., Galato D., Oliveira A.G., Álvares J., Leite S.N., et al. Management of pharmaceutical services in the Brazilian primary health care // *Rev Saude Publica.* – 2017. – Vol. 51, Suppl 2. – P. 15. DOI: 10.11606/S1518-8787.2017051007063.
 40. Stanko P., Fulmeková M. Logistika v lekárne [Logistics in the pharmaceutical service] // *Ceska Slov Farm.* – 2005. – Vol. 54, No.6. – P. 251–255.
 41. Moullin J.C., Sabater-Hernández D., Fernandez-Llimos F., Benrimoj S.I. Defining professional pharmacy services in community pharmacy. // *Res Social Adm Pharm.* – 2013. – Vol. 9, No.6. – P. 989–995. DOI: 10.1016/j.sapharm.2013.02.005.
 42. Moullin J.C., Sabater-Hernández D., Benrimoj S.I. Qualitative study on the implementation of professional pharmacy services in Australian community pharmacies using framework analysis // *BMC Health Serv Res.* – 2016. – Vol. 16, No.1. – P. 439–446. DOI: 10.1186/s12913-016-1689-7.
 43. Солонина А.В. Миссия и номенклатура фармацевтических организаций // *Экономический вестник фармации.* – 2001. – №5. – С. 15–18.
 44. Смирнова С.А., Косова И.В. Оценка качества фармацевтического обслуживания // *Вестник РУДН.* – 2004. – №4. – С. 157–161.
 45. Геллер Л.Н. Коржавых Э.А. Типология фармацевтической помощи // *Сборник научных трудов.* Пермь. – 2008. – С. 21–23.
 46. Панфилова А.Л., Немченко А.С. Теория и практика организации фармацевтической помощи населению в условиях медицинского страхования // *Международный медицинский журнал.* 2010. – Т. 16. – № 2 С. – 101–106.
 47. Михайлова В.Н., Шумиловских Е.В., Шахина С.Г., Солонина А.В. Организационные подходы к стандартизации фармацевтических работ // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 2–2. – С. 510–517.
 48. Бурменко Т.Д., Баганов В.Ю., Баева О.Н. Институциональные изменения в сфере социально значимых услуг. – Иркутск. – 2013. – 266 с.
 49. Атакуева М. Т. Проблемы соотношения понятий «работы» и «услуги» // *Бизнес в законе.* – 2012. – №4. – С. 29–31.
 50. Сабанова, М. М., Виндижев Т.Х. Маркетинг услуг: сущность и перспективы развития // *Столица науки.* – 2020. – Т. 8, №25. – С. 71–79.
 51. Дровозова О.В., Ужегова А.М. Перспективы развития маркетинга услуг // *Международный журнал гуманитарных и естественных наук.* – 2020. – №7–2. – С. 106–109. DOI: 10.24411/2500-1000-2020-10897.
 52. Брежнева, В. М. Формирование стратегии инновационного развития маркетинга услуг // *Экономика, управление и финансы в XXI веке: факты, тенденции, прогнозы.* – Курск: Курский институт кооперации (филиал) АНО ВПО «Белгородский университет кооперации, экономики и права». – 2018. – С. 10–14.
 53. Клименкова, А.А., Геллер Л.Н., Скрипко А.А. Фармацевтические товары и их специфика // *Инновационные технологии в фармации: Сборник научных трудов.* – Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет. – 2019. – С. 438–443.
 54. Мошкова Л.В., Коржавых Э.А., Третьякова Е.В. Информация о лекарственных формах в аптечной практике // *Изд-во: Москва, 2009.* – 90 с.
 55. Зверева Е.С. Виды услуг при осуществлении фармацевтической деятельности // *Новая аптека.* – 2005. – № 10. – С. 9–13.
 56. Клименкова А.А., Геллер Л.Н., Скрипко А.А., Гравченко Л.А., Федоренко Н.В. Система менеджмента качества фармацевтической организации: критерии и реализация // *Фармация и фармакология.* – 2019. – Т. 7, №3. – С. 170–179. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-170-179.
 57. Журавель В.Ф., Карачурин В.Л. Бизнес-процессы и качество: основные подходы // *Качество в производственных и социально-экономических системах: Сборник научных трудов.* – Курск: Юго-Западный государственный университет. – 2021. – С. 215–218.
 58. Кирицина И.А., Каримова А.А., Солонина А.В. Охрана здоровья населения как профессиональная функция фармацевтического работника – анализ ожиданий и предпочтений потребителей фармацевтических услуг // *Современная организация лекарственного обеспечения.* – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 25–36. DOI: 10.30809/solo.4.2020.3.
 59. Семёнова С.В., Кузнецов Д.А. Изучение отношения потребителей к программе лояльности с позиции маркетинговой безопасности фармацевтических организаций // *Фармакоэкономика: теория и практика.* – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 68–69. DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.1.2019.40>.

60. Лужнова Н.В., Киреева М.М. Характеристика модели поведения потребителей на основе удовлетворенности, лояльности и отношения к получаемой от предприятия информации // Экономика и бизнес: теория и практика. – 2020. – №3–1. – С. 112–115. DOI: 10.24411/2411-0450-2020-10181.
61. Grey E., Harris M., Rodham K., Weiss M.C. Characteristics of good quality pharmaceutical services common to community pharmacies and dispensing general practices // Int J Pharm Pract. – 2016. – Vol.4, No.5. – P. 311–318. DOI: 10.1111/ijpp.12253.
62. Rencburg A.J., Kotze I., Lubbe M.S. An elderly, urban population: their experiences and exoectations of pharmaceutical services in community pharmacies // Health SA Gesondheid. – 2017. – Vol.22. – P. 241–251.
63. Ayalew M.B., Taye K., Asfaw D., Lemma B., Dadi F., Solomon H., et al. Patients'/clients' expectation toward and satisfaction from pharmacy services // J Res Pharm Pract. – 2017. – Vol. 6. – P. 21–26.
64. Garattini L., Padula A. Pharmaceutical care in Italy and other European countries: between care and commerce? // Postgraduate Medicine. – 2018. – Vol. 130, No.1. – P. 52–54, DOI:10.1080/00325481.2018.1399043.
65. Merks P., Swieczkowski D., Jaguszewski M.J. Patients' perception of pharmaceutical services available in a community pharmacy among patients living in a rural area of the United Kingdom // Pharmacy Practice (Granada). – 2016. – Vol. 14, No.3. – P. 774. DOI:10.18549/PharmPract.2016.03.774.
66. Bratkowska K., Religioni U., Krysiński J., Merks P. Quality of pharmaceutical services in independent pharmacies and pharmacy chains in Poland from the patient Pperspective // Patient preference and adherence. – 2020. – Vol. 14. – P. 2459–2467. DOI: 0.2147/PPA.S284014.
67. Betlloch-Mas I., Ramón-Sapena R., Abellán-García C., Pascual-Ramírez J.C. Implementation and operation of an integrated quality management system in accordance with ISO 9001:2015 in a dermatology department // Actas Dermosifiliogr. – 2019. –Vol. 10, No.2. – P. 92–101. DOI: 10.1016/j.ad.2018.08.003.
68. Gimeno V.C., Compés C.C., Puerta A.A. Implementation of a quality management system in a nutrition unit according to ISO 9001:2008 // Nutr Hosp. – 2015. – Vol. 32, No.3. – P. 1386–1392. DOI: 10.3305/nh.2015.32.3.9403.
69. Allen L.C. Role of a quality management system in improving patient safety – laboratory aspects // Clin Biochem. – 2013. –Vol. 46, No.13–14. – P. 1187–1193. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.04.028.
70. De Silva T. Best practice in pharmacy management. Risk-based thinking: A holistic approach for pharmacy practice // Journal of Pharmacy Management. –2018. – Vol. 34, No.3. – P. 85–91.
71. Неволлина Е.В. Система менеджмента качества (СМК) в аптечной организации // Новая аптека. – 2008. – №4. – С. 70–80.
72. Джупарова И.А., Харина И.А. Методический подход к оценке системы качества в аптечной организации // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2019. – № 2. – С. 18–19.
73. Харина И.А., Джупарова И.А. Результативность системы качества в аптечной организации // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – №4. – С. 54–61.
74. Дмитришак М.В. Система менеджмента качества в аптечной организации // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. – 2020. – №2. – С. 7–16.
75. Рогов О. А., Давидов С.Б. Элементы системы менеджмента качества в аптечных организациях // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2018. – № 2. – С. 111–113.

АВТОРЫ

Клименкова Александра Александровна – ассистент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7984-3531. E-mail: al.mas@bk.ru

Геллер Лев Николаевич – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3598-6514. E-mail: levng@mail.ru

Скрипко Анна Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Ир-

кутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5844-4988. E-mail: anna_kulakova@mail.ru

Гравченко Лилиана Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0150-4468. E-mail: l.gravchenko@ismu.baikal.ru

Коржавых Элеонора Александровна – доктор фармацевтических наук, ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». ORCID ID: 0000-0002-4958-9018. E-mail: o_kea@mail.ru.

УДК 615.454.1



ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ГЕЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО С ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДОМ

Е.Ю. Загорулько, А.С. Караваева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197376, Россия Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com

Получено 26.12.2019

Принята к печати 25.11.2020

Цель. Изучение влияния вспомогательных веществ на свойства гелей с цетилпиридиния хлоридом и выбор гелеобразователей, перспективных для разработки состава геля стоматологического. При этом учитывали свойства действующего вещества, особенности конкретных гелеобразователей, а также их влияние на устойчивость, биофармацевтические и потребительские свойства гелей.

Материалы и методы. В исследовании рассматривали полимеры с различными механизмами гелеобразования. Изучали их совместимость с цетилпиридиния хлоридом, устойчивость гелей при хранении, кинетическую устойчивость и коллоидную стабильность, pH водных извлечений, намазываемость и текстурные свойства, проникающую способность методом диффузии в агар, осмотическую активность и реологические свойства гелей. Для комплексного анализа результатов исследований гелевых композиций использовали обобщенную функцию желательности.

Результаты. Устойчивые однородные гели стоматологические с цетилпиридиния хлоридом могут быть получены при использовании в качестве основы 25% полоксамера 407 и 5,0% хитозана высокомолекулярного. Введение в гели хитозана высокомолекулярного полоксамера 188 позволяет получать стабильные системы с улучшенными текстурными характеристиками, а также значительно увеличивает их осмотическую активность. Добавление агара, а также хитозана низкомолекулярного значительно уменьшает, а полоксамера 188 и полиэтиленгликолей разных молекулярных масс – увеличивает осмотическую активность гелей 25% полоксамера 407, которые характеризуются также и высокой проникающей способностью.

Заключение. По итогам комплексной оценки биофармацевтических, физико-химических и потребительских свойств гелей установлено, что в качестве основы для геля стоматологического с цетилпиридиния хлоридом могут быть рекомендованы комбинации полоксамера 407 с поливинилпирролидоном, агаром и хитозаном низкомолекулярным.

Ключевые слова: цетилпиридиния хлорид; гель стоматологический; состав; вспомогательные вещества; биофармацевтические свойства; хитозан; полоксамер; функция желательности

Список сокращений: ЛП – лекарственный препарат; ЛФ – лекарственная форма; КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза; ПВП – поливинилпирролидон; ПЭГ – полиэтиленгликоль; FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США / U.S. Food and Drug Administration

APPROACHES TO THE SELECTION OF EXCIPIENTS FOR DENTAL GEL WITH CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE

E.Yu. Zagorulko, A.S. Karavaeva

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
Bld. A, 14, Prof. Popov Str., St. Petersburg, Russia 197376

E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com

Received 26 Dec 2019

Accepted 25 Nov 2020

Для цитирования: Е.Ю. Загорулько, А.С. Караваева. Подходы к выбору вспомогательных веществ для геля стоматологического с цетилпиридиния хлоридом. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):54-63. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-54-63

© Е.Ю. Загорулько, А.С. Караваева, 2021

For citation: E.Yu. Zagorulko, A.S. Karavaeva. Approaches to the selection of excipients for dental gel with cetylpyridinium chloride. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):54-63. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-54-63

The aim of the study was to determine the excipients influence on the characteristics of gels with cetylpyridinium chloride and to select the dental gel formulation gelation agents promising for the development of dental gel compositions. Hereby, the properties of the active pharmaceutical ingredient, characteristics of the specific gelation agents, as well as their influence on stability, biopharmaceutical and application properties of gels, were taken into account.

Materials and methods. In this study, polymers with various gelation mechanisms were considered. Their compatibility with cetylpyridinium chloride as well as storing kinetic and colloid kinds of stability, pH of aqueous solutions, spreadability and textural properties, a penetration ability by the agar diffusion method, an osmotic activity and rheological properties of the gels, were examined. For a complex evaluation of gel compositions study results, a desirability function was used.

Results. Stable homogenous dental gels with cetylpyridinium chloride can be obtained by using 25% poloxamer 407 and 5.0% high molecular weight chitosan as the basis.

The addition of poloxamer 188 to high molecular weight chitosan gels can produce stable systems with improved textural characteristics as well as increase their osmotic activity. Agar and low molecular weight chitosan addition significantly decrease, whereas poloxamer 188 and various molecular weight polyethyleneglycol increase the osmotic activity of 25% poloxamer 407 gels which are also characterized by a high penetration ability.

Conclusion. A complex evaluation of biopharmaceutical, physicochemical and application properties of the gels made it possible to establish that combinations of poloxamer 407 with polyvinylpyrrolidone, agar, and low molecular weight chitosan, can be recommended as a base for a dental gel with cetylpyridinium chloride.

Keywords: cetylpyridinium chloride; dental gel; composition; excipients; biopharmaceutical properties; chitosan; poloxamer; desirability function

Abbreviations: PP – pharmaceutical preparation; DF – dosage form; CMC – carboxymethylcellulose; PVP – polyvinylpyrrolidone; PEG – polyethyleneglycol; FDA – Food and Drug Administration (U.S.)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболевания ротовой полости являются одними из наиболее распространённых. Среди них можно выделить болезни пародонта – комплекса тканей, формирующих опорный аппарат зуба, частым симптомом которых является воспаление, первично или вторично ассоциированное с развитием инфекционных микроорганизмов [1, 2].

Одной из лекарственных форм (ЛФ), применяемых для местного лечения заболеваний пародонта, являются гели стоматологические.

Зарегистрированные в России лекарственные препараты (ЛП) в данной форме относятся к местноанестезирующим и антисептическим, противомикробным, нестероидным противовоспалительным средствам. В их состав в качестве antimicrobных компонентов входят метронидазол, хлоргексидина биглюконат, цетипиридиния хлорид, цеталкония хлорид, бензалкония хлорид и их комбинации [3].

Цетипиридиния хлорид является одним из наиболее распространённых среди antimicrobных средств, назначаемых при инфекционно-воспалительных заболеваниях ротовой полости [4]. Безопасность использования данного антисептика в терапевтических концентрациях доказана данными клинических исследований и подтверждена FDA [5–7].

Среди ЛФ с цетипиридиния хлоридом, применяемых в полости рта, преобладают спреи и таблетки для рассасывания [3, 8, 9]. В составе гелей стоматологических, цетипиридиния хлорид (0,1%) представлен только в комбинации с лидокаина гидрохлоридом в составе местноанестезирующих средств, назначаемых детям при прорезывании зубов [3, 9].

В настоящее время известно большое число

исследований, посвященных разработке гелей стоматологических с субстанциями синтетического и природного происхождения, в том числе с антимикробными свойствами [10–20]. Существуют и работы по изучению местных адгезивных ЛФ с цетипиридиния хлоридом [9, 21–25]. Однако к настоящему моменту не представлено исследований, посвященных созданию монокомпонентных гелей стоматологических с цетипиридиния хлоридом. Поэтому разработка такого препарата является актуальной [9].

ЛФ для местного применения в полости рта содержат от 0,05 до 0,50% цетипиридиния хлорида [3]. Учитывая, что разрабатываемый гель будет содержать одно действующее вещество, целесообразно использовать достаточно большую его концентрацию – 0,50%.

При разработке состава геля важную роль играет выбор основы, которая будет влиять на биофармацевтические свойства ЛФ, в том числе на его проникающую способность и осмотическую активность. Увеличение времени нахождения геля на слизистой может быть достигнуто путём введения в состав полимеров с мукоадгезивными свойствами и их комбинаций, что важно учитывать при фармацевтической разработке данной ЛФ [26–29].

Известно, что свойства действующего вещества могут оказывать влияние на физико-химические и технологические свойства гелевой основы, что особенно важно для цетипиридиния хлорида, который представляет собой катионное соединение, способен влиять на конформацию молекул гелеобразователей, чувствительных к наличию ионов в системе [9, 27, 30].

Следует учитывать также и возможность химического взаимодействия цетипиридиния хлорида с

кислотами. Вопрос сочетания в одной ЛФ цетилпиридиния с веществами кислотной природы сложен и зависит от вида ЛФ, её агрегатного состояния, наличия стабилизаторов в системе, способа введения веществ и, в частности, степени замещения кислотных групп у гелеобразователей – производных целлюлозы [9, 23, 25, 31].

Таким образом, выбор вспомогательных веществ для основы геля стоматологического представляет собой комплексную задачу, которая должна быть решена путём определения биофармацевтических, технологических, физико-химических характеристик гелевых основ с учётом особенностей применения данной ЛФ.

ЦЕЛЬ. Изучение влияния вспомогательных веществ на свойства гелей с цетилпиридиния хлоридом и выбор гелеобразователей, перспективных для разработки состава геля стоматологического.

В задачи исследования входили: выбор совместимых с действующим веществом гелеобразователей и модификаторов вязкости, выбор их рабочих концентраций, исследование физико-химических и биофармацевтических свойств гелевых композиций, их комплексная оценка и выбор на её основе вспомогательных веществ для включения в состав геля стоматологического.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали субстанцию цетилпиридиния хлорид («Диаэм», Россия) и вспомогательные вещества: хитозан кислоторастворимый – высокомолекулярный (ЗАО «Биопрогресс», Россия), хитозан водорастворимый – низкомолекулярный (ЗАО «Биопрогресс», Россия), поливинилпирролидон (ПВП) (Пласдон К 29/32, ISP Pharmaceuticals, Швейцария), агар-агар (Агар 900, Qixiang, Китай), поллоксамер 407 (Kolliphor P 407, BASF, Германия), поллоксамер 188 (Kolliphor P 188, BASF, Германия), полиэтиленгликоль 300 (ПЭГ 300) (Polyethylenglycol 300, Merck, США), полиэтиленгликоль 6000 (ПЭГ 6000) (NORCHEM-008, Россия), глицерин (НеваРеактив®, Россия), карбомер (Carborol™ 974 P NF, IMCD, Нидерланды), натрия альгинат (FOODALRA®, марка 500, FOODCHEM, Китай), йотта-каррагинан (Benvisco, США), камедь ксантановую (NOW® FOODS, США), метилцеллюлозу (Methocel™ A15, DOV cemical company limited, США), карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) (Akucell® AF 2785, Akzo Nobel, Нидерланды), гуммиарабик (Instantgum™ VA, CNI, Франция). Для получения гелей карбомера использовали трис(гидроксиметил)аминометан (триметамол) (НеваРеактив®, Россия), хитозана – кислоту хлористоводородную (Ленреактив, Россия). Цетилпиридиния хлорид в гели вводили в виде 10% раствора.

Устойчивость гелей при хранении определяли путём экспозиции образцов при комнатной температуре в заполненных доверху банках оранжевого стекла

типа БТС-20-27,5-ОС-1 в течение 6 месяцев. Определяли внешний вид, однородность и консистенцию гелей.

Кинетическую устойчивость определяли при центрифугировании образцов гелей течение 15 мин при 6000 об/мин. Коэффициент кинетической устойчивости (H_k) рассчитывали по формуле (1):

$$H_k = \frac{H_1}{H_{\text{общ}}}, \quad (1)$$

где: H_1 – высота слоя выделившейся жидкости, $H_{\text{общ}}$ – общая высота слоя геля [32].

Гель считался кинетически устойчивым при $H_k=0,0$.

Коллоидную стабильность гелей определяли путём центрифугирования образцов гелей при 6000 об/мин в течение 5 мин после их замораживания и последующего размораживания [33]. Коэффициент коллоидной стабильности (K_c) рассчитывали как отношение выделившейся после центрифугирования фазы к общей высоте образца, помещённого в пробирку для центрифугирования. Для коллоидно стабильных гелей значение K_c должно быть равным 0,0.

Намазываемость и текстурные свойства определяли путём оценки распределения образца геля массой 0,5 г между стеклянными пластинками при приложении усилия в 0,5 кг [34].

Проникающую способность гелей определяли методом диффузии в агар по разработанной методике [20], основанной на классическом подходе к оценке биофармацевтических свойств мягких лекарственных форм [33].

Определение осмотической активности проводили методом равновесного диализа по Кривчинскому через полупроницаемую мембрану с диаметром пор 12–14 кДа («Orange Scietific», Бельгия) [35]. В качестве диализной среды использовали водный раствор натрия хлорида 0,9%.

Определение pH 5,0% водных извлечений гелей определяли потенциометрическим методом на pH-метре–милливольтметре pH-410 («Аквилон», Россия) с учётом требований ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия» [36].

Динамическую вязкость определяли на программируемом вискозиметре Brookfield DV-II+PRO (Brookfield Engineering Laboratories, Inc., США) с учётом требований ОФС.1.2.1.0015.15 «Вязкость» [36]. Исследовали изменение вязкости образцов в диапазоне скоростей сдвига от 10 до 200 с⁻¹ и от 200 до 10 с⁻¹. Значения крутящего момента находились в диапазоне от 30 до 80 %.

Для комплексного анализа результатов исследований гелевых композиций использовали обобщённую функцию желательности [37].

Результаты параллельных измерений обработаны в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая

обработка результатов химического эксперимента» [36].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор совместимых вспомогательных веществ

На первом этапе изучали совместимость цетилпиридиния хлорида со вспомогательными веществами, широко используемыми в составе гелей стоматологических [3, 10, 12–15, 17–19, 27]. К гелям или водным растворам вспомогательных веществ добавляли рассчитанное количество 10% раствора цетилпиридиния хлорида до получения его 0,5% концентрации в исследуемом образце и описывали полученные системы сразу и после 30 суток хранения. Были изучены смеси цетилпиридиния хлоридом с 1,0% карбомером, 2,0% йотта-каррагинаном, 8,0% гуммиарабиком, 2,0% метилцеллюлозой, 4,0% карбоксиметилцеллюлозой, 4,0% хитозаном высокомолекулярным, 6,0% хитозаном низкомолекулярным, 20% полоксамером 407, 15,0% полоксамером 188, 1,0% агар-агаром, 3,0% камедью ксантановой, 1,0% натрия альгинатом, 20,0% поливинилпирролидоном, 10,0% ПЭГ 300, 5,0% ПЭГ 6000, а также 40,0% раствором глицерина.

Установлено, что при добавлении раствора цетилпиридиния хлорида к гелям карбомера, йотта-каррагинана, натрия альгината, производных целлюлозы, ксантановой камеди и раствору гуммиарабика образуются гетерогенные системы с осадком разной структуры – от клейкой массы белого цвета для гелей каррагинана до мелкодисперсного осадка в гелях метилцеллюлозы.

Однородные системы без изменения внешнего вида образуются с хитозанами, полоксамерами, ПВП, агаром, ПЭО 300 и 6000 и глицерином. С учётом свойств образуемых водных систем в качестве основных гелеобразователей выбраны хитозан высокомолекулярный и полоксамер 407.

Полоксамер 407 представляет собой неионогенный гелеобразователь синтетического происхождения. В технологии мягких и жидких лекарственных форм используется в качестве гелеобразователя, загустителя, эмульгатора и солюбилизатора (значение гидрофильно-липофильного баланса находится в диапазоне от 18 до 23). Особенностью технологии являются термообратимые свойства. Механизм гелеобразования связан с образованием и ассоциацией мицелл при увеличении температуры [38, 39].

Хитозан – положительно заряженный гелеобразователь природного происхождения (химически модифицированный), для него известны антимикробное и ранозаживляющее действие. Свойства молекул хитозана зависят от его молекулярной массы. Механизм гелеобразования связан с ионизацией и изменением конформации молекул при взаимодействии с растворами кислот [29, 40, 41].

Хитозаны, полоксамеры, агар-агар, ПВП и ПЭГ

разных молекулярных масс обладают мукоадгезивными свойствами, которые развиваются по разным механизмам [26, 28, 29, 39]. Мукоадгезивные свойства разработанных гелей являются предметом отдельного изучения в рамках фармацевтической разработки геля стоматологического с цетилпиридиния хлоридом и не рассматриваются в данной статье.

Влияние вспомогательных веществ на свойства гелей с цетилпиридиния хлоридом

На следующем этапе выбирали рабочие концентрации гелеобразователей. Для этого исследовали текстурные, биофармацевтические и физико-химические свойства 20,0–30,0% гелей полоксамера 407 и 2,0–6,0% гелей хитозана высокомолекулярного [20]. По итогам комплексной оценки их свойств для дальнейших исследований выбраны гели, содержащие 25% полоксамера 407 и 5,0% хитозана.

Для разработки состава, удовлетворяющего требованиям к гелям стоматологическим с учётом особенностей их применения и свойств действующего вещества, составляли комбинации основных гелеобразователей с совместимыми вспомогательными веществами, и исследовали их устойчивость, pH водного извлечения, проникающую способность и осмотическую активность, намазываемость и текстурные свойства, а также органолептические свойства. Для изучения выбрано 15 составов гелей стоматологических (табл. 1).

Для составов определяли описание, устойчивость при хранении, кинетическую устойчивость и коллоидную стабильность (табл. 2).

Установлено, что после 6 месяцев хранения составы 2, 3 и 5, содержащие в качестве основного гелеобразователя высокомолекулярный хитозан, расслоились на две фазы. Расслоение гелей можно объяснить значительной разницей молекулярных масс основного гелеобразователя – хитозана высокомолекулярного (200 кДа) и модификаторов вязкости – хитозана низкомолекулярного (1–30 кДа), ПЭГ 300 и 6000, а также отсутствием синергизма при гелеобразовании. Образование гелей происходило вследствие простого физического переплетения молекул хитозана высокомолекулярного и вспомогательных веществ, что не обеспечивало стабильности полученных систем, и с течением времени гели расслаивались на две фазы – нижняя содержала преимущественно высокомолекулярный хитозан, верхняя, более легкая фаза – модификаторы вязкости.

В то же время, при комбинации высокомолекулярного хитозана с полоксамером 188 (соотношения 5:10 и 4:20) и ПВП (5,0:1,5) удалось получить устойчивые однородные системы. Однако у состава 6 наблюдалось изменение консистенции в сторону её уплотнения. Поэтому гели 2, 3, 5 и 6 исключены из дальнейшего изучения.

Таблица 1 – Составы гелей с цетилпиридиния хлоридом

Номер состава	Содержание, %											
	ЦПХ	Хитозан в.	Р 407	Хитозан н.	ПВП	Агар 900	Р 188	ПЭГ 300	ПЭГ 6000	Глицерин	НСI 10%	Вода очищенная
1	0,5	5,0	–	–	–	–	–	–	–	–	5,0	до 100,0
2	0,5	3,0	–	4,0	–	–	–	–	–	–	3,0	до 100,0
3	0,5	5,0	–	–	–	–	–	3,0	–	7,0	5,0	до 100,0
4	0,5	5,0	–	–	–	–	10,0	–	–	–	5,0	до 100,0
5	0,5	5,0	–	–	–	–	–	–	10,0	–	5,0	до 100,0
6	0,5	5,0	–	–	1,5	–	–	–	–	–	5,0	до 100,0
7	0,5	–	25,0	–	–	–	–	–	–	–	–	до 100,0
8	0,5	–	25,0	–	–	–	10,0	–	–	–	–	до 100,0
9	0,5	–	25,0	–	–	–	–	10,0	–	–	–	до 100,0
10	0,5	–	25,0	–	–	–	–	3,0	7,0	–	–	до 100,0
11	0,5	–	25,0	–	–	0,1	–	–	–	–	–	до 100,0
12	0,5	–	25,0	–	1,5	–	–	–	–	–	–	до 100,0
13	0,5	–	30,0	0,1	–	–	–	–	–	–	–	до 100,0
14	0,5	–	25,0	0,4	–	–	–	–	–	–	–	до 100,0
15	0,5	4,0	–	0,2	–	–	20,0	–	–	–	4,0	до 100,0

Примечание. ЦПХ – цетилпиридиния хлорид; хитозан в. – хитозан высокомолекулярный; Р 407 – полоксамер 407; хитозан н. – хитозан низкомолекулярный; Р 188 – полоксамер 188; НСI 10% – раствор кислоты хлористоводородной 10%

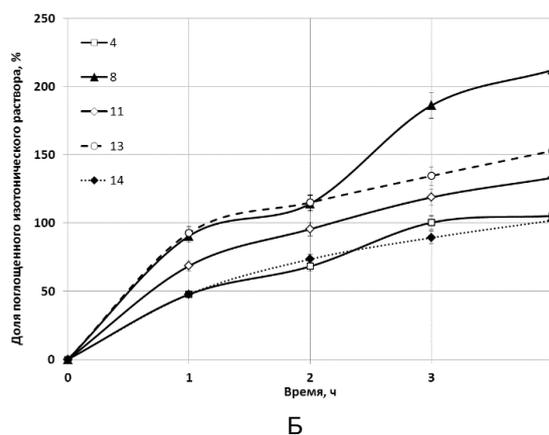
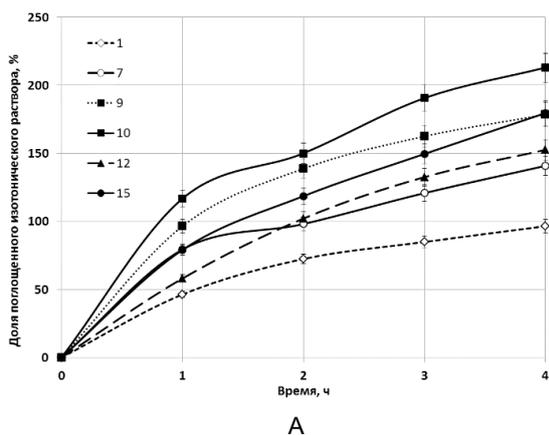


Рисунок 1 – Зависимость массовой доли поглощенного изотонического раствора от времени диализа гелей

Примечание: А – составы 1, 7, 8, 9, 10, 12 и 15; Б – составы 4, 8, 11, 13 и 14

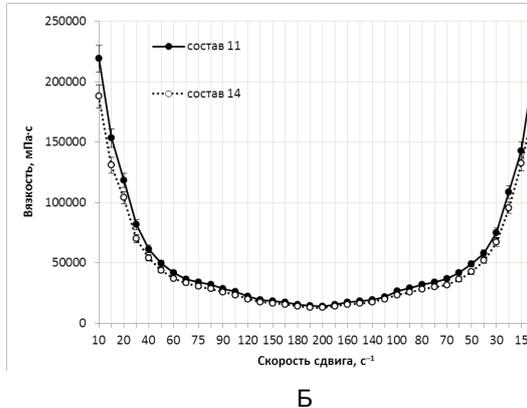
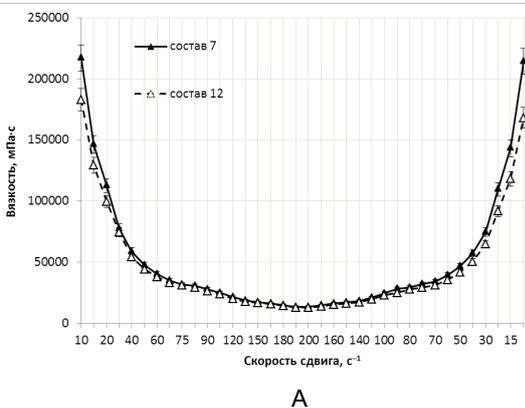


Рисунок 2 – Кривые вязкости для составов 7, 12 (А) и 11, 14 (Б) при 20°C

Таблица 2 – Устойчивость образцов гелей с цетилпиридиния хлоридом

Номер состава	Описание образцов после получения		Описание образцов после 6 месяцев хранения			
	Описание	H_k K_c	Описание	H_k K_c		
1	слегка опалесцирующая однородная плотная нетекучая масса желтоватого цвета	0,0 0,0	без изменений	0,0 0,0		
2	опалесцирующая однородная плотная нетекучая масса светло-коричневого цвета	0,0 0,0	расслоение на прозрачную жидкую и сильно опалесцирующую гелевую фазы, примерно равные по объёму	0,4 0,6		
3	опалесцирующая однородная плотная текучая масса беловатого цвета	0,0 0,0	расслоение на прозрачную жидкую (около 30% объёма) и сильно опалесцирующую гелевую фазы	0,3 0,5		
4	сильно опалесцирующая текучая масса желтоватого цвета	0,0 0,0	без изменений	0,0 0,0		
5	сильно опалесцирующая плотная текучая масса желтоватого цвета	0,0 0,0	расслоение на прозрачную жидкую и сильно опалесцирующую гелевую фазы, примерно равные по объёму	0,3 0,4		
6	сильно опалесцирующая плотная нетекучая масса желтоватого цвета	0,0 0,0	сильно опалесцирующая масса желеобразной консистенции	0,0 0,0		
7	прозрачная однородная бесцветная нетекучая плотная масса	0,0 0,0	без изменений	0,0 0,0		
8	прозрачная однородная бесцветная нетекучая плотная масса	0,0 0,0	без изменений	0,0 0,0		
9	прозрачная однородная бесцветная нетекучая плотная масса с пеной на поверхности	0,0 0,0	прозрачная однородная бесцветная нетекучая плотная масса	0,0 0,0		
10	прозрачная однородная бесцветная нетекучая плотная масса*	0,0 0,0	без изменений	0,0 0,0		
11	слегка опалесцирующая однородная бесцветная нетекучая плотная масса	0,0 0,0	без изменений	0,0 0,0		
12	слегка опалесцирующая однородная бесцветная нетекучая плотная масса*	0,0 0,0	без изменений	0,0 0,0		
13	сильно опалесцирующая однородная плотная нетекучая масса светло-коричневого цвета	0,0 0,0	без изменений	0,0 0,0		
14	опалесцирующая однородная нетекучая масса светло-коричневого цвета с лёгкой текстурой	0,0 0,0	без изменений	0,0 0,0		
15	сильно опалесцирующая однородная плотная нетекучая масса желтоватого цвета с пузырьками воздуха в объёме и пеной на поверхности	0,0 0,0	без изменений	0,0 0,0		

Примечание: *При охлаждении гель приобретает жидкую консистенцию

Таблица 3 – Характеристика образцов гелей с цетилпиридиния хлоридом

Показатель	Номер состава										
	1	4	7	8	9	10	11	12	13	14	15
рН 5% водного извлечения	5,45±0,05	5,30±0,04	6,46±0,05	6,22±0,05	6,14±0,04	6,26±0,05	6,36±0,04	6,16±0,05	5,20±0,05	5,54±0,05	5,34±0,05
Глубина диффузии в агар, мм	–	–	13,9±0,4	14,1±0,7	14,6±0,5	12,6±0,5	15,0±0,9	12,6±0,5	14,8±0,9	15,0±0,6	–
Намазываемость, см	3,3±0,3	3,8±0,4	2,7±0,3	2,6±0,2	3,1±0,3	2,6±0,4	3,1±0,2	3,0±0,3	2,9±0,3	3,0±0,4	5,0±0,3

Таблица 4 – Отклики функции желательности

Желательность	Частная функция желательности	Отклики функции желательности					
		d_1	d_2	d_3	d_4	d_5	d_6
«очень хорошо»	[0,80; 1,00]	6,80–7,40	0–5,0	20–40	4,0–5,0	гель имеет легкую текстуру, равномерно распределяется при небольшом усилии, полностью остается на поверхности распределения	нейтральный
«хорошо»	[0,63; 0,80]	6,20–6,79	5,1–10,0	41–60	3,0–3,9	гель имеет легкую текстуру, распределение незначительно затруднено, небольшая часть геля остается на распределяющей поверхности	слабо выраженный, легко поддается коррекции
«удовлетворительно»	[0,37; 0,63]	5,60–6,19	10,1–15,0	61–80	2,0–2,9	плотный гель, равномерно распределяется с усилием, большая часть геля остается на поверхности распределения	выраженный, коррекция возможна
«плохо»	[0,20; 0,37]	5,00–5,59	15,1–20,0	81–100	1,0–1,9	плотный гель, распределяется неравномерно, при этом может пениться или образовывать неэластичную пленку, которая в равной степени остается как на поверхности распределения, так и на распределяющей поверхности	очень выраженный, коррекция затруднена
«очень плохо»	[0,00; 0,2]	4,20–4,99	более 20,0	более 100	менее 1,0	плотный гель, распределение по поверхности затруднено, большая часть геля остается на распределяющей поверхности	очень выраженный, коррекция невозможна

Таблица 5 – Значения обобщенного коэффициента желательности для гелей стоматологических

Номер состава	1	4	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Значение D	0,34	0,36	0,60	0,53	0,35	0,35	0,62	0,68	0,43	0,55	0,44

У гелей на основе полоксамера 407 не наблюдались изменения свойств.

Для устойчивых составов определяли pH, намазываемость и проникающую способность (табл. 3).

На основании анализа полученных данных установлено, что составы 1 и 7, содержащие хитозан высокомолекулярный и полоксамер 407 без добавления модификаторов вязкости, имели одинаково низкие значения намазываемости. При этом добавление неоиногенного поверхностно-активного вещества, образующего мицеллы разной конформации (полоксамер 188) к гелям положительно заряженного хитозана высокомолекулярного (составы 4 и 15) улучшало их текстурные свойства, и состав 15 имел наибольшее значение намазываемости из всех изученных гелей. Дополнительно отмечено, что данный состав при распределении по поверхности образовывал пену. В то же время, введение полоксамера 188, ПВП, агара, ПЭГ 300 и 6000, а также хитозана низкомолекулярного в гели полоксамера 407 незначительно влияло на их намазываемость. Таким образом, для большинства составов необходимо дополнительное введение веществ, улучшающих их текстурные свойства.

Гели на основе полоксамера 407 характеризовались высокой проникающей способностью. Известно, что полоксамер 407 используют в качестве пенетранта в составе мягких ЛФ [38, 39]. Для приближения модели к физиологическим условиям определение проникающей способности проводили при термостатировании образцов при 37°C. При выборе условий эксперимента отмечено, что глубина диффузии в агар для гелей полоксамера при комнатной температуре выше, чем при 37°C. Данный факт можно объяснить увеличением вязкости гелей полоксамера 407 при увеличении температуры, что затрудняло их диффузию в агар.

При исследовании проникающей способности гелей на основе хитозана установлено, что образцы вбирали в себя воду и разливались по поверхности среды (составы 1, 4 и 15). Отсутствие диффузии в агар можно объяснить высокой молекулярной массой основного гелеобразователя.

Значения pH исследуемых составов близки к физиологическим значениям смешанной слюны [42].

Результаты определения осмотической активности гелей представлены на рисунке 1.

Установлено, что наименьшими значениями осмотической активности (менее 50% за первый час экспозиции) обладают составы 1, 4 и 14, содержащие хитозан высокомолекулярный, его комбинацию с поллоксамером 188 (5:10) и сочетание поллоксамера 407 и хитозана низкомолекулярного (25:0,4). При этом введение 20% поллоксамера 188 значительно увеличивает осмотическую активность геля хитозана.

Добавление агара (состав 11), а также хитозана низкомолекулярного (состав 14) значительно уменьшает осмотическую активность гелей 25% поллоксамера 407.

Осмотическая активность увеличивается с увеличением концентрации поллоксамеров 188 и 407 в составе гелей (составы 8 и 13). Введение ПЭГ 300 и 6000 (составы 10 и 9) также значительно увеличивает осмотическую активность гелей поллоксамера 407.

Наибольшим значением осмотической активности обладает состав 10: его масса за первый час экспозиции увеличивается более, чем в два раза.

Комплексная оценка составов для выбора основы геля стоматологического с цетилпиридиния хлоридом

При выборе вспомогательных веществ учитывали следующие требования к гелям стоматологическим: гелевая основа должна легко намазываться и обладать хорошими текстурными свойствами, иметь близкое к физиологическому для ротовой полости значение pH, обладать невысокой осмотической активностью во избежание потери влаги слизистыми, иметь невысокие значения проникновения (антисептики, оказывающие местное действие, не должны попадать в системный кровоток), а также обладать нейтральным вкусом [12–14, 27].

Комплексно оценить свойства гелевых составов можно с помощью обобщенной функции желательности Харрингтона [37]. С учетом перечисленных требований к гелям стоматологическим выбраны следующие отклики функции желательности:

1. d_1 – значение pH 5,0% водного извлечения;
2. d_2 – глубина диффузии в агар, мм;
3. d_3 – осмотическая активность после первого часа экспозиции, %;
4. d_4 – намазываемость, см;
5. d_5 – текстурные свойства;
6. d_6 – вкус.

Характеристика откликов функции желательности представлена в таблице 4.

Обобщенный коэффициент желательности (D) рассчитывали по формуле (2):

$$D = \sqrt[6]{d_1 \times d_2 \times d_3 \times d_4 \times d_5 \times d_6}, \quad (2)$$

Результаты определения представлены в таблице 5.

На основании проведенного анализа установле-

но, что наибольшее значение обобщенного коэффициента желательности имеет состав 12, содержащий в основе поллоксамер 407 и ПВП.

Также достаточно высокие удовлетворительные значения D имеют составы 7, 11 и 14. Их основы содержат 25% поллоксамер и его комбинации с агаром и водорастворимым хитозаном. Они могут быть использованы в качестве основы при введении вспомогательных веществ, корректирующих свойства основы.

При выборе вспомогательных веществ большое значение имеет их влияние на структурно-механические свойства гелей, поэтому на следующем этапе определяли реологические свойства составов 7, 11, 12 и 14. Кривые вязкости гелей представлены на рисунке 2.

Установлено, что все исследуемые образцы гелей имели близкие значения динамической вязкости во диапазоне скоростей сдвига от 30 до 200 с^{-1} . С увеличением скорости сдвига динамическая вязкость всех изученных составов снижалась, что позволяет отнести их к системам с псевдопластическим типом течения. Следует отметить, что все исследуемые образцы восстанавливали вязкость после снятия нагрузки, что позволяет прогнозировать сохранение структурно-механических свойств этих систем при их производстве и фасовке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цетилпиридиния хлорид образует устойчивые однородные системы с хитозанами, поллоксамерами, ПВП, агаром, ПЭГ 300 и 6000. При исследовании свойств гелей, содержащих указанные вещества в разных комбинациях, определено их влияние на свойства полученных составов. Так, установлено, что добавление поллоксамера 188 к гелям хитозана высокомолекулярного (20:4) позволяло получать стабильные системы и улучшало их намазываемость и текстурные свойства, а также значительно увеличивало их осмотическую активность. В то же время, составы хитозана высокомолекулярного с ПЭГ 300 и 6000, хитозаном низкомолекулярным (в соотношениях 5:3, 5:10 и 3:4 соответственно) требуют дополнительной стабилизации во избежание их расслаивания.

Гели на основе поллоксамера 407 характеризовались высокой проникающей способностью, на которую не оказывали значительного влияния выбранные вспомогательные вещества (поллоксамер 188, агар, хитозан низкомолекулярный, ПВП, ПЭГ 300 и 6000). Добавление агар-агара, а также хитозана низкомолекулярного значительно уменьшает, а поллоксамера 188 и ПЭГ разных молекулярных масс – увеличивает осмотическую активность гелей 25% поллоксамера 407. Следует отметить, что гели поллоксамера 407 требуют введения веществ, улучшающих и текстурные свойства.

По результатам комплексной оценки биофармацевтических, физико-химических и потребитель-

ских свойств изученных составов установлено, что в качестве основы для геля стоматологического с цетилпиридиния хлоридом могут быть использованы комбинации 25% полоксамера 407 с ПВП, агаром и хитозаном низкомолекулярным. Данные системы характеризовались псевдопластическим типом тече-

ния и восстанавливали вязкость после приложенной нагрузки в изученном диапазоне скоростей сдвига.

Выбор итогового состава может быть сделан после исследования мукоадгезивных и антимикробных свойств разработанных гелей стоматологических, чему будут посвящены дальнейшие исследования.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Ю. Загорулько – определение цели и задач исследования, планирование экспериментов и интерпретация и их результатов, выбор откликов функции желательности и расчет значений обобщенного коэффициента, подготовка рукописи статьи; А.С. Караваева – выполнение экспериментальной работы, статистическая обработка первичных данных, обсуждение результатов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Всемирная организация здравоохранения. Здоровье полости рта. 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health> (Дата обращения 09.07.2019).
2. Petersen P.E., Bourgeois D., Ogawa H. The global burden of oral diseases and risks to oral health // *Bull World Health Organ.* – 2005. – Vol. 83, No.9. – P. 661–669. DOI: /S0042-96862005000900011.
3. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения – 09.07.2019).
4. Рязанова Т.К., Варина Н.Р., Куркин В.А., Петрухина И.К., Авдеева Е.В., Климова Л.Д., Лапина А.С. Исследование номенклатуры лекарственных средств для местного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации // *Медицинский альманах.* – 2016. – Т. 5, №45. – С. 207–210.
5. Лебединская Е. А., Уткина Н. П., Мерзлова Н. Б. Оценка эффективности препаратов, содержащих цетилпиридиния хлорид, в местной терапии острых фарингитов, ларингитов и катаральной ангины у детей // *Вопросы современной педиатрии.* – 2013. – Т. 12, №1. – С. 177–180. DOI: 10.15690/vsp.v12i1.577
6. FDA (Food and Drug Administration). Department of Health and Human Service (US).. 21 CFR Part 356. Oral health care drug products for over-the-counter human use; anti-gingivitis/anti-plaque drug products; establishment of a monograph; proposed rules. Federal Register. 2003. URL: <https://federalregister.gov/a/03-12783>
7. Cetylpyridinium chloride. – URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cetylpyridinium_chloride#section=Pharmacology-and-Biochemistry (Дата обращения – 09.07. 2019).
8. Караваева А.С., Загорулько Е.Ю. Лекарственные препараты с цетилпиридиния хлоридом, применяемые для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки // *Сб. мат. VI Всероссийской науч.-практ. конф. с межд. уч. «Инновации в здоровье нации»*, Санкт-Петербург, 2018. СПб.: Изд-во СПХФУ. – С. 131–135.
9. Rösing CK, Cavagni J, Gaio EJ, Muniz FWMG, Ranzan N, Oballe HJR, Friedrich SA, Severo RM, Stewart B, Zhang YP. Efficacy of two mouthwashes with cetylpyridinium chloride: a controlled randomized clinical trial // *Braz Oral Res.* – 2017. – Vol. 31, No.47. – e47. DOI 10.1590/1807-3107BOR-2017.
10. Fini A., Bergamante V., Ceschel G. C. Mucoadhesive Gels Designed for the Controlled Release of Chlorhexidine in the Oral Cavity // *Pharmaceutics.* – 2011. – No.3. – P. 665–679. DOI: 10.3390/pharmaceutics3040665.
11. Elmowafy E., Cespi M., Bonacucina G., Soliman M.E. In situ composite ion-triggered gellan gum gel incorporating amino methacrylate copolymer microparticles: a therapeutic modality for buccal applicability // *Pharm Dev Technol.* – 2019. – Vol. 24, No.10. – P. 1258–1271. DOI: 10.1080/10837450.2019.1659314.
12. Jain H.K., Swami P.N., Gujar K.N. Formulation and evaluation of an antimicrobial mucoadhesive dental gel of Azadirachta indica and Glycyrrhiza glabra // *Int J App Pharm.* – 2019. – Vol. 11, No.2. – P. 176–184. DOI: 10.22159/ijap.2019v11i2.29723.
13. Kassab H.J., Thomas L.M., Jabir S.A. Development and physical characterization of a periodontal bioadhesive gel of gatifloxacin // *Int J App Pharm.* – 2017. – Vol. 9, No.3. – P. 31–36. DOI: 10.22159/ijap.2017v9i3.17056.
14. Raszewski Z., Nowakowska-Toporowska A., Wezgowiec J., Nowakowska D. Design and characteristics of new experimental chlorhexidine dental gels with anti-staining properties // *Adv Clin Exp Med.* – 2019. – Vol. 28, No.7. – P. 885–890. DOI: 10.17219/acem/94152.
15. Michał T., Katarzyna S., Małgorzata P., Jakub S., Adrian W., Daniel M. G., Monika T., Katarzyna W. Hydrogel Containing an Extract of Tormentillae rhizoma for the Treatment of Biofilm-Related Oral Diseases // *Nat Prod Commun.* – 2017. – Vol. 12. – No.3. – P. 417–421. DOI: 10.1177/1934578X1701200328.
16. Babickaite L., Ramanauskiene K., Grigonis A., Ivaškiene M., Daunoras G., Klimiene I., Virgailis M., Zamokas G., Inkeniene A.M., Matusėvičius A.P. Determination of antimicrobial activity of chlorhexidine gel // *Acta Pol Pharm.* – 2016. – Vol. 73, No.6. – P. 1623–1630.
17. Ashrafi B., Rashidipour M., Marzban A., Soroush S.,

- Asadpour M., Delfani S., Ramak P. Mentha piperita essential oils loaded in a chitosan nanogel with inhibitory effect on biofilm formation against *S. mutans* on the dental surface // *Carbohydrate Polymers*. – 2019. – No. 212. – P. 142–149. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.02.018.
18. Rashid M., Hossain M.F., Nounou M., Rahman M., Sarkar S., Adeyemo A., Mullins R. Compounding and Comparative Study of a Superior, Faster, and More Adaptable Lidocaine Dental Gel Formulation // *Int J Pharm Compd*. – 2019. – Vol. 23, No.3. – P.250–257.
 19. Aslani A., Malekpour N. Design, formulation, and physicochemical evaluation of periodontal propolis mucoadhesive gel // *Dental Research Journal*. – 2016. – Vol. 13, No.6. – P. 484–493. DOI: 10.4103/1735-3327.197037.
 20. Караваева, А.С. Выбор концентрации полоксамера как основы стоматологического геля с цетилпиридиния хлоридом // Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2019. СПб.: Изд-во СПХФУ. – С. 259–263.
 21. Mirtić J., Kogej K., Baumgartner S., Smistad G., Kristl J., Hiorth M. Development of Cetylpyridinium-Alginate Nanoparticles: A Binding and Formulation Study // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2016. – Vol. 511, No. 2. – P. 774–784. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.07.065.
 22. Matsuo K., Yoshihara K., Nagaoka N., Makita Y., Obika H., Okihara T., Matsukawa A., Yoshida Y., Van Meerbeek B. Rechargeable anti-microbial adhesive formulation containing cetylpyridinium chloride montmorillonite // *Acta Biomaterialia*. – 2019. – No.100. – P. 388–397. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.09.045.
 23. Ali J., Khar R., Ahuja A. Buccoadhesive erodible disk for treatment of oro-dental infections: design and characterization // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2002. – No.283. – P. 93–103. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00059-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00059-5).
 24. Collins A.E., Deasy P.B. Bioadhesive lozenge for the improved delivery of cetylpyridinium chloride // *J. Pharm. Sci.* – 1990. – No.79. – P. 116–119. DOI: 10.1002/jps.2600790208
 25. Nafee N.A., Boraie N.A., Ismail F.A., Mortada L.M. Design and characterization of mucoadhesive buccal patches containing cetylpyridinium chloride // *Acta Pharmaceutica*. – 2003. – Vol. 53, No.3. – P. 199–212.
 26. Mittal K.L. *Progress in Adhesion and Adhesives*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2015. – 496 p. DOI: 10.1002/9781119162346
 27. Gad S.C. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook. Production and Processes*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2008. – 1370 p. DOI: 10.1002/9780470259818.
 28. Russo E., Selmin F., Baldassari S. A focus on mucoadhesive polymers and their application in buccal dosage forms // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2016. – No.32 – P. 113–125. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.06.016
 29. Chatterjee B., Amalina N., Sengupta P., Mandal U.K. Mucoadhesive Polymers and Their Mode of Action: A Recent Update. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2017. – Vol. 7, No.05. – P. 195–203. DOI: 10.7324/JAPS.2017.70533.
 30. Thakur V.K., Thakur M.K. *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies: Structure and Chemistry*; Vol. 1. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2015. – 529 p. DOI: 10.1002/9781119041375.
 31. Тенцова А.И., Алюшин М.Т. Полимеры в фармации. М.: Медицина, 1985. – 256 с.
 32. Загоруйко Е.Ю., Теслев А.А. Выбор вспомогательных веществ и определение характеристик геля для приёма внутрь «Ралитин» // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 3. – С. 20–28.
 33. Тенцова А.И., Грецкий В.М. Современные аспекты исследования и производства мазей. М.: Медицина, 1980. 192 с.
 34. Кузнецова, Л.С. Разработка состава, технологии и анализ карандашей медицинских с камфорой / Л.С. Кузнецова, Т.Т. Лихота // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – №11. – С. 522–525.
 35. Илиев К.И., Бачева Н.Н., Ларионов Л.П. Биофармацевтические и фармакологические исследования мази «Лидодиклозол» // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2016. – № 2. – С. 127–131.
 36. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание. Том 1. М., 2018. – 1814 с. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/index.html (Дата обращения 09.01.2019).
 37. Harrington E.C. The desirability function // *Industrial Quality Control*. – 1965. – Vol. 21, No.10. P. 494–498.
 38. Fakhari A., Corcoran M., Schwarz A. Thermogelling properties of purified poloxamer 407 // *Heliyon*. – 2017. – No.3. – e00390. DOI: 10.1016/j.heliyon.2017.e00390.
 39. Dumortier G., Grossiord J.L., Agnely F., Chaumeil J.C. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res*. – 2006. – *Pharm Res*. 2006 Dec;23(12):2709–28. DOI: 10.1007/s11095-006-9104-4. Vol. 23, No.12. – P. 2709–2728. DOI: 10.1007/s11095-006-9104-4.
 40. Akca G., Özdemir A., Öner Z.G., Şenel S. Comparison of different types and sources of chitosan for the treatment of infections in the oral cavity // *Research on Chemical Intermediates*. – 2018. – Vol. 44, No.8. – P. 4811–4825. DOI: 10.1007/s11164-018-3338-8.
 41. Pella M.C.G., Lima-Tenorio M.K., Tenorio-Neto E.T., Guilherme M.R., Muniz E.C., Rubira A.F. Chitosan-based hydrogels: From preparation to biomedical applications // *Carbohydrate Polymers*. – 2018. – No.196. – P. 233–245. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.05.033.
 42. Денисов А.Б. Слюна и слюнные железы. М.: ПАМН, 2009. – 472 с.

АВТОРЫ

Загоруйко Елена Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ав-

тор для переписки). ORCID ID: 0000-0003-0103-3560. E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com.

Караваева Александра Сергеевна – (на момент подготовки рукописи статьи) студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. E-mail: alessandra.karavaeva.96.5@mail.ru

УДК 543.4



МУЛЬТИСЕНСОРНЫЙ ЦВЕТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРЕПАРАТОВ ДИДРОГЕСТЕРОНА, ТРОКСЕРУТИНА И АДЕМЕТИОНИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШТРИХ-КОДОВ

О.В. Моногарова¹, А.А. Чапленко², К.В. Осолок¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, гсп-1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

E-mail: o_monogarova@mail.ru

Получено 20.11.2019

Принята к печати 15.11.2020

Цель. Разработка универсального экспрессного и доступного способа определения дидрогестерона, троксерутина и адеметионина в лекарственных препаратах методом мультисенсорной цифровой цветометрии с использованием уникального двумерного кода. Разработанный подход может быть применен для быстрого выявления фальсификатов лекарственных средств на предварительном этапе анализа (до использования более дорогого специализированного оборудования).

Материалы и методы. Для реализации предложенного подхода использованы субстанции дидрогестерона («Эбботт Биолоджикалз Б.В.», Нидерланды), троксерутина (АО «Интерфарма», Прага, Чехия), адеметионина (ООО «Фармамед», Москва, Россия), капсулы троксерутина 300 мг (ООО «Пранафарм», Самара, Россия), лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения «Гептрал»® (адеметионин) 400 мг («Эбботт Лэбораториз», ГмБХ, Германия), таблетки «Дюфастон»® (дидрогестерон) 10 мг («Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.», Нидерланды). Метод мультисенсорной цветометрии реализован с использованием следующего набора из 8 сенсоров (C₁–C₈): интактный раствор – 96% (v/v) водный раствор этанола – C₁; 1 мМ спиртовой раствор антрахинонового зеленого (CAS#4403-90-1) – C₂; 0,2% водный раствор 3-метилбензотиазолинон-гидразона (CAS#1128-67-2) – C₃; 0,2% водный раствор метилоранжа (CAS#547-58-0) – C₄; 1 мМ спиртовой раствор сульфородамина В (CAS#3520-42-1) – C₅; 1 мМ спиртовой раствор 1-гидроксипирена (CAS#5315-79-7) – C₆; 1 мМ спиртовой раствор красного очаровательного АС (CAS# 25956-17-6) – C₇; 1 мМ водный раствор железа (III) хлорида – C₈. В качестве основы для чипа использовали прозрачные планшеты из полипропилена с плоским дном на 96 ячеек, объем ячейки – 350 мкл (Thermo Fischer Scientific, США, кат. № 430341). Для получения растровых изображений применяли офисный планшетный сканер Epson Perfection 1670 (CCD-матрица) со съемной крышкой. Полученные цифровые изображения ячеек обрабатывали в программе ImageJ (Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA; <http://imagej.nih.gov/ij/>) с использованием цветовой модели RGB 24 бит (8 бит на канал).

Результаты. Адекватность разработанного подхода подтверждена при анализе вышеперечисленных лекарственных препаратов. Показано, что полученные результаты не имеют статистически значимых отличий от величин, определенных спектрофотометрическим методом.

Заключение. Показана возможность использования мультисенсорной цифровой цветометрии для фармацевтического анализа. Разработанные способы определения действующих веществ могут служить хорошим дополнением к более дорогостоящим традиционным методам.

Ключевые слова: дидрогестерон; троксерутин; адеметионин; цифровая мультисенсорная цветометрия; штрих-код.

Список сокращений: RGB (КЗС) – красный, зеленый, синий; МБТГ – метилбензотиазолинон-гидразон; PC1 – главная компонента 1 / Principal Component 1; PCA – метод главных компонент / principal component analysis.

Для цитирования: О.В. Моногарова, А.А. Чапленко, К.В. Осолок. Мультисенсорный цветометрический анализ препаратов дидрогестерона, троксерутина и адеметионина с использованием штрих-кодов. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):64-72. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-64-72

© О.В. Моногарова, А.А. Чапленко, К.В. Осолок, 2021

For citation: O.V. Monogarova, A.A. Chaplenko, K.V. Osolok. Multisensory colorimetric analysis of drugs dydrogesterone, troxerutin and ademetonine using barcodes. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):64-72. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-64-72

MULTISENSORY COLORIMETRIC ANALYSIS OF DRUGS DYDROGESTERONE, TROXERUTIN AND ADEMETIONINE USING BARCODES

O.V. Monogarova¹, A.A. Chaplenko², K.V. Oskolok¹

¹ Lomonosov Moscow State University

1-3, Leninskie gory, Moscow, Russia, 119991

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

2-4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, Russia, 119435

E-mail: o_monogarova@mail.ru

Received 20 Nov 2019

Accepted 15 Nov 2020

The aim of this study is to develop a universal, rapid and affordable method for the identification of dydrogesterone, troxerutin, and ademetionine in drugs by multisensor digital colorimetry using a unique two-dimensional code. The developed approach can be applied to rapid detection of counterfeit drugs at the preliminary stage of the analysis (before using more expensive specialized equipment).

Materials and methods. To implement the proposed approach, the substances of dydrogesterone ("Abbott Biologicals B.V.", Netherlands), troxerutin (JSC "Interfarma", Prague, Czech Republic) and ademetionine (LLC "Farmamed", Moscow, Russia), troxerutin capsules 300 mg (LLC "Pranafarm", Samara, Russia), lyophilisate for an intravenous solution and the intramuscular administration "Heptral" (ademetionine) 400 mg ("Abbott Laboratories", GMBH, Germany), tablets "Duphaston" (dydrogesterone) 10 mg ("Abbott Healthcare Products B.V.", Netherlands), were used. A multisensor colorimetry method has been implemented using the following set of 8 sensors (C₁–C₈): an intact solution – a 96% (v/v) aqueous ethanol solution – C₁; 1 mM alcoholic solution of anthraquinone green (CAS#4403-90-1) – C₂; a 0.2% aqueous solution of 3-methylbenzothiazolone hydrazone (CAS#1128-67-2) – C₃; a 0.2% methyl orange aqueous solution (CAS#547-58-0) – C₄; a 1 mM alcoholic solution of sulforhodamine B (CAS#3520-42-1) – C₅; a 1 mM alcoholic solution of 1-hydroxypyrene (CAS#5315-79-7) – C₆; 1 mM alcoholic solution of allura red AC (CAS#25956-17-6) – C₇; a 1 mM aqueous solution of iron (III) chloride – C₈. Transparent flat-bottomed polypropylene plates with 96 cells, with a cell volume of 350 µl (Thermo Fischer Scientific, USA, cat. No. 430341) were used as a base for the chip. For obtaining raster images, an Epson Perfection 1670 office flatbed scanner (CCD-matrix) with a removable cover was used. The obtained digital images of the cells were processed using the ImageJ software (Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA; <http://imagej.nih.gov/ij>) with a 24-bit RGB color model (8 bits per channel).

Results. The adequacy of the developed approach was confirmed by the analysis of the above-listed drugs. It has been shown that the results obtained have no statistically significant differences from the values determined by the spectrophotometric method.

Conclusion. The possibility of using multisensor digital colorimetry for pharmaceutical analysis has been shown. The developed methods for the identification of the active substances can serve as a good supplement to more expensive traditional methods.

Keywords: dydrogesterone; troxerutin; ademetionine; digital multisensor colorimetry; barcode

Abbreviations: RGB – red, green, blue; MBTH – 3-methylbenzothiazolone hydrazone; PCA – Principal Component Analysis; PC1 – Principal Component 1

ВВЕДЕНИЕ

Для предварительного экспрессного выявления фальсификатов (ещё до использования более дорогого аналитического оборудования) целесообразно применять простые, доступные и экспрессные методы. К одним из таких методов относится цифровая цветометрия, основанная на регистрации электромагнитного излучения в видимом диапазоне длин волн для получения цветных растворов изображений с помощью цифровых устройств [1–6]. Цифровая цветометрия получила широкое распространение в фармацевтическом анализе. В данной области этот метод используют для: анализа лекарственных растений [7, 8]; оценки качества сборов, в состав которых входят порошки лекарственных трав [9–11];

определения белизны порошкообразных и таблетированных лекарственных средств [12]; определения биологически активных веществ и лекарственных средств как по их собственной окраске, так и по окраске продуктов цветных реакций, используемых в фармакопейных тестах [12]; определения наркотических средств и запрещённых препаратов [13, 14].

Цифровая цветометрия сочетает доступность химических тест-методов с визуальным детектированием и характеристики инструментальных методов, прежде всего, оптической молекулярной спектроскопии. Предельно низкая стоимость анализа обусловлена возможностью измерения аналитического сигнала с помощью бытовых цифровых оптических устройств, не сертифицированных в качестве средств измерения [1, 5, 15, 16].

Несмотря на очевидные преимущества, цветометрический метод не лишен ряда ограничений, к главным из которых следует отнести низкую селективность [4, 17]. Для повышения селективности метода предложено использование молекулярных сенсоров [18]. В качестве сенсоров целесообразно применять ячейку из нескольких хромогенных агентов, в которой одновременно можно провести серию аналитических реакций. Метод мультисенсорной цветометрии [19–29] основан на получении окрашенных продуктов взаимодействия аналита с молекулярными сенсорами, извлечении информации об их цветовых характеристиках и последующем преобразовании в дискретный «штрих-код» вещества, который можно использовать для химического анализа [17, 30]. Уникальный цветометрический двумерный код позволяет судить как о природе, так и о содержании активного вещества в препарате при минимальном уровне информационного шума [17, 30]. Для формирования «штрих-кодов» целесообразно выбирать такие сенсоры и цветовые каналы, значения светлот которых коррелируют с содержанием аналита. Под светлотой понимают координату цвета по одному из цветовых каналов в системе RGB (изменяется в диапазоне от 0 до 255).

В качестве объектов анализа были выбраны препараты трёх различных фармакологических групп. Дидрогестерон представляет собой синтетический прогестаген, полностью обеспечивающий наступление фазы секреции в эндометрии при эндометриозе и дисменорее. Троксерутин – флавоноид, препарат-флеботоник, оказывающий венотонизирующее, ангиопротективное, противовоспалительное, противовоспалительное и антиоксидантное действие. Адеметионин – антиоксидантное, гепатопротективное, детоксирующее средство. Структурные формулы действующих веществ представлены на рисунке 1. Разработка альтернативных способов их определения, пригодных для предварительного скринингового анализа лекарственных препаратов, является важной и актуальной задачей фармацевтической и аналитической химии.

ЦЕЛЬ. Разработка универсального способа мультисенсорного цифрового цветометрического анализа лекарственных препаратов различных фармакологических групп на примере дидрогестерона, троксерутина и адеметионина. Разработанный комплекс молекулярных сенсоров в сочетании с новыми подходами к обработке аналитического сигнала позволит проводить определение вышеуказанных действующих веществ в лекарственных препаратах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Для реализации предложенного подхода использованы субстанции дидрогестерона («Эбботт Биолоджиалз Б.В.», Нидерланды), троксерутина (АО «Интерфарма», Прага, Чехия) и адеметионина (ОО «Фармамед», Москва, Россия), капсулы троксерутина 300 мг (ОО «Пранафарм», Самара, Россия), лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения «Гептрал»® (адеметионин) 400 мг («Эбботт Лэбораториз», ГмБХ,

Германия), таблетки «Дюфастон»® (дидрогестерон) 10 мг («Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.», Нидерланды).

Материалы

Для проведения количественного анализа была приготовлена серия градуировочных растворов субстанций троксерутина и адеметионина (4,0–20,0 мг/мл) с шагом 4 мг/мл, дидрогестерона (1,0–3,0 мг/мл) с шагом 0,5 мг/мл. Диапазон концентраций подобран таким образом, чтобы содержание действующего вещества в реальном лекарственном препарате находилось в середине градуировочной зависимости.

Градуировочные растворы проанализированы методом мультисенсорной цветометрии с использованием следующего набора сенсоров (C1–C8): интактный раствор – 96% (v/v) водный раствор этанола – C₁; 1 мМ спиртовой раствор антрахинонового зеленого (CAS#4403-90-1) – C₂; 0,2% водный раствор 3-метилбензотиазолинон-гидразона (МБТГ) (CAS#1128-67-2) – C₃; 0,2% водный раствор метилоранжа (CAS#547-58-0) – C₄; 1 мМ спиртовой раствор сульфородамина В (CAS#3520-42-1) – C₅; 1 мМ спиртовой раствор 1-гидроксипирена (CAS#5315-79-7) – C₆; 1 мМ спиртовой раствор красного очаровательного АС (CAS# 25956-17-6) – C₇; 1 мМ водный раствор железа (III) хлорида – C₈.

Оборудование

В качестве основы для чипа использовали прозрачные планшеты из полипропилена с плоским дном на 96 ячеек [31–33], объем ячейки – 350 мкл (Thermo Fischer Scientific, США, кат. №430341). В ячейки планшета с помощью дозаторов Biohit mLine (Sartorius, США) помещали по 100 мкл спиртовых растворов субстанций, растворов-сенсоров (C₁–C₈) и воды очищенной. Число сенсоров определяли так, чтобы на одном планшете можно было провести анализ наибольшего числа проб (8 сенсоров по числу строк планшета).

Для получения растровых изображений применяли офисный планшетный сканер Epson Perfection 1670 (CCD-матрица) со съемной крышкой. Сканирование планшета с образцами проводили с помощью программы Epson Scan в режиме Professional Mode (разрешение 600 dpi, глубина цвета 24 bit). Параметры «Color Restoration», «Unsharp Mask Filter» и «Descreening Filter» были отключены.

Для выполнения цифрового цветометрического анализа с использованием 96-луночного планшета («Thermo Fischer Scientific», США, кат. № 1256604) была изготовлена тефлоновая рамка-вкладыш размером 210×297×17 мм с центральным прямоугольным вырезом (128×86 мм), которую помещали под крышкой офисного планшетного сканера формата А4. Это позволило: ускорить и формализовать процедуру установки планшета на рабочем стеклянном столе сканера; зафиксировать координаты и условия освещения планшета электролюминесцентной лампой, встроенной в каретку; минимизировать боковые паразитные засветки планшета с субстратами внешними источниками излучения; повысить точность результатов измерения светлоты цветовых каналов растровых изображений планшета.

В качестве аналитического сигнала использовали разность светлот цветочных каналов между лункой с аналитом и интактной лункой. Полученные цифровые изображения ячеек обрабатывали в программе Image J (Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA; <http://imagej.nih.gov/ij>) с использованием цветочной модели RGB 24 bit (8 бит на канал), в каждой лунке выделяли центральную область и для нее получали 3 усредненных значения светлоты – по одному для каждого цветочного RGB-канала. Выбор цветочных каналов осуществляли эмпирически.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цветометрический полуколичественный анализ препаратов троксерутина, дидрогестерона и адемeтионина

Полученные значения светлот RGB-каналов обработаны в табличном редакторе MS Excel, подобраны оптимальные пороговые значения разности светлот каналов для анализируемого раствора и интактной ячейки (значения, выше которых условно обозначены «1», ниже – «0») (табл. 1), сформированы цветометрические «штрих-коды» (табл. 2). При выборе оптимального порогового значения разности светлот были соблюдены следующие требования: код должен быть уникальным; разница в кодировании между соседними концентрациями должна быть минимальной (1–2 значения). Для удовлетворения этих требований целесообразно установить индивидуальные пороговые значения для каждого канала. Эта проблема была решена с помощью программы MS Excel (надстройка «Поиск решения»).

Представленные одномерные «штрих-коды» могут быть объединены в двумерный код (табл. 3), который позволяет как судить о природе, так и оценивать содержание активного вещества в препарате с минимальным уровнем информационного шума. Интерпретация двумерного кода для идентификации и определения веществ возможна как в визуальном, так и в «инструментальном» режиме, например, с помощью программного сканера «штрих-кода» на смартфоне после его предварительной настройки. Последний режим особенно полезен при обработке больших массивов данных для повышения достоверности полученных результатов анализа.

Таким образом, техника полуколичественного анализа лекарственных средств может быть сведена до сравнения кода испытуемого раствора с соответствующим кодом стандартного раствора с известной концентрацией. Поскольку погрешность результатов полуколичественного анализа изначально довольно высока, нет необходимости в использовании мало-доступного стандартного образца. Достаточно лишь воспроизвести описанные условия измерения аналитического сигнала и использовать готовый набор двумерных штрих-кодов.

Цветометрический количественный анализ препаратов дидрогестерона, троксерутина и адемeтионина

Для количественного анализа целесообразно

использовать не все цветочные каналы и сенсоры, а лишь те значения светлот, которые коррелируют с содержанием аналита. Рассчитаны коэффициенты детерминации (r^2) для всех определяемых веществ, сенсоров и цветочных каналов; выделены сенсоры и каналы, для которых значение $r^2 > 0,99$ – критерий линейности для методик фармацевтического анализа. Таким образом, для анализа троксерутина были выбраны 4 цветочных канала (G_4 , G_5 , R_7 и R_8); для дидрогестерона – 5 (R_2 , G_4 , G_6 , B_6 и R_7); для адемeтионина – 6 (R_2 , G_2 , R_3 , B_3 , G_5 и G_7).

Для апробации разработанного подхода был проведен цветометрический анализ следующих лекарственных препаратов: таблеток дидрогестерона «Дюфастон»® 10 мг, капсул троксерутина 300 мг и лиофилизата адемeтионина «Гептрал»® 400 мг. С целью выбора оптимального способа определения действующего вещества проведено сравнение метрологических характеристик методик с использованием всех предложенных цветочных каналов и сенсоров. Содержание активного вещества в препаратах определяли способом градуировочного графика. Результаты определения действующих веществ в указанных лекарственных препаратах с применением разработанного подхода представлены в таблице 4.

Для всех вариантов цветометрических методик доказано равенство средних с использованием модифицированного t -критерия Стьюдента для независимых выборок ($P = 0,95$). Из приведенной таблицы видно, что лучшими метрологическими характеристиками обладают способы определения троксерутина с использованием R-канала сенсора 7, адемeтионина – G-канала сенсора 2, дидрогестерона – R-канала сенсора 2. Из представленных данных видно, что результаты анализа лекарственных препаратов методом мультисенсорной цифровой цветометрии хорошо согласуются с данными, заявленными производителем (полученные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и спектрофотометрическим методом).

Использование способа главных компонент для количественного анализа препаратов дидрогестерона, троксерутина и адемeтионина

Перспективным представляется подход, в котором набор значений светлот цветочных каналов рассматривают как некий «цветометрический спектр», когда данные могут быть обработаны с помощью хемометрических алгоритмов, из которых наиболее часто используется метод главных компонент (PCA, Principal Component Analysis). В этом случае имеется возможность, с одной стороны, выбрать всю полезную информацию от всех сенсоров по всем каналам сразу, с другой – снизить уровень информационного шума и повысить точность результатов анализа. Для апробации хемометрических подходов использовали серию градуировочных растворов субстанций троксерутина и адемeтионина (4,0–20,0 мг/мл) с шагом 4 мг/мл, дидрогестерона (1,0–3,0 мг/мл) с шагом 0,5 мг/мл. Значения первой главной компоненты (PC1) были рассчитаны по формулам.

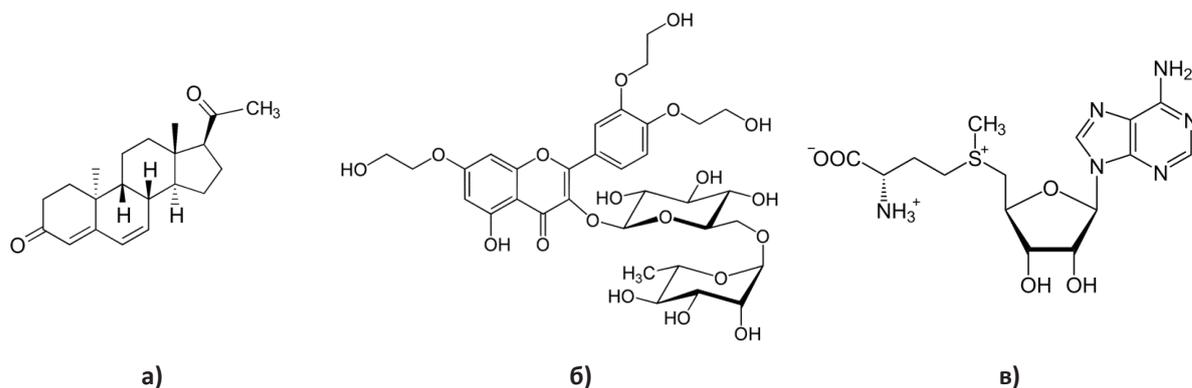


Рисунок 1 – Структурные формулы дигидрогестерона (а), троксерутина (б), адеметионина (в)

Таблица 1 – Цветометрические коды, соответствующие различным концентрациям дигидрогестерона, троксерутина и адеметионина

Дигидрогестерон						
с, мг/мл	ΔR_2	ΔG_4	ΔG_6	ΔB_6	ΔR_7	
Пороговое значение разности светлот	127	92	30	50	80	
1,0	0	0	0	0	1	
1,5	1	0	0	0	1	
2,0	1	0	0	1	1	
2,5	1	1	0	1	1	
3,0	1	1	1	1	1	
Троксерутин						
с, мг/мл	ΔG_4	ΔG_5	ΔR_7	ΔR_8		
Пороговое значение разности светлот	125	91	82	92		
4 и менее	0	0	0	0		
8	1	0	0	0		
12	1	1	0	0		
16	1	1	1	0		
20	1	1	1	1		
Адеметионин						
с, мг/мл	ΔR_2	ΔG_2	ΔR_3	ΔB_3	ΔG_5	ΔG_7
Пороговое значение разности светлот	127	92	30	50	80	101
4	0	0	0	0	1	0
8	0	1	1	0	1	0
12	0	1	1	1	1	0
16	0	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1

Таблица 2 – Шкала «штрих-кодов», соответствующих различным концентрациям дигидрогестерона, троксерутина и адеметионина

Дигидрогестерон		Троксерутин		Адеметионин	
с, мг/мл	«Штрих-код»	с, мг/мл	«Штрих-код»	с, мг/мл	«Штрих-код»
1,0		4		4	
1,5		8		8	
2,0		12		12	
2,5		16		16	
3,0		20		20	

Таблица 3 – Двумерные «штрих-коды» для одновременного анализа дигидрогестерона, троксерутина и адеметионина

Действующее вещество, с, мг/мл	C ₁		C ₂		C ₃		C ₄		C ₅		C ₆		C ₇		C ₈		
	R	G	B	R	G	B	R	G	B	R	G	B	R	G	B	R	G
Дигидрогестерон (2,5 мг/мл)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
1,0				█									█				
1,5			█										█				
2,0			█	█								█	█				
2,5			█	█	█			█				█	█	█			
3,0			█	█	█	█		█			█	█	█	█			
Троксерутин (16 мг/мл)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
4								█									
8								█									
12								█									
16								█									
20								█							█		
Адеметионин (8 мг/мл)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
4																	
8				█													
12				█	█		█										
16				█	█	█											
20			█	█	█	█								█			

Примечание: C₁–C₈ – сенсоры; тёмная заливка ячейки соответствует наличию сигнала, светлая – его отсутствию

Таблица 4 – Результаты определения действующих веществ в лекарственных препаратах методом мультисенсорной цифровой цветометрии с использованием различных цветных каналов и сенсоров

Сенсор и цветовой канал	Содержание действующего вещества, мг/ед.		s_r (для цифровой цветометрии)
	Спектрофотометрия (n = 3, P = 0,95)	Цифровая цветометрия (n = 11, P = 0,95)	
Дидрогестерон			
R ₂	10,2 ± 0,1	11,1 ± 1,2	0,048
G ₄		8,4 ± 1,0	0,053
G ₆		7,0 ± 0,8	0,050
B ₆		6,2 ± 0,6	0,042
R ₇		14,4 ± 1,7	0,053
Троксерутин			
G ₄	287 ± 2	294 ± 23	0,036
G ₅		284 ± 25	0,040
R ₇		290 ± 20	0,036
R ₈		291 ± 18	0,028
Адеметионин			
R ₂	391 ± 4	393 ± 42	0,048
G ₂		395 ± 19	0,022
R ₃		389 ± 27	0,031
B ₃		388 ± 28	0,033
G ₅		400 ± 35	0,040
G ₇		376 ± 24	0,029

Таблица 5 – Результаты мультисенсорного цветометрического определения действующих веществ в лекарственных препаратах с применением метода главных компонент

Содержание действующего вещества, мг/ед.		s_r (для цифровой цветометрии)
Спектрофотометрия (n = 3, P = 0,95)	Цифровая цветометрия (n = 11, P = 0,95)	
Дидрогестерон		
10,2 ± 0,1	11,0 ± 0,8	0,031
Троксерутин		
287 ± 2	290 ± 7	0,016
Адеметионин		
391 ± 4	388 ± 9	0,020

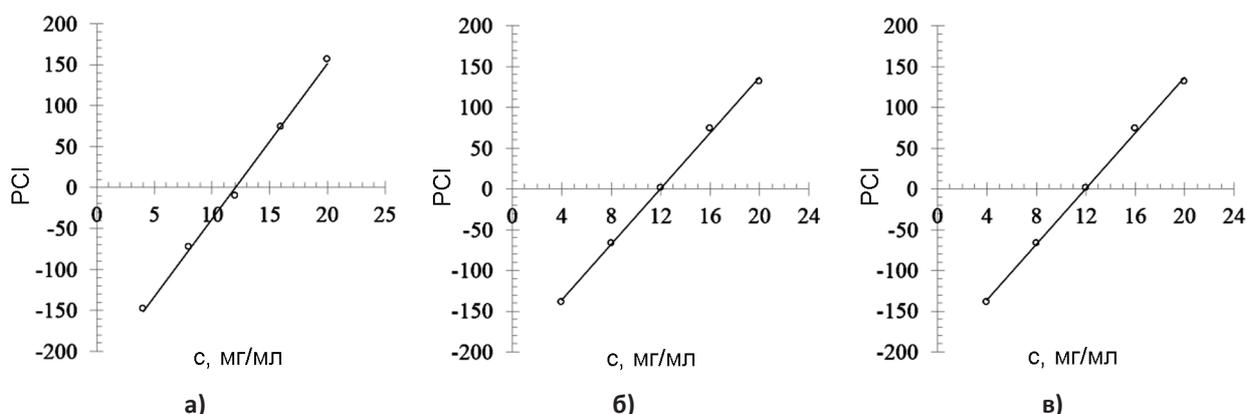


Рисунок 2 – Зависимость первой главной компоненты от концентрации дидрогестерона (а), троксерутина (б), адеметионина (в) в градуировочных растворах

Для дидрогестерона:

$$PC1 = -0,01 \cdot \Delta G_1 - 0,31 \cdot \Delta R_2 - 0,02 \cdot \Delta G_2 - 0,23 \cdot \Delta B_2 - \\ - 0,01 \cdot \Delta R_3 - 0,01 \cdot \Delta G_3 - 0,35 \cdot \Delta B_3 - 0,01 \cdot \Delta R_4 - 0,21 \cdot \Delta G_4 - 0,01 \cdot \Delta B_4 + \\ + 0,01 \cdot \Delta R_5 - 0,44 \cdot \Delta G_5 - 0,40 \cdot \Delta B_5 - 0,01 \cdot \Delta R_6 - 0,09 \cdot \Delta G_6 - 0,22 \cdot \Delta B_6 - \\ - 0,24 \cdot \Delta R_7 - 0,09 \cdot \Delta G_7 - 0,02 \cdot \Delta B_7 - 0,04 \cdot \Delta R_8 - 0,46 \cdot \Delta G_8 - 0,03 \cdot \Delta B_8$$

Для троксерутина:

$$PC1 = 0,02 \cdot \Delta R_1 + 0,10 \cdot \Delta G_1 + 0,05 \cdot \Delta B_1 + 0,38 \cdot \Delta R_2 + 0,01 \cdot \Delta G_2 + 0,31 \cdot \Delta B_2 + \\ + 0,17 \cdot \Delta R_3 + 0,48 \cdot \Delta G_3 + 0,21 \cdot \Delta B_3 + 0,13 \cdot \Delta G_4 + 0,14 \cdot \Delta B_4 + \\ + 0,23 \cdot \Delta R_5 + 0,16 \cdot \Delta G_5 + 0,38 \cdot \Delta B_5 + 0,17 \cdot \Delta R_6 + 0,18 \cdot \Delta G_6 + \\ + 0,23 \cdot \Delta R_7 + 0,01 \cdot \Delta G_7 + 0,02 \cdot \Delta B_7 + 0,27 \cdot \Delta R_8 - 0,02 \cdot \Delta G_8 + 0,02 \cdot \Delta B_8$$

Для адеметионина:

$$PC1 = 0,02 \cdot \Delta R_1 + 0,01 \cdot \Delta G_1 + 0,27 \cdot \Delta R_2 + 0,54 \cdot \Delta G_2 + 0,03 \cdot \Delta B_2 + \\ + 0,28 \cdot \Delta R_3 + 0,09 \cdot \Delta G_3 + 0,29 \cdot \Delta B_3 + 0,02 \cdot \Delta R_4 + 0,08 \cdot \Delta G_4 + 0,01 \cdot \Delta B_4 + \\ + 0,01 \cdot \Delta R_5 + 0,16 \cdot \Delta G_5 + 0,01 \cdot \Delta G_6 + 0,13 \cdot \Delta B_6 + \\ + 0,43 \cdot \Delta G_7 + 0,01 \cdot \Delta B_7 + 0,02 \cdot \Delta R_8 + 0,12 \cdot \Delta G_8 + 0,46 \cdot \Delta B_8$$

Можно отметить наличие линейной корреляции между значением первой главной компоненты (PC1) и содержанием дидрогестерона, троксерутина и адеметионина в градуировочных растворах (рис. 2), что может быть использовано для определения содержания указанных действующих веществ в препаратах. Результаты определения действующих веществ в лекарственных препаратах с применением разработанного подхода представлены в таблице 5.

Полученные результаты согласуются с данными, заявленными производителем. Из таблиц 4 и 5 следует, что использование метода главных компонент позволяет улучшить воспроизводимость результатов анализа по сравнению с применением градуировочной зависимости по выбранным сенсору и цветовому каналу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен эффективный подход (потенциально имеющий широкое применение) к скрининговому анализу лекарственных средств различных фармакологических групп методом мультисенсорной цифровой цветометрии после предварительной пробоподготовки. Одновременное использование нескольких химических сенсоров в чипе обеспечивает достаточную селективность. Дискретизация мультисенсорного сигнала позволяет получить уникальный штрихкод, подходящий для идентификации и определения действующих веществ в препаратах. Разработанные способы определения действующих веществ могут служить хорошим дополнением к более дорогостоящим традиционным методам.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова АААА-А21-121011590089-1 «Развитие высокоинформативных и высокотехнологичных методов химического анализа для защиты экосистем, создания новых материалов и передовых производственных технологий, перехода к экологически чистой и ресурсосберегающей энергетике, развития природоподобных технологий, высокотехнологичного здравоохранения и рационального природопользования».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Апари В.В., Горбунова М.В., Исаченко А.И., Дмитриенко С.Г., Золотов Ю.А. Использование бытовых цветорегистрирующих устройств в количественном химическом анализе // Журнал аналитической химии. – 2017. – Т. 72, № 11. – С. 963–977. DOI: 10.7868/S0044450217110019
2. Иванов В.М., Моногарова О.В., Осолок К.В. Возможности и перспективы развития цветометрического метода в аналитической химии // Журнал аналитической химии. – 2015. – Т. 70, № 10. – С. 1011–1025. DOI: 10.7868/S0044450215100114
3. Моногарова О.В., Осолок К.В., Апари В.В. Цветометрия в химическом анализе // Журнал аналитической химии. – 2018. – Т. 73, № 11. – С. 857–867. DOI: 10.1134/S0044450218110063
4. Химченко С.В., Экспериандова Л.П. Цветометрия в инструментальном и визуальном тест-анализе. Lambert Academic Publishing. – 2014. – 220 с.
5. Шульц Э.В., Моногарова О.В., Осолок К.В. Цифровая цветометрия: аналитические возможности и перспективы использования // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2019. – Т. 60, № 2. – С. 79–87.
6. Черноусова О.В., Рудаков О.Б. Цифровые изображения в аналитической химии для количественного и качественного анализа // Химия, физика и механика материалов. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 55–125.
7. Погочкая А.А., Бузук Г.Н. Применение сканера и компьютерных программ цифровой обработки изображений для количественного определения алкалоидов в листьях маклеи сердцевидной // Вестник фармации. – 2009. – Т. 46, № 4. – С. 32–38.

8. Ершик О.А., Бузук Г.Н. Применение сканера и компьютерных программ цифровой обработки изображений для количественного определения фенольных соединений корневищ с корнями сабельника болотного // Вестник фармации. – 2008. – Т. 42, № 4. – С. 6–12.
9. Иванкова М.Н., Бузук Г.Н. Цветометрический метод определения состава порошков из лекарственного растительного сырья // Вестник фармации. – 2010. – Т. 50, № 4. – С. 22–28.
10. Вернигорова М.Н., Бузук Г.Н. Цветометрическая методика определения компонентного состава порошков травы череды трехраздельной (*Bidens Tripartita* L.) // Вестник фармации. – 2013. – Т. 62, № 4. – С. 28–33.
11. Бузук Г.Н., Кузьмичева Н.А. Цветометрический и денситометрический методы анализа в стандартизации таблеток «Аскорутин» и «Рутаскорбин» // Вестник фармации. – 2011. – Т. 53, № 3. – С. 12–18.
12. Рудакова Л.В., Васильева А.П., Шведов Г.И., Поплавская Е.В. Цифровые технологии для определения цветности и белизны лекарственных средств // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2012. – Т. 215, № 2. – С. 38–40.
13. Choodum A., Daeid N.N. Rapid and semi-quantitative presumptive tests for opiate drugs // Talanta. – 2011. – Vol. 86. – P. 284–292. DOI: 10.1016/j.talanta.2011.09.015
14. Choodum A., Parabun K., Daeid N.N., Kanatharana P., Wongniramaikul W. Real time quantitative colourimetric test for methamphetamine detection using digital and mobile phone technology // Forensic Science International. – 2014. – Vol. 235. – P. 8–13. DOI: 10.1016/j.forsciint.2013.11.018
15. Oskolok K.V., Shults E.V., Monogarova O.V., Chaplenko A.A. Optical molecular analysis using office flatbed photo scanner: new approaches and solutions // Talanta. 2018. – Vol. 178. – P. 377–383. DOI: 10.1016/j.talanta.2017.09.049
16. Осолок К.В., Шульц Э.В., Моногарова О.В., Чапленко А.А. Оптический молекулярный анализ фармацевтических препаратов с использованием офисного планшетного сканера: цветометрия и фотометрия // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т. 20, № 8. – С. 22–27.
17. Monogarova O.V., Chaplenko A.A., Oskolok K.V. Multisensory digital colorimetry to identify and determination of active substances in drugs // Sensors and Actuators, B: Chemical. – 2019. – Vol. 299 (in press). DOI: 10.1016/j.snb.2019.126909
18. Ушаков Е.Н., Алфимов М.В., Громов С.П. Принципы дизайна оптических молекулярных сенсоров и фотоуправляемых рецепторов на основе краун-эфиров // Успехи химии. – 2008. – Т. 77, № 1. – С. 39–59.
19. Kangas M.J., Ernest A., Lukowicz R.M., Mora A.V., Quossi A., Perez M., Kyes N., Holmes A.E. The identification of seven chemical warfare mimics using a colorimetric array // Sensors. – 2018. – Vol. 18, № 4291. – P. 1–8. DOI: 10.3390/s18124291
20. Kangas M.J., Wilson K.L., Burks L.M., Atwater J., Lukowicz R.M., Garver B., Mayer M., Havenridge S., Holmes A.E. An improved comparison of chemometric analysis for the identification of acids and bases with colorimetric sensor arrays // International Journal of Chemistry. – 2018. – Vol. 10. – P. 36–55. DOI:10.5539/ijc.v10n2p36
21. Kangas M.J., Burks R.M., Atwater J., Lukowicz R.M., Garver B., Holmes A.E. Comparative chemometric analysis for classification of acids and bases via a colorimetric sensor array // Journal of Chemometrics. – 2017. – P. e2961. DOI: 10.1002/cem.2961
22. Zhang C., Bailey D.P., Suslick K.S. Colorimetric sensor arrays for the analysis of beers: A feasibility study // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2006. – Vol. 54, № 14. – P. 4925–4931. DOI: 10.1021/jf060110a
23. Zhang C., Suslick K.S. A colorimetric sensor array for organics in water // Journal of the American Chemical Society. – 2005. – Vol. 127, № 33. – P. 11548–11549. DOI: 10.1021/ja052606z
24. Palacios M.A., Wang Z., Montes V.A., Zyryanov G.V., Anzenbacher P.Jr. Rational design of a minimal size sensor array for metal ion detection // Journal of the American Chemical Society. – 2008. – Vol. 130, № 31. – P. 10307–10314. DOI: 10.1021/ja802377k
25. Feng L., Musto C.J., Kemling J.W., Lim S.H., Zhong W., Suslick K.S. Colorimetric sensor array for determination and identification of toxic industrial chemicals // Analytical Chemistry. – 2010. – Vol. 82, № 22. – P. 9433–9440. DOI: 10.1021/ac1020886
26. Lin H., Suslick K.S. A colorimetric sensor array for detection of triacetone triperoxide vapor // Journal of the American Chemical Society. – 2010. – Vol. 132, № 44. – P. 15519–15521. DOI: 10.1021/ja107419t
27. Carey J.R., Suslick K.S., Hulkower K.I., Imlay J.A., Imlay K.R.C., Ingison C.K., Ponder J.B., Sen A., Wittrig A.E. Rapid identification of bacteria with a disposable colorimetric sensing array // Journal of the American Chemical Society. – 2011. – Vol. 133, № 19. – P. 7571–7576. DOI: 10.1021/ja201634d
28. Suslick B.A., Feng L., Suslick K.S. Discrimination of complex mixtures by a colorimetric sensor array: coffee aromas // Analytical Chemistry. – 2010. – Vol. 82, № 5. – P. 2067–2073. DOI: 10.1021/ac902823w
29. Goodey A. Development of multianalyte sensor arrays composed of chemically derivatized polymeric microspheres localized in micromachined cavities // Journal of the American Chemical Society. – 2001. – Vol. 123, № 11. – P. 2559–2570. DOI: 10.1021/ja003341l
30. Моногарова О.В., Чапленко А.А., Осолок К.В. Идентификация и определение левомицетина в лекарственных препаратах методом мультисенсорной цифровой цветометрии // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2020. – Т. 61, № 1.
31. Johnke H. Detecting concentration of analytes with DETECHIP: a molecular sensing array // Journal of Sensor Technology. – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 94–99. DOI: 10.4236/jst.2013.3301
32. Smith A. Improved image analysis of DETECHIP® allows for increased specificity in drug discrimination // Journal of Forensic Research. – 2012. – Vol. 3, № 8. – P. 161–164. DOI: 10.4172/2157-7145.1000161
33. Okuom M.O., Holmes A.E. Developing a color-based molecular sensing device: DETECHIP® // Sensors & Transducers. – 2014. – Vol. 183, № 12. – P. 30–33.

АВТОРЫ

Моногарова Оксана Викторовна – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры аналитической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». ORCID ID: 0000-0002-5790-1462. Researcher ID: S-6930-2016. E-mail: o_monogarova@mail.ru

Чапленко Александр Андреевич – кандидат фармацевтических наук, доцент ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сече-

новский Университет). ORCID ID: 0000-0003-1176-4658. E-mail: a.a.chaplenko@yandex.ru

Осолок Кирилл Владимирович – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры аналитической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». ORCID ID: 0000-0002-7785-4835. Researcher ID: O-2504-2014. E-mail: k_oskolok@mail.ru

УДК 615.065



ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАНЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА СИСТЕМЫ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

А.В. Матвеев^{1,2}, Е.А. Егорова¹, Е.И. Коняева¹, Э.Ю. Бекирова¹, Л.А. Аджимамутова¹

¹ Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение)
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»
295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, строение 1

E-mail: avmcsmu@gmail.com

Получено 15.11.2020

Принята к печати 15.02.2021

Недостаток железа является наиболее распространенным дефицитом питательных микроэлементов во всем мире. Профилактика и лечение железодефицитных состояний является одной из важнейших проблем здравоохранения многих стран мира. Основными проблемами при этом остается своевременная постановка диагноза, устранение первопричины заболевания, а также выбор заместительной терапии препаратами железа и коррекции нежелательных реакций, возникающих при их применении.

Цель. Изучение особенностей развития нежелательных реакций антианемических препаратов у пациентов, проживающих на территории Республики Крым.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись зарегистрированные за период 2009–2018 гг. на территории Республики Крым случаи возникновения нежелательных реакций при применении группы антианемических препаратов. Основными направлениями анализа карт-извещений стало изучение серьезности нежелательных реакций, достоверности причинно-следственной связи между подозреваемыми лекарственными препаратами и возникающими нежелательными реакциями, а также проблем, связанных с применением антианемических лекарственных средств (Drug related problems, DRP).

Результаты. Лидерами по частоте развития нежелательных реакций среди антианемических препаратов стали препараты железа в комбинации с другими препаратами (28 случаев, 42,4% от всех случаев развития НР). Наибольшее количество случаев было зарегистрировано у пациентов в возрасте от 18 до 30 лет, при этом преобладали пациенты женского пола. Среди клинических проявлений нежелательных реакций преобладали случаи развития реакций лекарственной гиперчувствительности различной степени тяжести (40 случаев) и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (18 случаев). Изучение проблем, связанных с применением антианемических препаратов, позволили определить, что наиболее высокие показатели значений DRP (DRP=10) наблюдались при применении препаратов железа для парентерального применения и цианокобаламина. Минимальные показатели значений DRP (DRP=6) наблюдались при назначении препаратов железа протеина сукцинилата.

Заключение. Основой фармакотерапии различных видов анемий является восполнение запасов железа и витамина В₁₂ (цианокобаламина). Эффективность лечения пациентов при этом во многом зависит от их приверженности к лечению, которая обусловлена частотой и тяжестью нежелательных реакций, возникающих на фоне применения антианемических препаратов.

Ключевые слова: антианемические препараты; препараты железа; нежелательные реакции; проблемы, связанные с лекарственными препаратами; DRP; диспепсия

Список сокращений: DRP – проблемы, связанные с лекарственными препаратами; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ДИ – доверительный интервал; ЛС – лекарственные средства; МНН – международное непатентованное название; НР – нежелательные реакции; ОДА – опорно-двигательный аппарат; ПСС – причинно-следственная связь; РЛГ – реакции лекарственной гиперчувствительности; ЦНС – центральная нервная система.

Для цитирования: А.В. Матвеев, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, Э.Ю. Бекирова, Л.А. Аджимамутова. Изучение безопасности применения антианемических препаратов с использованием метода системы проблем, связанных с лекарственными препаратами. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):73-83. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-73-83

© А.В. Матвеев, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, Э.Ю. Бекирова, Л.А. Аджимамутова, 2021

For citation: A.V. Matveev, E.A. Egorova, E.I. Konyayeva, E.Yu. Bekirova, L.A. Adzhimamutova. Study of the safety of antianemic preparations by method of the system of problems related to medicinal preparations. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):73-83. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-73-83

STUDY OF THE SAFETY OF ANTIANEMIC PREPARATIONS BY METHOD OF THE SYSTEM OF PROBLEMS RELATED TO MEDICINAL PREPARATIONS

A.V. Matveev^{1,2}, E.A. Egorova¹, E.I. Konyaeva¹, E.Yu. Bekirova¹, L.A. Adzhimamutova¹

¹ Medical Academy named after S.I. Georgievsky (structural unit)
Crimean Federal University named after S.I. Vernadsky
5/7, Lenin Bul., Simferopol, Republic of Crimea, Russia, 295007

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
Bld. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, Russia, 125993

E-mail: avmcsmu@gmail.com.

Received 15 Nov 2020

Accepted 15 Feb 2021

Iron deficiency is the most common micronutrient deficiency worldwide. Prevention and treatment of iron deficiency conditions are some of the most important health problems in many countries of the world. At the same time, the main problems for it remain the timely diagnosis, elimination of the cause, as well as the choice of replacement therapy with iron-containing drugs and correction of adverse reactions (ADR) that occur during their use.

The aim. This research aims to study the peculiarities of the development of antianaemic drugs ADRs in patients living in the territory of the Republic of Crimea.

Materials and methods. The objects of research were cases of ADR occurrence associated with the use of a group of anti-anemic drugs and revealed during the 2009-2018 period in the territory of the Republic of Crimea. The main tasks in the analysis of notification forms were the study of the ADR severity, the causality assessment for suspected drugs and ADRs, as well as analysis of particular problems associated with the use of antianaemic drugs (Drug-related problems, DRP).

Results. Iron supplements in combination with other drugs became the leaders in the incidence of ADR among antianaemic drugs (28 cases, 42.4% of all cases of ADR). The largest number of cases was registered in patients aged from 18 to 30 years, with female patients prevailing. Among the clinical manifestations of ADR, the most cases were drug hypersensitivity reactions of varying severity (40 cases) and disorders of the gastrointestinal tract (18 cases). The study of the problems associated with the use of antianaemic drugs made it possible to determine that the highest rates of DRP values were observed with the use of iron preparations for parenteral use and cyanocobalamin. The minimal DRP values were observed when prescribing iron protein succinylate preparations.

Conclusion. The basis of pharmacotherapy for various types of anemias is the replenishment of iron and vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) depots. The effectiveness of the treatment in these cases largely depends on the patient's adherence to treatment, which is, in turn, depends on the frequency and severity of ADRs that occur during the use of antianaemic drugs.

Keywords: antianaemic drugs; iron supplements; adverse reactions; drug problems; DRP; dyspepsia

Abbreviations: DRP – Drug-related problems; WHO – World Health Organization; CI – confidence interval; MP – medicinal products; INN – international non-proprietary name; ADR – adverse drug reactions; MSS – musculoskeletal system; CR – causal relationship; DHR – drug hypersensitivity reactions, CNS – central nervous system

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во всем мире анемии подвержено около 25% населения [1], вследствие чего дефицит железа является одной из самых распространенных проблем здравоохранения большинства стран мира [2]. Основными категориями пациентов, страдающими анемиями, являются дети дошкольного возраста (47,4%, 95% доверительный интервал (ДИ) 45,7–49,1), беременные женщины (41,8%, 95% ДИ 39,9–43,8), а также небеременные женщины детородного возраста (30,2%, ДИ 28,7–31,6) [2]. Группами, подверженными значительному риску потери железа и развития анемий, являются также женщины в пременопаузе и пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника [3].

Основой фармакотерапии состояний, обусловленных дефицитом железа, являются пероральные и

парентеральные препараты двух- и трехвалентного железа [4]. Высокая эффективность представленных препаратов, к сожалению, не исключает возможность развития нежелательных реакций (НР) при их применении [5]. Пероральное введение препаратов железа ассоциируется с развитием у пациентов нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта [6], что подтверждает мета-анализ, проведенный Tolkien Z. и соавт. [3]. В представленном исследовании частота развития запора у пациентов, принимающих препараты железа *per os*, составила 12%, диарея наблюдалась у 8%, а тошнота – у 11% пациентов. Также это исследование позволило выявить, что часто развития желудочно-кишечных проявлений НР при пероральном применении препаратов железа была в 2 раза выше, чем у пациентов группы контроля, и в 3 раза выше, чем у пациентов, получавших препараты железа в виде парентеральных лекарственных форм [3].

Введение парентеральных форм препаратов железа значительно реже ассоциируется с развитием нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, однако не исключены риски развития тяжелых псевдоаллергических реакций (частота развития 1/200000 случаев), проявляющихся резкой гипотонией, потерей сознания, крапивницей, бронхоспазмом [7].

ЦЕЛЬ. Изучение особенностей развития НР при применении антианемических препаратов у пациентов, проживающих на территории Республики Крым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были выбраны зарегистрированные за период 2009–2018 гг. на территории Республики Крым случаи возникновения НР при применении группы антианемических препаратов. Информация о НР на представленную группу лекарственных средств (ЛС) содержалась в базе спонтанных сообщений с ограниченным доступом ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database).

Выявление случаев развития НР на антианемические препараты проводилось с использованием кодов Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации ЛС ВОЗ,¹ данных инструкций Государственных реестров лекарственных средств Российской Федерации и Украины (для случаев, зарегистрированных до вступления Республики Крым в состав Российской Федерации). В соответствии с АТХ-классификацией антианемическим препаратам присвоен код ВОЗ. В состав представленной фармакологической группы входят группы препаратов железа (ВОЗА), витамины В₁₂ и фолиевая кислота (ВОЗВ) и другие антианемические препараты (ВОЗХ).

Анализ серьезности НР был проведен в соответствии со статьей 4 Федерального закона № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».²

Изучение степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) проводилось в соответствии с алгоритмами Наранжо и Karch F.E., Lasagna L.³ [8]. В соответствии с алгоритмом Наранжо, степень ПСС оценивается определенным количеством баллов, полученных при ответе на вопросы опросника. Категории степени достоверности, выраженные в баллах, классифицируются следующим образом: определенная (9 и более баллов), вероятная (5–8 баллов), возможная (1–4 балла), сомнительная (0 и

менее баллов). Оценка ПСС с помощью алгоритма Karch-Lasagna предполагает ответ на 5 вопросов с их балльной оценкой и выделением 5 основных категорий ПСС: определенной (8 и более баллов), вероятной (6–7 баллов), возможной (4–5 баллов), условной (1–3 балла), маловероятной (0 и менее баллов).

Тип нежелательных реакций определяли с использованием двух основных классификаций: классификации ВОЗ и классификации Will-Brown [9]. В соответствии с классификацией ВОЗ выделяют 6 основных типов НР (тип А – НР зависят от дозы, тип В – НР независимые от дозы, тип С – НР связанные с длительным приемом ЛС, тип D – отсроченные НР, тип E – реакции отмены, тип F – отсутствие эффекта). Классификация Will-Brown предусматривает 9 типов НР: тип А – усиленные, зависящие от дозы, проходящие при отмене или снижении дозы; тип В – действие на микроорганизмы (например, прием антибиотиков – кандидоз); тип С – химические, зависящие от концентрации; тип D – НР, связанные с методом доставки, формой ЛС (например, окклюзии сосудов частичками ЛС), тип E – НР отмены, физическая зависимость; тип F – НР обусловлены врожденным дефектом метаболизма; тип G – генетическое повреждение; тип H – реакции гиперчувствительности; тип U – не входящие в классификацию. В основе классификации НР, предложенной ВОЗ, лежит распределение всех НР по предвиденности НР и зависимости от дозы. Использование классификации НР Will-Brown, в свою очередь, позволяет более полно характеризовать НР, включая выявление НР, обусловленных генетическими повреждениями, врожденными дефектами метаболизма, влияние ЛП на микроорганизмы.

Вторым этапом анализа карт-извещений о НР антианемических препаратов стало изучение проблем, связанных с применением ЛС (Drug related problems, DRP). Согласно Pharmaceutical Care Network of Europe (PCNE) DRP определяется как «событие или обстоятельство, связанное с лекарственной терапией, которое фактически или потенциально препятствует достижению желаемых результатов фармакотерапии пациентом»⁴ [10–14]. Анализ DRP проводился с использованием обновленной версии квалификационной системы DRP PCNE V9.0 [13], позволяющей оценить проблемы, причины и вмешательства, связанных с DRP [19]. Отличием девятой версии системы PCNE V 9.0 является включение в анализ категории А (Acceptance) – «Принятие вмешательства». Варианты принятия вмешательства (код «А») являются следующие: вмешательство приемлемо, вмешательство не приемлемо либо информация о принятии определенных вмешательств отсутствует.

Проведение оценки полученных результатов DRP позволяет выявлять основные факторы, способствующие развитию осложнений при применении ЛС. Среди таких факторов можно выделить нерациональный

¹ ATC/DDD Index 2019. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

² Федеральный закон Российской Федерации №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». Электронный ресурс: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (ссылка активна на 10.12.2019).

³ Стандартная операционная процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы для врачей общей практики и среднего медицинского персонала. Методические рекомендации. – Под редакцией М.В. Журавлевой. – Москва. – 2019. 42 с.

⁴ PCNE Classification for Drug-Related Problems V9. Available at: https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf

выбор ЛС, нарушение режима дозирования, отсутствие учета возможного взаимодействия препаратов между собой. Случаи развития НР, характеризующиеся низкими показателями DRP, свидетельствуют об относительной безопасности фармакотерапии для пациента. Для определения границ доверительных интервалов использовали метод Клоппера-Пирсона [15].

Каждый случай развития НР при применении антианемических препаратов был оценен тремя исследователями (Матвеев А.В., Егорова Е.А., Бекирова Э.Ю.), при возникновении разногласий между ними учитывалось мнение четвертого эксперта (Коняева Е.И.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для проведения анализа нежелательных последствий применения антианемических препаратов (АТХ-код В03) из региональной базы данных ARCADE были отобраны 66 карт-извещений о НР (2009–2018 гг.), что составило 0,96% от всего количества случаев НР, зарегистрированных за соответствующий период в Республике Крым (6843 карт-извещений). Распределение антианемических препаратов по отдельным фармакологическим группам было следующим: 53 случая (80,3%) развития НР на препараты железа и 13 случаев (19,7%) – на препараты витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (табл. 1).

Важно отметить высокую частоту развития НР на препараты железа в комбинации с другими препаратами (28 случаев, 42,4% от всех случаев развития НР на антианемические препараты). Среди отдельных представителей комбинированных лекарственных средств лидером по частоте развития НР был препарат, содержащий в своем составе железа сульфат (II) и аскорбиновую кислоту, – 20 случаев НР, реже НР были обусловлены применением комбинации железа глюконата дигидрата и марганца и меди глюконата – 5 случаев. Два случая развития НР были связаны с применением комбинации железа fumarата, цианокобаламина, фолиевой кислоты, пиридоксина гидрохлорида и натрия докусата и 1 случай НР – с применением комплекса железа аммония цитрата с фолиевой кислотой и цианокобаламином.

Изучение гендерных особенностей развития НР на антианемические препараты позволило определить, что в большинстве случаев НР наблюдались у пациентов женского пола (50 случаев, 83,3%), что может быть связано с более высокой частотой развития железодефицитной анемий, обусловленных менструальными кровопотерями, родовой деятельностью, лактацией [16].

Научный интерес представлял также анализ возрастных категорий пациентов, у которых были зарегистрированы случаи развития НР на антианемические препараты. В 4 случаях (4,5% от общего количества случаев) НР наблюдались у пациентов детского возраста (от 0 до 18 лет). В остальных 62 картах-извещениях НР наблюдались у пациентов старше 18 лет. Распределение частоты случаев НР на антиане-

мические препараты в этой возрастной группе представлено на рисунке 1.

Анализ путей введения антианемических препаратов у пациентов с клиническими проявлениями НР позволил выявить преобладание перорального введения (43 случая, 65,2%). Значительно реже препараты вводились парентерально (внутривенно – 4 случая, 6%, внутримышечно – 15 случаев, 22,7%). В 4 случаях информация о пути введения подозреваемых ЛС отсутствовала.

Среди клинических проявлений нежелательных реакций, возникающих у пациентов на фоне применения антианемических препаратов, преобладали случаи развития реакций лекарственной гиперчувствительности (РЛГ) различной степени тяжести (крапивница, гиперемия кожных покровов – 36 случаев (54,5%), ангионевротический отёк – 2 случая (3,0%), анафилактический шок – 2 случая (3,0%)). В 18 случаях (27,3%) у пациентов наблюдались различные клинические симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (вздутие живота, диарея, тошнота, спастические боли). Гемодинамические нарушения (вялость, гипотензия) и нарушения со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение) наблюдались значительно реже (по 3 случая развития НР). Распределение остальных случаев НР по их клиническим проявлениям представлено на рисунке 2.

Полученные данные подтверждают результаты других исследований о возможности развития РЛГ при парентеральном введении препаратов железа [17–20], что требует тщательного наблюдения за состоянием пациента во время осуществления инфузии, а в случае развития острых реакций гиперчувствительности своевременного распознавания и незамедлительного медикаментозного вмешательства.

Высокая частота развития РЛГ обусловила необходимость в проведении дополнительного анализа случаев по сопутствующему аллергоанамнезу пациентов (бытовая, контактная, лекарственная аллергия). Количество пациентов с отягощенным аллергоанамнезом составило 2 пациента, у остальных пациентов (64 случая) аллергоанамнез был не отягощен.

Не менее важным фактором, способствующим развитию НР ЛС, является одновременное назначение 2 и более лекарственных препаратов. Согласно данным Thong B. и соавт., количество назначаемых лекарственных препаратов является одним из наиболее значимых факторов риска развития НР [21]. Результаты проведенного анализа карт-извещений позволили выявить, что в большинстве случаев (32 случая, 48,5%) антианемические препараты применялись в виде монотерапии, в 14 случаях (21,2%) в состав фармакотерапии пациента входил 1 сопутствующий препарат. Реже наблюдалось одновременное назначение 3 и более препаратов: 2 сопутствующих ЛС – 5 случаев (7,6%), 3 сопутствующих ЛС – 8 случаев (12,1%), 4 сопутствующих ЛС – 4 случая (6,1%), 5 сопутствующих ЛС – 2 случая (3%), 6 сопутствующих ЛС – 1 случай (1,5%).

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

Представители группы антианемических препаратов	АТХ-код	Количество карт-извещений, абсолютное значение	Количество карт-извещений от общего количества случаев НР на антианемические препараты, %
Препараты железа (II) для приема внутрь			
Фумарат железа	B03AA02	5	7,6
Сульфат железа	B03AA07	2	3,0
Препараты железа (III) для приема внутрь			
Препараты железа для приема внутрь	B03AB	3	4,6
Железа (III) гидроксид полимальтозат	B03AB05	2	3,0
Железа протеин сукциниллат	B03AB09	2	3,0
Препараты железа для парентерального применения			
Препараты железа для парентерального применения	B03AC	11	16,7
Препараты железа в комбинации с другими препаратами			
Препараты железа в комбинации с другими препаратами	B03AE10	28	42,4
Витамин В₁₂ и фолиевая кислота			
Цианокобаламин	B03BA01	12	18,2
Фолиевая кислота	B03BB01	1	1,5

Таблица 2 – Показатели медианы, максимальных и минимальных значений DRP для случаев развития НР при применении антианемических препаратов

Представители группы антианемических препаратов	Минимальное значение DRP	Максимальное значение DRP	Медиана DRP	Размах
Препараты железа (II) и железа (III) для приема внутрь				
Фумарат железа	10	8	9	2
Препараты железа для приема внутрь	9	9	9	0
Сульфат железа	9	10	9,5	1
Железа (III) гидроксид полимальтозат	9	10	9,5	1
Железа протеин сукциниллат	6	6	6	0
Препараты железа для парентерального применения				
Препараты железа для парентерального применения	6	1	10	6
Препараты железа в комбинации с другими препаратами				
Препараты железа в комбинации с другими препаратами	8	10	9	2
Витамин В₁₂ и фолиевая кислота				
Цианокобаламин	9	14	10	5
Фолиевая кислота	10	10	10	0

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

Лекарственный препарат	Категория «Р»	Категория «С»	Категория «I»	Категория «А»	Категория «О»	Итоговое значение DRP
Препараты железа (II) и железа (III) для приема внутрь						
Фумарат железа	1(1:1)	1(1:1)	5 (4:6)	1(1:1)	1(1:1)	9 (8:10)
Препараты железа для приема внутрь	1(1:1)	1(1:2)	5 (4:5)	1(1:1)	1(1:1)	9(9:9)
Сульфат железа	1(1:1)	1(1:1)	5,5 (5:6)	1(1:1)	1(1:1)	9,5 (9:10)
Железа (III) гидроксид полимальтозат	1(1:1)	1(1:1)	5,5 (5:6)	1(1:1)	1(1:1)	9,5 (9:10)
Железа протеин сукцинилат	1(1:1)	1(1:1)	2(2:2)	1(1:1)	1(1:1)	6(6:6)
Препараты железа для парентерального применения						
Препараты железа для парентерального применения	1(1:1)	1 (0:3)	6 (2:7)	1(1:1)	1(1:1)	10 (6:12)
Препараты железа в комбинации с другими препаратами						
Препараты железа в комбинации с другими препаратами	1(1:1)	1(1:1)	5(4:6)	1(1:1)	1(1:1)	9(8:10)
Витамин В₁₂ и фолиевая кислота						
Цианокобаламин	1(1:2)	1(1:4)	6(5:7)	1(1:1)	1(1:1)	10 (9:14)
Фолиевая кислота	1(1:1)	1(1:1)	6(6:6)	1(1:1)	1(1:1)	10(10:10)

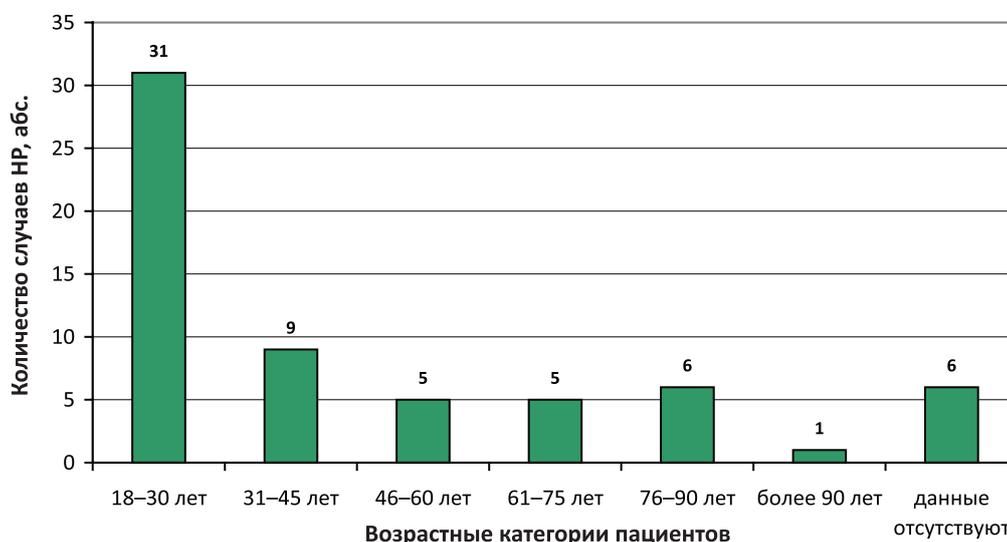


Рисунок 1 – Распределение частоты случаев НР на антианемические препараты в соответствии с возрастными категориями пациентов

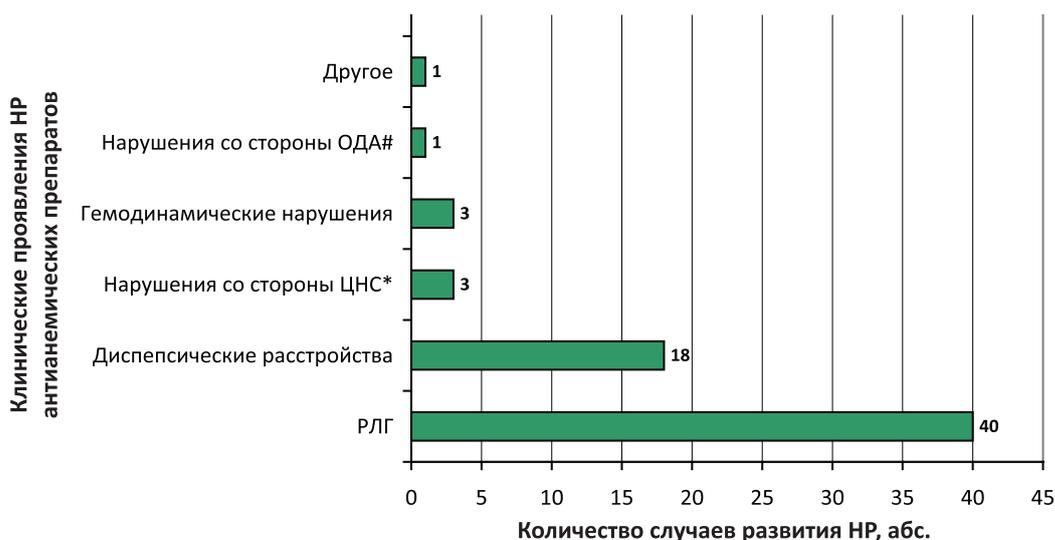


Рисунок 2 – Распределение случаев НР на антианемические препараты по их клиническим проявлениям

Примечание: * – центральная нервная система, # – опорно-двигательный аппарат



Рисунок 3 – Распределение случаев НР по степени достоверности причинно-следственной связи «ЛС – НР» в соответствии с алгоритмом Нارانжо и Karch F.E., Lasagna L.

Важным этапом оценки безопасности антианемических средств ЛС является выявление и оценка случаев серьезных НР, требующих от врача своевременной отмены лекарственного препарата, госпитализации пациента и/или проведения неотложной фармакотерапии. Соответственно Федеральному закону Российской Федерации №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» к категории серьезных нежелательных реакций относят такие НР, которые приводят к смертельному исходу, к госпитализации или продлению ее сроков, инвалидизации или врожденным аномалиям развития пациентов либо представляют собой угрозу жизни пациентов.

Распределение случаев НР на антианемические препараты в соответствии с критериями их серьезности было представлено следующими результатами: угроза жизни пациента – 4 случая (6,1%), временная нетрудоспособность – 3 случая (4,5%), потребность в госпитализации пациента или продление её сроков – 4 случая (6,1%). Угрожающие жизни состояния (2 случая анафилактического шока и 2 случая ангионевротического отека) были обусловлены введением железа (III) гидроксид сахарозного комплекса (2 случая), железа (III) гидроксид полимальтозата (1 случай) и комбинированного препарата железа (железа фумарат+цианокобаламин+фолиевая кислота+пири-

доксин+докузат натрия) 1 случай. Потребность в госпитализации или ее продлении были обусловлены развитием у пациентов РЛГ в виде сливной сыпи, а также выраженными диспепсическими проявлениями НР (тошнота, рвота).

В случае исследуемой группы препаратов, частота серьезных НР составила 8 случаев (12,1%), что свидетельствует о высокой степени безопасности пациентов при применении антианемических препаратов. Это приобретает особо важное значение в связи с необходимостью длительной фармакотерапии анемий. Средняя продолжительность курса приема пероральных препаратов железа при железодефицитной анемии составляет от 3 (ЖДА легкой степени тяжести) до 6 месяцев (ЖДА тяжелой степени тяжести)⁵ [22].

Изучение частоты и особенностей медикаментозной коррекции, назначаемой врачами с целью купирования НР антианемических препаратов, позволило получить следующие результаты: потребность в медикаментозной коррекции являлась необходимой в 30 случаях НР (45,5%), в остальных 36 случаях (54,5%) дополнительные ЛС для купирования клинических проявлений НР антианемических препаратов не назначались. Основными средствами коррекции НР, возникающих на фоне применения антианемических препаратов, являлись антигистаминные препараты 1 и 2 поколений (дифенгидрамин, хлоропирамина гидрохлорид, лоратадин), системные глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон), а также противорвотные средства.

Оценка безопасности лекарственных средств включает в себя также определение степени достоверности ПСС между клинико-фармакологической характеристикой лекарственного средства и клиническими проявлениями НР³ [8]. Важно отметить, что на данный момент определение ПСС является важнейшим этапом оценки сообщений о НР, которое проводится в национальных и региональных системах фармаконадзора многих стран мира [23].

В проведенном нами исследовании изучение ПСС проводилось с использованием алгоритмов Наранжо и Karch F.E., Lasagna L. Результаты анализа ПСС между применением антианемических препаратов и возникающими нежелательными последствиями для пациентов представлены на рисунке 3. Наиболее частыми категориями достоверности ПСС, в соответствии с алгоритмом Наранжо, являлись вероятная и возможная ПСС, что свидетельствует о наличии достоверной связи между применением лекарственного препарата и развившейся НР. Анализ карт-извещений с использованием алгоритма Karch F.E., Lasagna L. позволил выявить высокую частоту возможной и сомнительной ПСС, что можно было объяснить от-

сутствием в карте-сообщении указаний на время возникновения нежелательной реакции, а также отсутствием информации о результатах повторного введения подозреваемого ЛС.

Изучение типов НР осуществлялось с использованием классификации ВОЗ и классификации Will-Brown. Анализ типов НР в соответствии с классификацией ВОЗ позволил определить, что в 42 случаях (63,3%) наблюдались независимые от дозы НР (тип В), в остальных 24 случаях имели место НР, зависящие от дозы (тип А). Распределение НР по типам в соответствии с классификацией Will-Brown позволило получить аналогичные результаты: НР типа Н (реакции гиперчувствительности) наблюдались в 42 случаях, а НР типа А (усиленные, зависящие от дозы) – в 24 случаях.

Следующим этапом научного исследования случаев развития НР при применении антианемических препаратов стало изучение проблем, связанных с применением ЛС (DRP) [29]. Расчет суммарных показателей значений DRP для случаев возникновения НР позволил получить следующие результаты: значения DRP в пределах 5-8 наблюдались в 11 случаях (6 DRP – 6 случаев, 7 DRP – 1 случай, 8 DRP – 4 случая), в большинстве карт-извещений количество DRP находилось в пределах 9-10 (по 25 случаев соответственно). В 6 случаях значения DRP были выше 11 (11 DRP – 2 случая, 12 DRP – 2 случая, 13 DRP – 1 случай, 14 DRP – 1 случай), что может свидетельствовать о вероятности неправильного подбора доз при назначении антианемических препаратов или нерационального выбора самого антианемического препарата. Общее количество DRP для всех случаев развития НР составило 623 DRP, что позволило выявить среднее количество DRP на 1 пациента – 9,4 DRP.

Далее нами был проведен количественный анализ проблем, ассоциированных с применением различных представителей группы антианемических препаратов по основным классификационным категориям АТХ-классификации. Для каждого из представителей группы антианемических препаратов были рассчитаны показатели минимальных и максимальных значений, а также медианы DRP (табл. 2).

Изучение отдельных категорий системы DRP («Р», «С», «I», «А», «О») позволило выявить, что для всех изучаемых препаратов максимальное количество проблем, связанных с лекарственными препаратами, было зафиксировано в разделе «I» (Intervention – вмешательство). Высокие значения DRP в представленных случаях могут быть обусловлены вмешательствами со стороны врача в виде отмены или снижения дозы подозреваемого лекарственного средства и назначения дополнительной фармакотерапии с целью коррекции возникшей НР.

Анализ итоговых значений DRP для отдельных представителей антианемических препаратов показал, что максимальное значение DRP наблюдалось при назначении препаратов железа для паренте-

⁵ Национальный стандарт Российской Федерации. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия. (Электронный ресурс). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200068753>.

рального введения (10 DRP), цианокобаламина (10 DRP) и фолиевой кислоты (10 DRP) (табл. 3). Изучение этих случаев НР подтвердило нерациональное назначение цианокобаламина при хроническом панкреатите в виде самолечения и препаратов железа при поясничной дистопии правой почки, что и обусловило такие высокие показатели. Минимальные значения DRP (6 проблем) наблюдались при применении этих же средств. Соответствующие случаи НР были ассоциированы с развитием аллергических реакций на фоне их рационального назначения.

Результаты анализа представленные в таблице 3 позволили выявить, что наибольший размах между минимальными и максимальными значениями DRP был характерен для препаратов железа для парентерального введения (max : min – 6 : 12), а наименьший для препаратов железа протеин сукцинилата (max:min – 6:6), препаратов железа для приема внутрь (9:9) и фолиевой кислоты (10:10).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение критериев безопасности антианемических препаратов, в том числе препаратов железа, является актуальной проблемой во всем мире. Это обусловлено в первую очередь тем, что железодефицитная анемия является клиническим симптомом многих заболеваний, таких как хроническая почечная недостаточность, рак, хроническая сердечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника [25].

Исследование, проведенное Goodnough L.T. (2012), позволило подтвердить полученные нами результаты о высокой частоте развития НР со стороны ЖКТ при применении пероральных форм препаратов железа. Согласно данным автора, частота развития подобных нарушений составила более 30% среди получавших лечение пациентов [26]. Парентеральное введение препаратов железа, согласно данным зарубежных исследователей, характеризуется менее благоприятным профилем безопасности. В первую очередь, внутривенное введение препаратов железа может сопровождаться риском развития анафилактических реакций [27; 28]. По данным Szebeni J. и соавт. (2015) распространенность реакций гиперчувствительности на фоне парентерального введения препаратов железа составляет около 0,1% [29]. Более высокая частота развития реакций гиперчувствительности (1,4%) на фоне применения препаратов железа была определена в ретроспективном исследовании, проведенном австралийскими исследователями на основании историй болезни пациентов с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2019 г. в городской сети здравоохранения [30]. Среди основных факторов риска развития реакций гиперчувствительности на фоне введения препаратов железа исследователи выделяют следующие: быстрая скорость инфузии железа, отягощенный аллергологический анамнез пациента, тяжелая атопия, системные воспалительные заболевания [31]. Многочисленные

исследования подтвердили также полученные нами данные о более частом развитии серьезных реакций гиперчувствительности у пациентов женского пола, что обусловлено высокими показателями распространенности анемии и необходимостью назначения препаратов железа представленной категории пациентов [32]. В этом случае представляет интерес исследование Qassim A. и соавт. (2018), направленное на изучение эффективности и безопасности внутривенного введения препаратов полимальтозата железа в лечении дефицита железа во время беременности. Ретроспективное когортное исследование 213 беременных женщин было проведено с января 2014 г. по январь 2016 г. в клинической больнице третичного уровня. Данные о развитии нежелательных реакций на препараты железа были собраны из историй болезни и электронных записей. Результаты исследования подтвердили достаточно высокую частоту развития НР при внутривенном введении препаратов (23,5%), основными из которых являлись местные реакции в месте введения препаратов (n=8, 16%), головная боль (n=8, 16%), симптоматическая гипотония (n=8, 16%), боль в спине (n=7, 14%), изжога (n=6, 12%). В одном случае введение полимальтозата железа сопровождалось развитием тяжелой анафилактической реакцией, проявляющейся хрипами, стеснением в груди, повышением уровня артериального давления. Стоит отметить, что у 32 женщин (15%) наблюдались побочные эффекты, требующие прекращения лечения и купирования симптомов НР [33].

Другим нежелательным последствием применения препаратов парентерального железа может являться способность изучаемых лекарственных средств снижать хемотаксис и способность полиморфно-ядерных клеток к фагоцитарной активности, что приводит к увеличению риска развития инфекционных процессов на фоне их введения [32]. Проведенное нами ретроспективное изучение спонтанных сообщений в Республике Крым не выявило подобных НР, что может быть обусловлено достаточно низкой частотой их возникновения, а также тяжестью их распознавания на этапе пострегистрационного применения препаратов.

Результаты исследований подтверждают достаточно низкую частоту развития НР на фоне применения антианемических препаратов, однако парентеральное введение препаратов железа может сопровождаться развитием тяжелых анафилактических реакций, представляющих угрозу жизни пациентов, что требует возможности своевременного оказания неотложной помощи пациентам с подобными проявлениями НР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ карт-извещений о НР, зарегистрированных в Республике Крым, позволили выявить, что препаратами-«лидерами» по частоте развития НР

при применении антианемических препаратов являются комбинированные препараты железа. Наиболее частыми клиническими проявлениями НР были реакции лекарственной гиперчувствительности (40 случаев) и диспепсические расстройства (18 случаев). Частота серьезных нежелательных реакций составила 8 случаев (12,1% от общего количества НР), что свидетельствует о достаточно высоком профиле безопасности антианемических препаратов.

Изучение проблем, связанных с применением антианемических препаратов, позволили определить, что наиболее высокие показатели значений

DRP наблюдались при применении препаратов железа для парентерального применения и цианокобаламина. Минимальные показатели значений DRP наблюдались при назначении препаратов железа протеина сукцинилата.

Оптимизация лекарственной фармакотерапии и предотвращение DRP позволяет не только снизить частоту развития НР, но также и значительно повысить приверженность пациентов к лечению, что имеет важнейшее значение при долгосрочной поддерживающей терапии железодефицитных и мегалобластных анемий.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Матвеев – работа над концепцией и дизайном исследования, обработка результатов;
Е.А. Егорова – статистическая обработка результатов, написание текста; Е.И. Коняева – написание текста статьи; Э.Ю. Бекирова – написание текста, статистическая обработка результатов;
Л.А. Аджимамутова – обработка результатов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- McLean E., Cogswell M., Egli I., Wojdyla D., de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005 // *Public Health Nutr.* – 2009. – Vol. 12, No. 4. – P. 444–454. DOI: 10.1017/S1368980008002401.
- Жорова В.Е., Хилькевич Е.Г. Частота и распространенность железодефицитной анемии // *Медицинский Совет.* – 2018. – №13. – С. 78–81. DOI:10.21518/2079-701X-2018-13-78-81.
- Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P., Pereira D.I., Powell J.J. Ferrrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, No.2. – P. e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383.
- Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Мачнева Е.Б., Лазарева С.И., Васильева Т.М. Факторы риска развития железодефицитных состояний у подростков города Москвы // *Педиатрическая фармакология.* – 2015. – Т.12, №5. – С. 609–613. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1464.
- DeLoughery T.G. Safety of Oral and Intravenous Iron // *Acta Haematol.* – 2019. – Vol. 142, No.1. – P. 8-12. DOI: 10.1159/000496966.
- Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Bhandari S. The safety of available treatment options for iron-deficiency anemia // *Expert Opin Drug Saf.* – 2018. – Vol. 17, No.2. – P. 149–159. DOI: 10.1080/14740338.2018.1400009.
- Avni T., Bieber A., Grossman A., Green H., Leibovici L., Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis // *Mayo Clin Proc.* – 2015. – Vol. 90, No.1. – P. 12–23. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.10.007.
- Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., Муслимова О.В., Крысанова В.С., Демченкова Е.Ю. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора // *Безопасность и риск фармакотерапии.* – 2019. – Т. 7, №3. – С. 109–119. DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119.
- Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions, 5th Edition. Wiley. – 2004. – 762 p.
- Ruths S., Viktil K.K., Blix H.S. Classification of drug-related problems // *Tidsskr nor Laegeforen.* – 2007. – Vol. 127. – P. 3073–3076.
- Fog A. F., Kvalvaag G., Engedal K., Straand J. Drug-related problems and changes in drug utilization after medication reviews in nursing homes in Oslo, Norway // *Scandinavian journal of primary health care.* – 2017. – Vol. 35, No.4. – P. 329–335. DOI: 10.1080/02813432.2017.1397246.
- Szilvay A., Somogyi O., Meskó A., Zekó R., Hankó B. Qualitative and quantitative research of medication review and drug-related problems in Hungarian community pharmacies: a pilot study // *BMC Health Serv Res.* – 2019. – Vol. 19, No.1. – P. 282. DOI:10.1186/s12913-019-4114-11-19.
- Basger B.J., Moles R.J., Chen T.F. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70. – P. 799–815. DOI: 10.1007/s00228-014-1686-x.
- Ma S.N., Zaman Huri H., Yahya F. Drug-related problems in patients with rheumatoid arthritis // *Ther Clin Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15. – P. 505–524. DOI:10.2147/TCRM.S194921.
- Clopper C. J., Pearson E.S. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial // *Biometrika.* – 1934. No.26. – P. 404–413.
- Зайченко А.В., Лыткин Д.В. Применение пероральных и парентеральных препаратов железа у пациентов с тяжелыми формами железодефицитной анемии // *Репродуктивная эндокринология.* – 2015. – Т. 4, №24. – С. 30–36.
- Szebeni J., Fishbane S., Hedenus M., Howaldt S.,

- Locatelli F., Patni S., Rampton D., Weiss G., Folkersen J. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management // *Br J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172, No.21. – P. 5025–36. DOI: 10.1111/bph.13268.
18. Rampton D., Folkersen J., Fishbane S., Hedenus M., Howaldt S., Locatelli F., Patni S., Szebeni J., Weiss G. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management // *Haematologica.* – 2014. – Vol. 99, No.11. – P. 1671–6. DOI: 10.3324/haematol.2014.111492.
 19. Govindappagari S., Burwick R.M. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis // *Am J Perinatol.* – 2019. – Vol. 36, No.4. – P. 366–376. DOI: 10.1055/s-0038-1668555.
 20. DeLoughery T.G. Iron Deficiency Anemia // *Med Clin North Am.* – 2017. – Vol.101, No.2. – P. 319–32.
 21. Thong B., Tan T. Epidemiology and risk factors for drug allergy // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 71, No.5. – P. 684–500.
 22. Кропова О.Е., Шиндина Т.С., Максимов М.Л., Галявич А.С., Александрова Е.Б. Терапия железодефицитной анемии в гериатрической практике // *PMЖ.* – 2020. – №9. – С. 59–64.
 23. Казаков А.С. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция – взаимодействие лекарственных средств» // *PMЖ.* – 2013. – №5. – С. 38–43.
 24. Alazzam S., Alzoubi K.H., AbuRuz S., Alefan Q. Drug-related problems in a sample of outpatients with chronic diseases: a cross-sectional study from Jordan // *Ther Clin Risk Manag.* – 2016. – Vol. 12. – P. 233–239. DOI: 10.2147/TCRM.S98165.
 25. Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., van Wijngaarden J., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J., van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, No.10. – P. 818–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061.
 26. Goodnough L.T. Iron deficiency syndromes and ironrestricted erythropoiesis (CME) // *Transfusion.* – 2012. – Vol. 52, No.7. – P. 1584–1592. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03495.x.
 27. Walters B.A., Van Wyck D.B. Benchmarking iron dextran sensitivity: reactions requiring resuscitative medication in incident and prevalent patients // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. 20, No.7. – P. 1438–1442. DOI: 10.1093/ndt/gfh811.
 28. Morales Mateluna C.A., Scherer Hofmeier K., Bircher A.J. Approach to hypersensitivity reactions from intravenous iron preparations // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, No.5. – P. 827–830. DOI: 10.1111/all.13106.
 29. Szebeni J., Fishbane S., Hedenus M., Howaldt S., Locatelli F., Patni S. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management // *Br J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172. – P. 5025–5036.
 30. Stojanovic S., Gaudins L.V., Aung A.K., Grannell L., Hew M., Zubrinich C. Safety of Intravenous Iron Following Infusion Reactions // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2021. – Vol. 9, No.4. – P. 1660–1666. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.11.028.
 31. Rampton D., Folkersen J., Fishbane S., Hedenus M., Howaldt S., Locatelli F., Patni S., Szebeni J., Weiss G. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management // *Haematologica.* – 2014. – Vol. 99, No.11. – P. 1671–6. DOI: 10.3324/haematol.2014.111492.
 32. Nathell L., Gohlke A., Wohlfeil S. Reported Severe Hypersensitivity Reactions after Intravenous Iron Administration in the European Economic Area (EEA) Before and After Implementation of Risk Minimization Measures // *Drug Saf.* – 2020. – Vol. 43, No.1. – P. 35–43. DOI:10.1007/s40264-019-00868-5.
 33. Qassim Аю, Gergis R.G., Jeffries B., Grivell R.M., Grzeskowiak L.E. Use of intravenous iron polymaltose in the management of iron deficiency in pregnancy: A retrospective cohort study // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2018. – Vol. 58, No.2. – P. 163–169. DOI: 10.1111/ajog.12645.

АВТОРЫ

Матвеев Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала РМАНПО. ORCID ID: 0000-0002-6636-3950. E-mail: avmcsmu@gmail.com

Егорова Елена Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0003-4012-2523. E-mail: elena212007@rambler.ru

Коняева Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицин-

ской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0001-5301-8608. E-mail: konyaeva.simferopol@gmail.com

Бекирова Эльвира Юсуфовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0003-4097-2376. E-mail: elvira8300@mail.ru

Аджимамутова Ление Аджимамбетовна – студентка 5-го курса фармацевтического факультета (специальность «Фармация») Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0001-7498-723X. E-mail: lenie.ajimamutova@yandex.ru

УДК 544.165: 547-327: 615.214.2



МОЛЕКУЛЯРНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ N-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(2-ОКСОПИРОЛИДИН-1-ИЛ)-АЦЕТАМИДА, ОБЛАДАЮЩИХ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ И ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЯМИ

И.П. Кодониди¹, А.С. Чиряпкин¹, Д.Е. Творовский^{2,3}

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 357532, Россия, Пятигорск, пр-т Калинина, 11

² Научный институт имени Вейцмана, Отдел структурной биологии Израиль, 7610001, Реховот, ул. Герциля, 234

³ Университет имени Бар-Илана, Лаборатория геномики рака и биокомпьютинга сложных заболеваний медицинского факультета Азриэли Израиль, 1311502, Цфат, ул. Генриетта Шольд, 8

E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

Получено 20.11.2020

Принята к печати 22.02.2021

Первым из наиболее успешно внедренных в медицинскую практику ноотропных лекарственных средств является пирацетам, который следует отнести к циклическим производным γ -аминомасляной кислоты. Получение новых производных пирацетама обладающих высокой ноотропной активностью, представляет собой перспективное направление при создании новых нейропротекторных препаратов.

Цель. Прогноз ГАМК-ергической и глутаматергической активности N-ацилпроизводных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида методом молекулярного докинга посредством анализа энергии взаимодействия моделируемых структур с ГАМК_A- и AMPA-рецепторами с последующим их целенаправленным синтезом.

Материалы и методы. Объектами исследования являются новые N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидина-ацетамида и виртуальная модель ГАМК_A-рецептора организма *Homo sapiens* с идентификационным кодом 6D6U и трехмерная модель AMPA-рецептора организма *Rattus norvegicus* с идентификационным кодом 3LSF из базы данных RCSB PDB. Моделируемые соединения построены в программе HyperChem 8.0.8. С помощью этой программы также была проведена оптимизация геометрии с использованием силового поля молекулярной механики MM+. Молекулярный докинг осуществлялся посредством программы Molegro Virtual Docker 6.0.1. Получение N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида осуществлялось взаимодействием 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида с избытком соответствующего ангидрида в условиях кислотного катализа.

Результаты. По результатам молекулярного докинга можно судить о высоком сродстве всех моделируемых соединений к сайту связывания ГАМК_A- и AMPA-рецепторов. Согласно прогнозу, максимальную ГАМК-ергическую активность следует ожидать у (N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетил]-бутирамида. N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидина-ацетамида образуют более устойчивый комплекс с аминокислотными остатками Arg207, Phe200, Thr202, Tyr97, Tyr157, Tyr205 и Phe65 сайта связывания ГАМК_A-рецептора, чем молекула ГАМК. По величине минимальной энергии взаимодействия N-ацильные производные 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида превосходят целый ряд известных лигандов, таких, как ГАМК, пирацетам, анипирацетам, пикамилон и прамирацетам. Также исследуемые соединения показали высокое сродство к сайту связывания AMPA-рецептора. Соединением-лидером также является соединение PirBut, как и в случае с ГАМК_A-рецептором.

Заключение. Молекулярное моделирование взаимодействия лигандов с активным сайтом связывания гамма-аминомасляной кислоты ГАМК_A-рецептора методом молекулярного докинга показало, что все виртуальные N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидина-ацетамида по активности могут превышать целый ряд ноотропных лекарственных препаратов. В ходе молекулярного конструирования разработана методика прогнозирования глутаматергической активности для производных 2-пирролидона. Она позволяет предположить значительную ноотропную активность для амидов N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида].

Ключевые слова: 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамид; N-ацильные производные; ГАМК_A-рецептор; AMPA-рецептор; ноотропы; молекулярное конструирование; молекулярный докинг; структурная фармакология, QSAR

Список сокращений: ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ЦНС – центральная нервная система; БАС – биологически активные соединения; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; IC50 – концентрация полумаксимального ингибирования

Для цитирования: И.П. Кодониди, А.С. Чиряпкин, Д.Е. Творовский. Молекулярное конструирование N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида, обладающих ГАМК-ергической и глутаматергической активностями. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):84-97. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-84-97

© И.П. Кодониди, А.С. Чиряпкин, Д.Е. Творовский, 2021

For citation: I.P. Kodonidi, A.S. Chiriapkin, D.E. Tworowski. Molecular Design of N-acyl derivatives of 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide with GABA-ergic and glutamatergic activities. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):84-97. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-84-97

MOLECULAR DESIGN OF N-ACYL DERIVATIVES OF 2-(2-OXOPYRROLIDIN-1-YL)-ACETAMIDE WITH GABA-ERGIC AND GLUTAMATERGIC ACTIVITIES

I.P. Kodonidi¹, A.S. Chiriapkin¹, D.E. Tworowski^{2,3}

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of Volgograd State Medical University
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

² The Weizmann Institute of Science, Department of Structural Biology
234 Herzl Street, Rehovot, Israel, 7610001

³ Bar-Ilan University, Cancer Genomics and BioComputing of Complex Diseases Lab
Azrieli Faculty of Medicine
8 Henrietta Szold St, Safed, Israel, 1311502

E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

Received 20 Nov 2020

Accepted 22 Feb 2021

The first of the most successfully implemented nootropic drugs in medical practice is piracetam, which should be attributed to cyclic derivatives of gamma-aminobutyric acid. The production of new piracetam derivatives with high nootropic activity is a promising direction in the development of new neuroprotective drugs.

The aim of the study is to predict GABA-ergic and glutamatergic activities of N-acyl derivatives of 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide by a molecular docking method through the energy analysis of interaction of modeled structures with GABA_A and AMPA receptors with their subsequent targeted synthesis.

Materials and methods. The objects of the research are new N-acyl derivatives of 2-oxo-1-pyrrolidineacetamide and a virtual model of the GABA_A receptor of the *Homo sapiens* organism with the identification code 6D6U and a three-dimensional model of the AMPA-receptor of the *Rattus norvegicus* organism with the identification code 3LSF from the RCSB PDB database. The simulated compounds were designed in the HyperChem 8.0.8 program. This program was also used to optimize geometry using the force field of molecular mechanics MM+. Molecular docking was carried out using the Molegro Virtual Docker 6.0.1 program. The preparation of N-acyl derivatives of 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide was carried out by the interaction of 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide with an excess of the corresponding anhydride under conditions of acid catalysis.

Results. Based on the results of molecular docking, a high affinity of all simulated compounds for the binding site of GABA_A and AMPA receptors can be estimated. According to the predict, the maximum GABA-ergic activity should be expected for (N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetyl]-butyramide. N-acyl derivatives of 2-oxo-1-pyrrolidineacetamide form a more stable complex with amino acid residues Arg207, Phe200, Thr202, Tyr97, Tyr157, Tyr205 and Phe65 of the GABA_A receptor binding site than the GABA molecule. In terms of the minimum interaction energy, the N-acyl derivatives of 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide are superior to a number of known ligands such as GABA, piracetam, anipiracetam, picamilon and pramiracetam. The tested compounds have also shown a high affinity for the binding site of the AMPA receptor. The leader compound is also the compound PirBut, as in the case of the GABA_A receptor.

Conclusion. Molecular modeling of the ligands interaction with the active binding site of gamma-aminobutyric acid of the GABA_A receptor by molecular docking showed that all virtual N-acyl derivatives of 2-oxo-1-pyrrolidineacetamide can exceed a number of nootropic drugs by activity. In the course of molecular design, a method for predicting a glutamatergic activity for 2-pyrrolidone derivatives has been developed. It suggests a significant nootropic activity for N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide amides.

Keywords: 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide; N-acyl derivatives; GABA_A receptor; AMPA receptor; nootropics; Molecular design; molecular docking; structural pharmacology; QSAR

Abbreviations: GABA – gamma-aminobutyric acid; CNS – central nervous system; BAC – biologically active compound; BBB – blood-brain barrier; IC50 – The half maximal inhibitory concentration.

ВВЕДЕНИЕ

Современный уровень заболеваний, связанных с эмоциональным статусом человека, свидетельствует об актуальности систематического поиска высокоэффективных соединений для лечения нарушений в работе центральной нервной системы (ЦНС). Для этой цели широко используются лекарственные средства, оказывающие нейропротекторное действие на высшие интегративные функции головного мозга, а также

повышающие резистентность нейронов к агрессивным эндогенным и экзогенным воздействиям. Одной из успешно и широко применяемых в медицине групп таких препаратов являются ноотропы. Они улучшают умственную деятельность, стимулируют память и другие когнитивные процессы центральной нервной системы, а также повышают устойчивость нервных клеток к воздействию гипоксии, интоксикации и посттравматических состояний головного мозга [1].

Важным преимуществом ноотропных лекарственных средств является их низкая токсичность и совместимость с препаратами других фармакологических групп, воздействующих на ЦНС, а также практически полное отсутствие нежелательных побочных эффектов [2].

Ноотропы стимулируют нейрональные процессы, обмен нуклеиновыми кислотами, белками, повышают продукцию аденозинтрифосфата, улучшают процессы проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и её дальнейшую утилизацию в различных отделах головного мозга [3].

Для поиска новых биологически активных соединений (БАС), влияющих на ГАМК-ергическую и/или на глутаматергическую системы, целесообразно комбинировать различные методы молекулярного моделирования. Так, например, логико-структурный анализ баз данных молекул известных лигандов позволяет выявить общие структурные фрагменты («фармакофоры»), ответственные за проявление прогнозируемого вида активности. Сочетание методов конформационного анализа и молекулярного докинга позволяет выявить энергетически выгодное расположение лигандов в активном центре белковой мишени и судить о силе и направленности фармакологического эффекта.

ЦЕЛЬ. Прогноз ГАМК-ергической и глутаматергической активности N-ацилпроизводных 2-(2-оксопиридин-1-ил)-ацетамида с помощью анализа энергии взаимодействия моделируемых структур с ГАМК_A- и АМРА-рецепторами методом молекулярного докинга с последующим их целенаправленным синтезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оптимизация пространственного строения исследуемых структур осуществлялась методом молекулярной механики MM+ с использованием программы HyperChem 8.0.8 [4]. Моделирование лиганд-рецепторного взаимодействия участка связывания γ -аминомасляной кислоты ГАМК_A-рецептора и активного сайта АМРА-рецептора проводилось методом молекулярного докинга посредством программы Molegro Virtual Docker 6.0.1, с использованием алгоритма молекулярных вычислений – MolDockScore. Программой Molegro Virtual Docker 6.0.1 [5] осуществлено моделирование 300 наиболее стабильных конформаций исследуемых веществ в активном центре ГАМК_A-рецептора и АМРА-рецептор со сферой моделирования 12 нм. Для изучения энергетических составляющих пространственно-конформационных взаимодействий N-ацильных производных 2-(2-оксопиридин-1-ил)-ацетамид с участком связывания γ -аминомасляной кислоты использована пространственная структура комплекса белок-лиганд с идентификационным кодом 6D6U [6], в случае использования АМРА-рецептора – 3LSF [7]. Используемые для моделирования лиганд-рецепторные комплексы представлены в базе данных RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>).

Молекулярный докинг на ГАМК_A-рецептор

Биологической мишенью докинга является ГАМК_A-рецептор из семейства Cys-петлевых рецепторов, содержащих дисульфидные связи между двумя остатками цистеина. Все описанные ГАМК-рецепторы являются полиморфными белковыми образованиями, их структура во многом зависит от их локализации в тканях организма. Согласно современной классификации ГАМК-рецепторы подразделяются на две группы – ионоформные рецепторы типа ГАМК_A/ГАМК_C и metabotropic рецепторы ГАМК_B [8].

Супрамолекулярная структура ГАМК_A-рецептора представляет собой гетеропентамерный гликопротеиновый комплекс. В структуру ионотропного рецептора могут входить 7 типов субъединиц: α , β , γ , δ , ϵ , π и θ . В свою очередь, α субъединица представлена 6 изоформами, β и γ включает по 3 изоформы, остальные типы субъединиц в ГАМК_A-рецепторе имеют по 1 изоформе. В головном мозге млекопитающих ГАМК_A-рецептор является пентамером, который образован двумя α - и β -субъединицами и одной γ -субъединицей (рис. 1) [9]. Каждая субъединица ионотропного канала имеет третичную структуру, которая представлена порядком 400 аминокислотными остатками. Субъединица включает в себя N-концевой экстрацеллюлярный домен и 4 трансмембранных домена M1, M2, M3 и M4, которые имеют структурную организацию в виде α -спиралей. Именно N-концевой домен располагает многочисленными местами для связывания различных лигандов, которые могут быть представлены γ -аминомасляной кислотой, бензодиазепинами, барбитуратами, нейрональными гормонами [10]. Предполагается, что трансмембранные домены M2 и M3 принимают участие в связывании лигандов и модуляции ионного канала [11].

Молекулярный докинг на АМРА-рецептор

Ранее исследователи установили, что аминокислоты P494, S497, S754, S729, D760, Y424 и N764 ответственны за процесс положительной аллостерической модуляции АМРА-рецептора. При этом молекула пирacetama может занимать три фармакологически активных расположения в сайте связывания АМРА-рецептора. Данные пространственные расположения молекул пирacetama находятся в непосредственной близости друг от друга. В первом случае молекула пирacetama образует связи с аминокислотами P494, S497 и S754, а во втором случае, вступает во взаимодействие с аминокислотами D760 и Y424, но также происходит связывание с аминокислотой S729. При этом первое и второе расположение молекулы пирacetama является взаимоисключающим. В третьем случае, молекула пирacetama взаимодействует с аминокислотами S729, D760 и N764 [7]. Таким образом, только две молекулы пирacetama могут одновременно занимать фармакологически активные расположения в сайте связывания АМРА-рецептора.

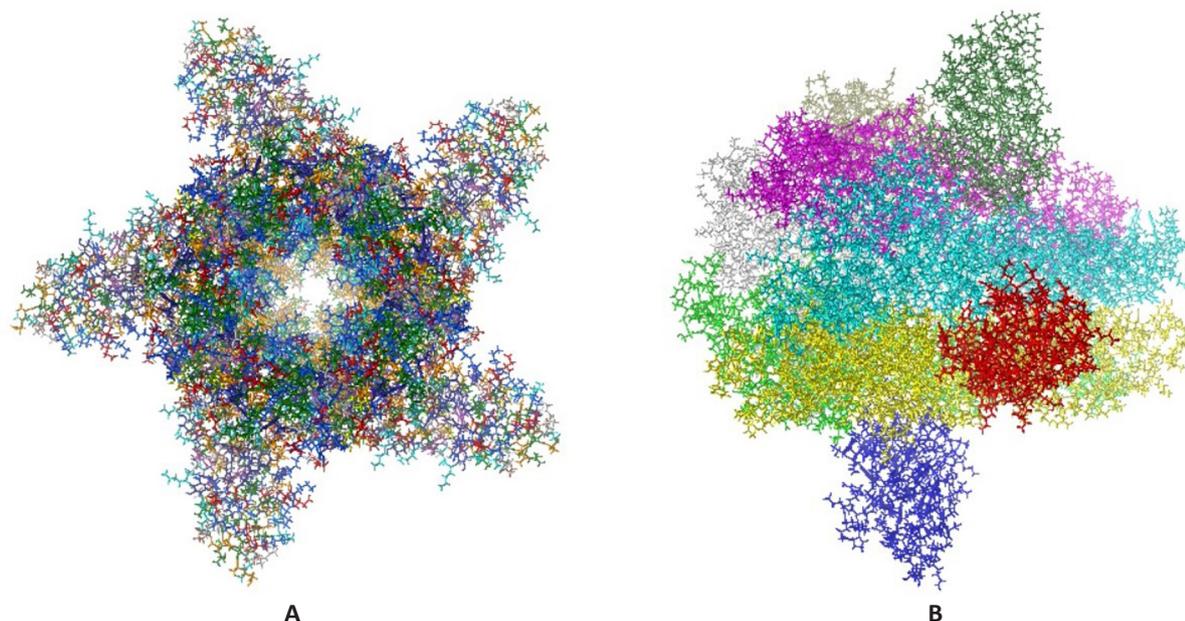


Рисунок 1 – Молекулярная структура ГАМК_A-рецептора

Примечание: А – горизонтальное расположение ГАМК_A-рецептора в плоскости; В – вертикальное

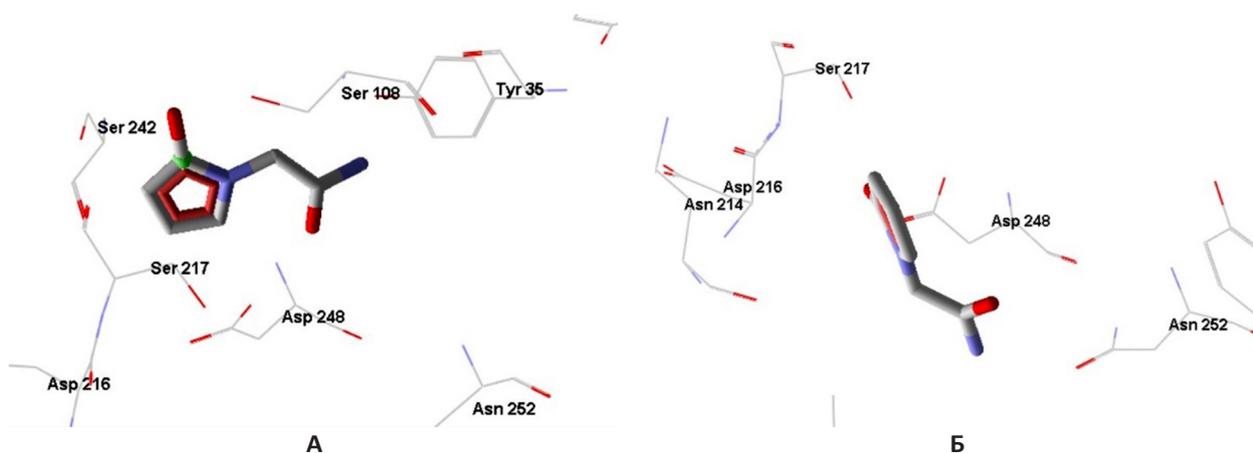
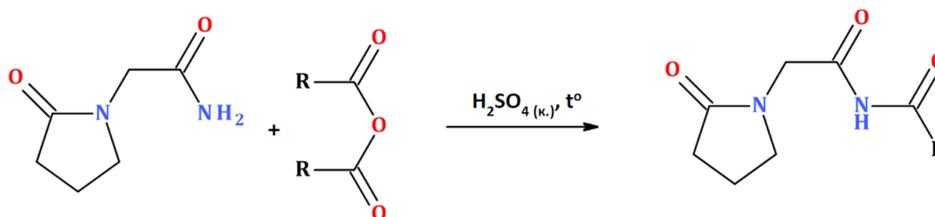


Рисунок 2 – Расположение молекулы парацетамола в сайте связывания AMPA-рецептора в белок-лигандном комплексе 3LSF

Примечание: А – второй вариант расположения; В – третий вариант расположения.



R = CH₃ (PirAc); C₂H₅ (PirPr); C₃H₇ (PirBut)

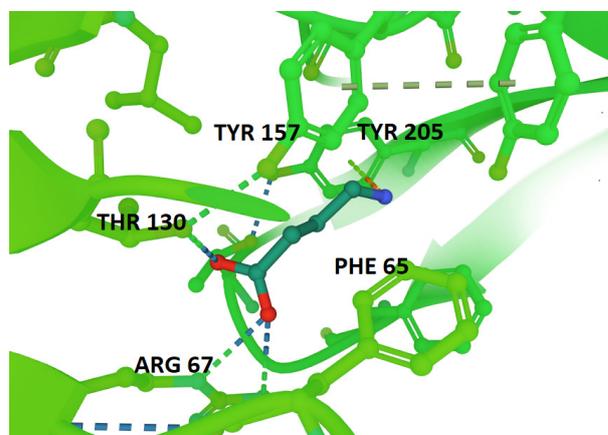
Рисунок 3 – Синтез N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида

Таблица 1 – Структурные формулы лигандов из базы данных Binding DB с советующими им показателями K_i

Код лиганда, структурная формула лиганда, K_i нМ	Код лиганда, структурная формула лиганда, K_i нМ	Код лиганда, структурная формула лиганда, K_i нМ	Код лиганда, структурная формула лиганда, K_i нМ
BDBM50128264, <u>370</u> 	BDBM50107595, <u>218</u> 	BDBM50126764, <u>175</u> 	BDBM50252922, <u>112</u>
BDBM50060627, <u>105</u> 	BDBM50252920, <u>80</u> 	BDBM50252873, <u>61</u> 	BDBM50060632, <u>45</u>
BDBM50060635, <u>4</u> 	BDBM50166287, <u>2.9</u> 		

Таблица 2 – Величина минимального значения лиганд-рецепторного взаимодействия прогнозируемых лигандов в активном центре ГАМК_A-рецептора

Лиганд	Минимальная энергия образования лиганд-рецепторного комплекса, ккал/моль
ГАМК	-71.708
Пирацетам	-86.509
PirAc	-88.691
PirPr	-95.354
PirBut	-95.507
Анирацетам	-81.509
Фонтурацетам	-97.105
Фенибут	-94.692
Пикамилон	-78.629
Прамирацетам	-76.046

Рисунок 4 – Расположение молекулы γ-аминомасляной кислоты в активном центре ГАМК_A-рецептора

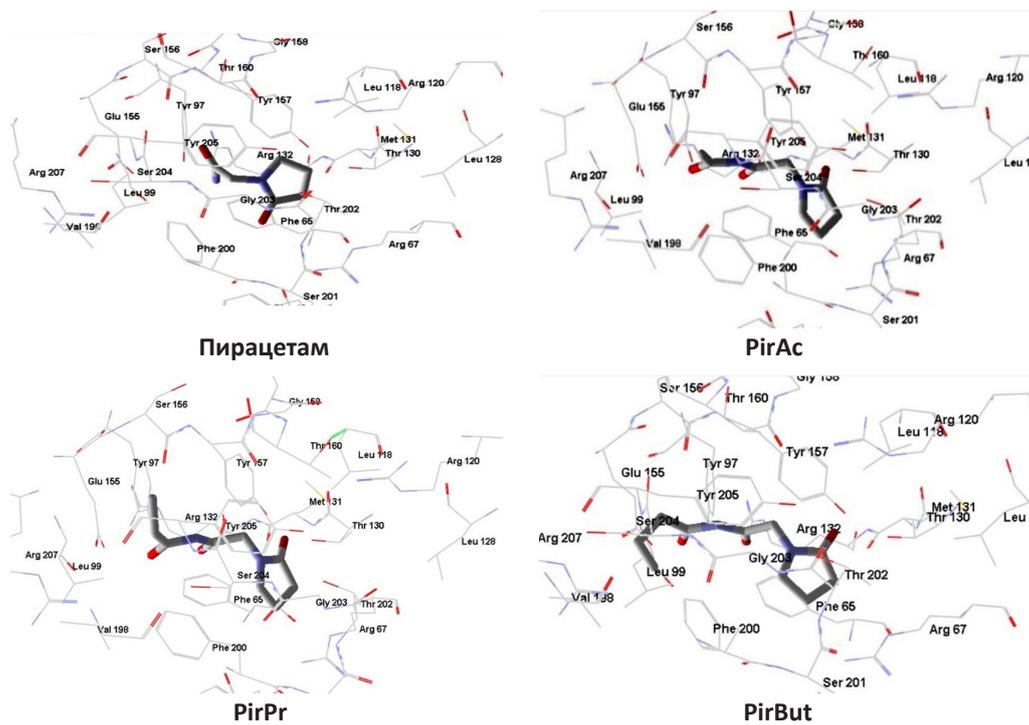


Рисунок 5 – Расположение пирацетам и его N-ацильных производных в активном центре ГАМК_A-рецептора по результатам молекулярного докинга

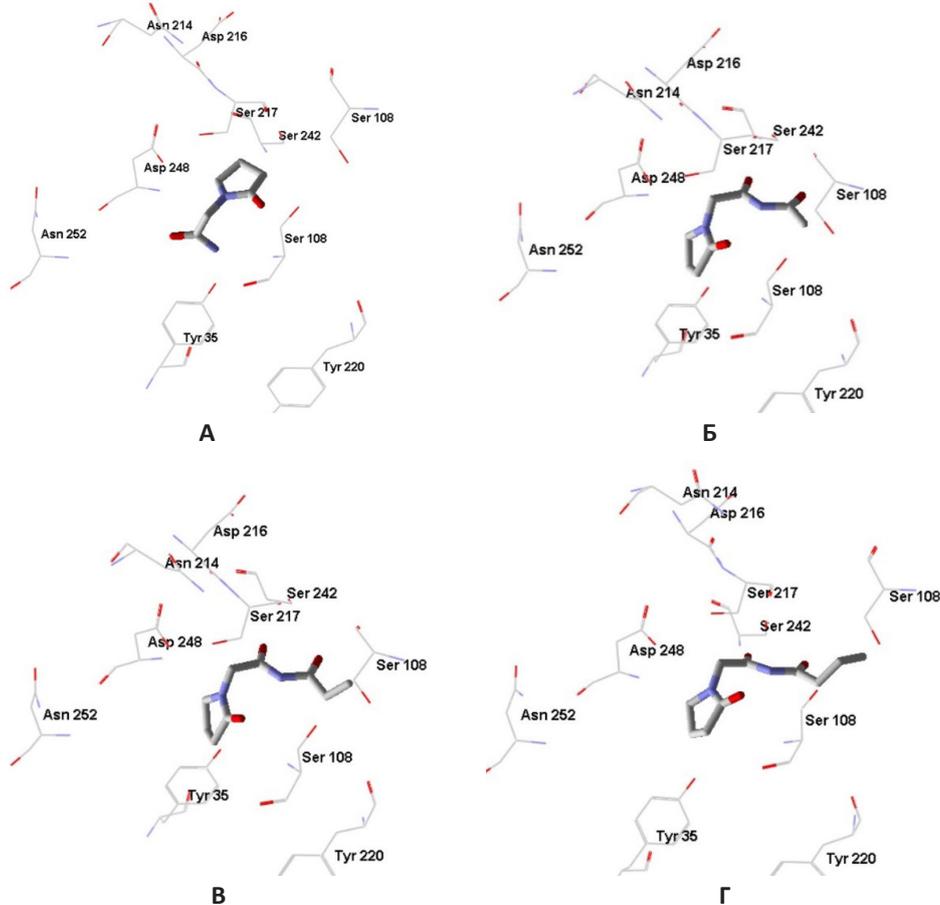


Рисунок 6 – Расположение лигандов в сайте связывания AMPA-рецептора по результатам молекулярного докинга

Примечание: А – пирацетам; Б – PirAc; В – PirPr; Г – PirBut

Таблица 3 – Энергия образования связей лигандов с аминокислотами Thr 130, Arg 67, Tyr 205, Tyr 157 и Phe65 в ккал/моль

Лиганды	Обозначение аминокислоты		Сумма	Обозначение аминокислоты			Сумма
	Thr 130	Arg 67		Tyr 205	Tyr 157	Phe 65	
ГАМК	-3.402	-11.652	<u>-15.054</u>	-6.693	-8.628	-8.315	<u>-23.635</u>
Пирацетам	-3.295	-3.771	<u>-7.066</u>	-15.209	-17.001	-8.056	<u>-40.266</u>
PirAc	-3.126	-7.932	<u>-11.058</u>	-18.353	-10.854	-12.668	<u>-41.875</u>
PirPr	-3.387	-7.281	<u>-10.669</u>	-16.311	-12.056	-12.136	<u>-40.504</u>
PirBut	-3.045	-7.515	<u>-10.559</u>	-10.936	-15.734	-10.192	<u>-36.862</u>
Анирацетам	-2.707	-6.371	<u>-9.077</u>	-17.433	-16.844	-9.811	<u>-44.089</u>
Фонтурацетам	-0.501	-12.521	<u>-13.022</u>	-23.481	-16.458	-14.223	<u>-54.162</u>
Фенибут	-1.416	-9.197	<u>-10.614</u>	-26.125	-12.417	-11.563	<u>-50.105</u>
Пикамилон	-7.555	-3.325	<u>-10.880</u>	-25.993	-10.147	-13.068	<u>-49.207</u>
Прамирацетам	-2.281	-7.117	<u>-9.399</u>	-17.954	-14.522	-10.145	<u>-42.620</u>

Таблица 4 – Расчетные энергии взаимодействия исследуемых соединений с остатками аминокислот Thr 130, Arg 67, Tyr 205, Tyr 157, Arg 207, Glu 155, Phe 200, Thr 202, Tyr 97, Asp 44 и Leu 118 в ккал/моль

Аминокислота	ГАМК	Пирацетам	PirAc	PirPr	PirBut
Arg 207	0.561	-	-0.590	-2.436	-3.291
Glu 155	-1.881	-1.524	-2.67262	-0.83446	-0.998
Phe200	-5.189	-13.994	-11.515	-10.532	-16.502
Thr 202	-4.137	-5.205	-8.562	-7.454	-8.294
Tyr 97	-1.231	-7.239	-4.117	-5.967	-4.487
Tyr 157	-8.628	-17.001	-10.854	-12.056	-15.734
Tyr 205	-6.693	-15.209	-18.353	-16.311	-10.936
Arg 67	-11.652	-3.771	-7.933	-7.281	-7.515
Asp 44	0.718	-	-	-	-
Leu 118	-1.989	-1.795	-1.951	-1.887	-1.954
Thr 130	-3.40186	-3.295	-3.125	-3.387	-3.045

Таблица 5 – Минимальное значение энергии взаимодействия лигандов с сайтом связывания AMPA-рецептора

Лиганд	Минимальная энергия лиганд-рецепторного взаимодействия, ккал/моль
пирацетам	-80.3646
PirAc	-94.9684
PirPr	-101.0150
PirBut	-107.0790

Таблица 6 – Энергии взаимодействия исследуемых соединений с аминокислотами сайта связывания AMPA-рецептора в ккал/моль

Аминокислоты	Пирацетам	PirAc	PirPr	PirBut
Asp 248	-8.6384	-7.0767	-7.2909	-7.1325
Leu 247	-17.2258	-10.5279	-10.946	-10.5261
Lys 251	-3.2265	-3.7261	-4.2831	-3.9035
Met 107	-7.8311	-14.4516	-15.6796	-14.981
Phe 106	-2.7516	-11.6726	-12.144	-11.9543
Pro 105	-0.9851	-7.7395	-10.1021	-12.8108
Ser 108	-0.6031	-9.5983	-10.9815	-11.098
Ser 242	-4.3652	-6.5524	-6.1867	-6.4454
Tyr 35	-3.6829	-1.7938	-2.3966	-1.9694
Asp 216	-0.3789	-	-	-
Lys 218	-1.24	-2.8374	-3.687	-6.3321
Ser 217	-7.1949	-11.9722	-11.3445	-12.6389
Сумма	-58.124	-87.9485	-95.042	-99.792

Таблица 7 – Значение энергии взаимодействия лигандов из базы данных Binding Database с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания АМРА-рецептора

Код лиганда согласно базе данных bindingdb.org	K_i , нМ	Энергия взаимодействия с Ser 217, ккал/моль	Энергия взаимодействия с Asp 248, ккал/моль	Сумма энергии, ккал/моль
BDBM50128264	370	-10.4842	-1.3701	-11.8543
BDBM50107595	218	-15.0233	-2.2196	-17.2429
BDBM50126764	175	-13.3183	-5.1289	-18.4472
BDBM50252922	112	-18.9924	-4.4265	-23.4189
BDBM50060627	105	-14.7070	-4.4979	-19.2049
BDBM50252920	80	-17.1936	-2.4128	-19.6064
BDBM50252873	61	-15.8562	-5.0815	-20.9377
BDBM50060632	45	-14.1395	-7.0648	-21.2043
BDBM50060635	4	-14.2827	-7.0615	-21.3442
BDBM50166287	2.9	-20.0334	-6.1673	-26.2007

Таблица 8 – Прогнозируемое значение биологической активности N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида

лиганд	Энергия взаимодействия с Ser 217, ккал/моль	Энергия взаимодействия с Asp 248, ккал/моль	Суммарная энергия, ккал/моль	K_i прогнозируемое, нМ
пирацетам	-7.1949	-8.6384	-15.8333	224.3759
PirAc	-11.9722	-7.0767	-19.0489	140.6609
PirPr	-11.3445	-7.2909	-18.6354	151.4260
PirBut	-12.6389	-7.1325	-19.7714	121.8514

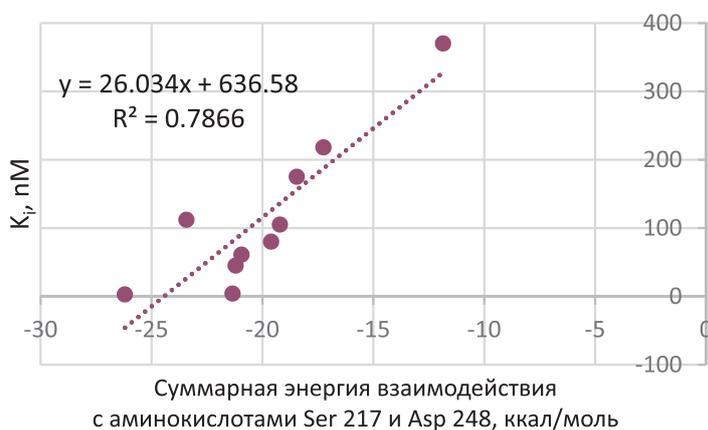


Рисунок 7 – Точная диаграмма линейной зависимости между значением константы ингибирования и суммарной энергии взаимодействия лигандов с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания АМРА-рецептора

В проведенном исследовании выбрано второе расположение пирацетама в сайте связывания АМРА-рецептора, а аминокислоты S729, D760, Y424 и N764 обозначены как Ser 217, Asp 248, Tyr 35 и Asn 252 соответственно. Два возможных одновременных варианта расположения молекулы пирацетама в сайте связывания АМРА-рецептора в белок-лигандном комплексе 3LSF представлены на рисунке 2.

Для оценки сродства низкомолекулярных соединений к сайту связывания белковой мишени может быть использован показатель константы ингибирования (K_i). С целью выработки методики прогнозирования биологической активности исследованных соединений в отношении АМРА-рецептора были использованы 10 структурных формул и соответствующие им значения K_i для организма *Rattus norvegicus*,

которые были приведены в базе данных Binding Database (<https://www.bindingdb.org/bind/index.jsp>) (табл. 1).

Объекты молекулярного конструирования

В качестве лигандов для молекулярного конструирования ГАМК-ергических и глутаматергических БАС и последующего синтеза, выбраны N-ацилзамещенные 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида (пирацетама), а именно N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетил]-ацетамид (PirAc), N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетил]-пропионамид (PirPr) и N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетил]-бутирамид (PirBut).

Синтез N-ацилпроизводных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида осуществляли по следующей методике:

Суспензию (0,01 моль) 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамида растворяли в избытке соответствующего ангидрида при температуре 70–80°C и перемешивали. Затем прибавляли 0,1 мл концентрированной серной кислоты. Прохождение реакции ацилирования контролировали методом тонкослойной хроматографии. Целевой продукт выделяли из охлажденной реакционной среды диэтиловым эфиром. Перекристаллизацию вещества осуществляли из этилового или изопропилового спирта (рис 3.) [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярный докинг на ГАМК_A-рецептор

Изучение лиганд-рецепторного комплекса 6D6U, показало, что γ -аминомасляная кислота образует две водородные связи с аминокислотами Thr 130 и Arg 67 и вступает в гидрофобные взаимодействия с Tyr 205, Tyr 157 и Phe 65 активного сайта ГАМК(A)-рецептора (рис. 4).

На рисунке 5 представлены результаты молекулярного докинга оптимизированных конформаций пирацетама и его N-ацильных производных в активном сайте ГАМК_A-рецептора.

Из результатов молекулярного докинга видно (таблица 2), что все N-ацильные производные 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамида по величине минимальной энергии взаимодействия превосходят целый ряд известных лигандов, таких, как ГАМК, пирацетам, анипирацетам, пикамилон и прамирацетам. Рассчитанные энергии также сопоставимы с энергией взаимодействия фенибута, но уступают фонтурацетаму. Из значений усредненной энергии взаимодействия с активным сайтом ГАМК_A-рецептора следует, что PirAc, PirPr и PirBut среди исследуемых структур обладают наибольшим сродством к ГАМК_A-рецептору.

Дальнейшее изучение лиганд-рецепторного взаимодействия заключалось в сравнении энергии водородных связей и гидрофобных взаимодействий. Энергия водородных связей с аминокислотами Thr 130 и Arg 67 показывает, что более устойчивую во-

дородную связь исследуемые лиганды образуют с остатком Arg 67. Наиболее прочные водородные связи могут образовывать ГАМК и фонтурацетам. По суммарной энергии водородных связей им уступают PirAc, PirPr и PirBut, однако все эти лиганды по величинам энергий превосходят модифицированный препарат – пирацетам (табл. 3). У остальных соединений данная энергия сопоставима с аналогичными энергиями N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида. Рассчитанные энергии гидрофобных взаимодействий с остатками аминокислот Tyr 205, Tyr 157 и Phe 65 свидетельствуют о том, что моделируемые структуры характеризуются более высокими значениями энергий взаимодействия по сравнению с ГАМК. Однако эти величины соизмеримы с таковыми для пирацетама, анирацетама и прамирацетама, но уступают фонтурацетаму, фенибуту и пикамилону. Эти результаты можно объяснить структурной особенностью фонтурацетама, фенибута и пикамилона, а именно присутствием в их строении объемных ароматических фрагментов. В молекулах фонтурацетама и фенибута содержится бензойное кольцо, а в пикамилоне – пиридиновая гетероциклическая система.

Экспериментальные данные рентгеноструктурного анализа комплекса ГАМК_A-рецептора с молекулой γ -аминомасляной кислоты [6] позволили увеличить количество аминокислотных остатков, участвующих в образовании лиганд-рецепторного комплекса. К ранее рассмотренным аминокислотным остаткам следует добавить фрагменты Arg 207, Glu 155, Phe 200, Thr 202, Tyr 97, Asp 44 и Leu 118. Сравнительный анализ расчетных энергетических характеристик связывания ГАМК, пирацетама и его модифицированных производных (таблица 4) позволил предположить, что N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидинацетамида образуют более устойчивый комплекс с аминокислотными остатками Arg 207, Phe 200, Thr 202, Tyr 97, Tyr 157, Tyr 205 и Phe 65, чем молекула ГАМК. Энергия взаимодействия конструированных структур с остатком Arg 67 ниже по сравнению с ГАМК, а по аминокислотам Leu 118 и Thr130 результаты соизмеримые. С остатком Glu 155 у PirAc наблюдается более сильное взаимодействие, чем у PirPr и PirBut. Аминокислота активного центра ГАМК_A-рецептора Asp 44 не участвует во взаимодействии с пирацетамом и его модификациями, однако следует отметить, что и молекула ГАМК образует с ней слабое взаимодействие. Таким образом, PirAc, PirPr и PirBut обладают большим сродством к активному центру ГАМК_A-рецептора по сравнению с молекулой ГАМК и препаратом пирацетамом.

Молекулярный докинг на AMPA-рецептор

По результатам молекулярного докинга в программе Molegro Virtual Docker 6.0.1 были установлены наиболее энергетически выгодные расположения

N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидина-цетамида в сайте связывания AMPA-рецептора. На рисунке 6 приведены примеры расположения исследуемых соединений с минимальной энергией взаимодействия с аминокислотами сайта связывания AMPA-рецептора. На данном рисунке обозначены главные аминокислоты, которые задействованы в реализации активирующего действия на рецептор: Ser 217, Asp248, Tyr 35 и Asn 252.

Минимальное значение энергии взаимодействия лигандов с сайтом связывания AMPA-рецептора представлены в таблице 5. Из полученных результатов следует, что все три N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидинацетамида обладают большим сродством к сайту связывания ионотропного глутаматного рецептора, чем молекула пирацетама. При этом, наиболее энергетически выгодное расположение занимает PirBut, затем по энергии взаимодействия с сайтом связывания AMPA-рецептора следуют молекулы PirPr и PirAc соответственно.

С использованием белок-лигандного комплекса 3LSF было установлено, что молекула пирацетама помимо Ser 217, Asp248, Tyr 35 и Asn 252 также вступает во взаимодействия со следующими аминокислотами активного центра AMPA-рецептора: Leu 247, Lys 251, Met 107, Phe 106, Pro 105, Ser 108, Ser 242, Asp 216 и Lys 218. Энергии взаимодействия молекулы пирацетама с аминокислотами сайта связывания AMPA-рецептора были получены из белок-лигандного комплекса 3LSF согласно уже установленному рентгеноструктурным анализом фармакологически активного расположения данного вещества. При этом было использовано второе расположение молекулы пирацетама, где не происходит образование связей с Asn 252 (рис. 2А). Энергии взаимодействия PirAc, PirPr и PirBut с аминокислотным окружением сайта связывания AMPA-рецептора получили, используя молекулярный комплекс с минимальной энергией лиганд-рецепторного взаимодействия. Из приведенных в таблице 6 результатов исследования следует, что N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидинацетамида превосходят молекулу пирацетама по энергии взаимодействия с аминокислотами Met 107, Phe 106, Pro 105, Ser 108, Ser 242, Lys 218 и Ser 217. По аминокислотам Asp 248, Lys 251 и Tyr 35 исследуемые вещества имеют небольшую разницу энергии взаимодействия по сравнению с молекулой пирацетама (максимальная разница составляет -1.8891 ккал/моль у PirAc с Tyr 35), а с аминокислотой Leu 247 наблюдается снижение энергии взаимодействия. PirAc, PirPr, PirBut не вступают во взаимодействие с аминокислотой Asp 216, но и сама молекула пирацетама образует с данной аминокислотой очень слабую связь (-0.3789 ккал/моль).

Для прогнозирования биологической активности N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида была разработана методика расчета

ноотропной биологической активности методом молекулярного докинга с использованием программы Molegro Virtual Docker 6.0.1. По результатам молекулярного докинга лигандов, приведенных в базе данных Binding Database (<https://www.bindingdb.org/bind/index.jsp>), с сайтом связывания AMPA-рецептора для каждого лиганда был осуществлен выбор лиганд-рецепторного комплекса с наименьшей энергией MolDock Score взаимодействия. Для выбранных расположений низкомолекулярных соединений было осуществлено изучение энергии образования связей с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора, ответственных за реализацию фармакологического действия. Результаты проведенного исследования приведены в таблице 7.

С целью определения зависимости между суммарной энергией взаимодействия лигандов с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора и соответствующих им значений константы ингибирования была построена точечная диаграмма. В результате была получена линейная математическая зависимость (рис. 7.) между значением константы ингибирования и суммарной энергии взаимодействия выбранных лигандов с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора: $Y=26,034x+636,5$. В данной математической зависимости величине Y соответствует значение константы ингибирования, а величине X – суммарная энергия взаимодействия исследуемых лигандов с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора.

Для оценки достоверности полученной математической зависимости между значением константы ингибирования и суммарной энергии взаимодействия выбранных лигандов с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора был осуществлен расчет коэффициента достоверности аппроксимации и значения среднеквадратического отклонения. Коэффициент достоверности аппроксимации был получен с помощью программы Microsoft Excel и составляет 0.7866. Расчет среднеквадратического отклонения производился по формуле:

$$CKO = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Delta K_i^2}$$

где: CKO – среднеквадратического отклонение; N – количество лигандов; ΔK_i – разница между K_i , рассчитанного по выведенной линейной математической зависимости; K_i – коэффициент ингибирования, взятый из базы данных Binding Database.

Среднеквадратическое отклонение составляет 49.15237. Таким образом, по полученным значениям коэффициента достоверности аппроксимации и среднеквадратического отклонения можно говорить о приемлемой точности расчета линейной зависимости константы ингибирования от суммарной энергии

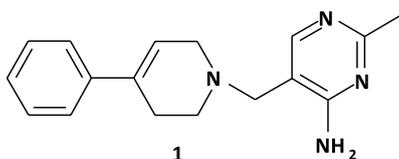
взаимодействия лигандов с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора.

По разработанной методике был осуществлен прогноз биологической активности N-ацетил-2-(2-оксициклопентил)-ацетамида (PirAc), N-пропаноил-2-(2-оксициклопентил)-ацетамида (PirPr) и N-бутаноил-2-(2-оксициклопентил)-ацетамида (PirBut) в отношении AMPA-рецептора (табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

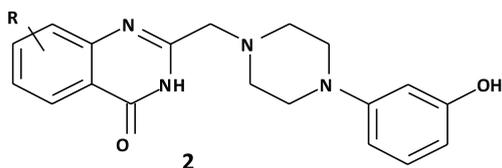
Фармакологическое действие ноотропных препаратов связано с их действием на работу ГАМК-ергической, моноаминергической, холинергической и глутаматергической нейромедиаторных систем головного мозга [13].

Помимо вовлечения в ноотропную активность рецепторов ГАМК и метаболитных глутаматных рецепторов (mGluR), с ноотропным действием также связано влияние на другие рецепторы, сопряжённые с G-белком (GPCR) [14]. В частности, производное пиримидина Ro10-5824 (1) проявляет выраженный ноотропный эффект, являясь агонистом дофаминовых рецепторов D4. Активация рецепторов этого типа связана, с усилением когнитивных функций мозга, таких, как способность к обучению, познавательная активность и т.д. [15].



Антиоксидантное действие некоторых ноотропов объясняется тем, что их молекулы способны ингибировать образование свободных радикалов и процессы перекисного окисления липидов [16].

В работе [17] на примере производных (3H)-хиназолин-4-она была показана возможность направленного комбинирования различных фармакофоров в одной молекуле с целью усиления фармакологической активности.



Так, например, были синтезированы производные хиназолинона (2), в которых способность к активации мозговых рецепторов дофамина (тип D4) сочетается с антиоксидантным действием благодаря присутствию фенольного гидроксила (гидроксифенильного фрагмента). Было показано [17], что одним из наиболее полезных проявлений такой комбинации является усиление кровотока в микроциркуля-

торном русле и, как следствие, улучшение периферического кровообращения.

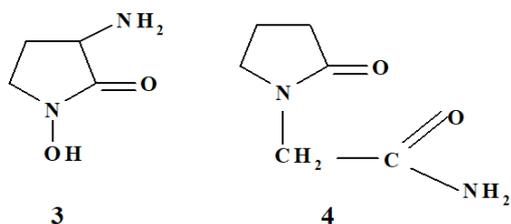
Таким образом, обладая возможностью одновременного воздействия на различные фармакологические механизмы, ноотропные лекарственные средства являются незаменимой группой в современном арсенале средств, применяемых в терапии нарушений деятельности высшей нервной системы человека.

Одним из перспективных направлений создания новых лекарственных препаратов является модификация структуры известных лекарственных средств или эндогенных биологически активных соединений. В этом отношении пристальное внимание привлекают нейроактивные аминокислоты: ГАМК, глутаминовая кислота, таурин и др., оказывающие влияние на нейрональные процессы головного мозга [18].

Показана значимая роль ГАМК, как тормозного нейромедиатора во взаимосвязи между различными функциями ЦНС, влиянием на гормональный гомеостаз и деятельность сердечно-сосудистой системы [19]. Доказано, что первые метаболиты ГАМК влияют на прохождение кетоглутаратдегидрогеназной стадии цикла Кребса. Соответственно ГАМК-ергическая система, участвуя в метаболических процессах, позволяет защищать организм в случае возникновения экстремальных состояний, связанных с различными видами гипоксии. Подтверждено влияние ГАМК на протекание окислительного фосфорилирования, участие в метаболизме глюкозы и как следствие в регуляции осмотических процессов, а это приводит к проявлению антигипоксического и антиоксидантного действия [20].

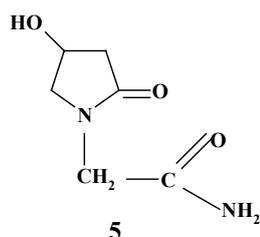
В процессе поиска биологически активных соединений, обладающих ноотропным действием, прогнозируется величина взаимодействия моделируемых соединений с ГАМК и NMDA рецепторами, в значительной мере отвечающих за процессы торможения и возбуждения ЦНС [21]. Оптимальная взаимосвязь между тормозными и возбуждающими системами нейротрансдачи ЦНС обеспечивает нормальную деятельность головного мозга, вегетативных функций и метаболических процессов в организме, а нарушение баланса между этими системами приводит к различным патологическим состояниям [22]. Эти факты позволяют оценить актуальность, молекулярного конструирования и целенаправленного синтеза модифицированных структур ГАМК-ергических препаратов, обладающих церебропротекторными, антигипоксическими и ноотропными свойствами.

Циклические формы ГАМК – производные α -пирролидона – легче проникают через ГЭБ и в высоких дозах проявляют противосудорожную активность. Соединение 3-амино-1-гидрокси-1-пирролидинон-2 (3) обладает потенциальной возможностью для лечения заболеваний, связанных с экстрапирамидальными расстройствами.



Одним из самых удачных производных N-замещенных лактамов, синтезированных в лаборатории UCS (Бельгия), является 2-(2-оксопиперидин-1-ил)-ацетамид (4). Препарат пирацетам обладает более высокой липофильностью, чем ГАМК, легче проходит через ГЭБ и оказывает влияние на корковые, подкорковые и транскаллозальные реакции ЦНС [23].

В качестве структурного аналога пирацетама был синтезирован 2-(4-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил)-ацетамид (5), являющийся лактамом 4-амино-3-оксимасляной кислоты (лекарственный препарат гамибетал).



Данный препарат и близкие по структуре соединения способны нормализовать процессы памяти и улучшать когнитивные свойства мозга [24].

На основании этих исследований сформировалось новое направление в области создания нейрофармакологических препаратов – целенаправленный поиск ГАМК-ергических соединений. На начальном этапе это направление представляло собой набор эмпирических методов, или, в лучшем случае, базировалось на логико-структурном подходе. Результаты современных исследований рентгеноструктурного и радиолигандного анализа лиганд-рецепторных комплексов достаточно достоверно описывает молекулярные механизмы синаптических процессов, что открывает дополнительные возможности для молекулярного конструирования ГАМК-ергических веществ *in silico*, посредством использования компьютерных методов моделирования [25].

Одной из белковых мишеней, с помощью которой реализуется фармакологическое действие ноотропных средств выступает AMPA-рецептор. Своё название данный рецептор получил в

честь избирательного его агониста — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионово́й кислоты (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid). AMPA-рецептор является подтипом ионотропных глутаматных рецепторов, которые способны пропускать через клеточную мембрану нейроцитов положительно заряженные ионы и таким образом участвовать в передаче быстрых возбуждающих сигналов в межнейронных синапсах [13].

Появление новых трехмерных структур белковых рецепторов в Protein Data Bank (www.pdb.org) [26], в сочетании с интенсивным развитием компьютерных методов анализа внутри- и межмолекулярных взаимодействий, способствует созданию более точных моделей в системе «лиганд-рецептор».

Наличие высокой ГАМК-ергической активности можно предполагать у молекулы N-[2-(2-оксопиперидин-1-ил)-ацетил]-пропионамида. Результаты проведенного прогностического исследования говорят о том, что все N-ацилпроизводные 2-(2-оксопиперидин-1-ил)-ацетамида могут превосходить по ГАМК-ергической активности модифицированный препарат – пирацетам, а также эндогенный тормозной нейромедиатор – γ-аминомасляную кислоту.

В ходе анализа полученных *in silico* значений K_i для N-ацильных производных 2-оксо-1-пиперидинаацетамида было установлено, что их гипотетическая ноотропная фармакологическая активность значительно превышает пирацетам в результате их аллостерической модуляции AMPA-рецептора. При этом лидером среди данных соединений является N-бутаноил-2-(2-оксипиперидин-1-ил)-ацетамид. Таким образом, PirAc, PirPr и PirBut являются перспективными соединениями с превосходящей прогнозируемой ноотропной фармакологической активностью молекулу пирацетама.

Проведенные фармакологические исследования подтверждают выраженные ноотропные свойства у N-ацильных производных 2-(2-оксопиперидин-1-ил)ацетамида [27, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного молекулярного моделирования взаимодействия лигандов с активным сайтом связывания γ-аминомасляной кислоты ГАМК-рецептора методом молекулярного докинга было установлено, что все N-ацильные производные 2-оксо-1-пиперидинаацетамида могут превосходить γ-аминомасляную кислоту и пирацетам по ноотропной активности. Также данные соединения обладают большим сродством к сайту связывания AMPA-рецептора. В ходе проведенных исследований была предложена методика прогнозирования глутаматергической активности.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90060.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

И.П. Кодониди – дизайн исследования, установление структуры полученных соединений и интерпретация результатов вычислительного эксперимента; А.С. Чиряпкин – синтез, установление структуры полученных соединений, проведение молекулярного моделирования, анализ данных вычислительного эксперимента. Д.И. Творовский – интерпретация результатов вычислительного эксперимента. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и написании статьи.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают благодарность Оганесяну Эдуарду Тониковичу (доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава, Пятигорск), Глушко Александру Алексеевичу (кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ Минздрава, Пятигорск) за оказанную консультативную помощь в написании статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Sahjesh S., Rashmi S., Ayush B. Smart Drugs: A Review // International Journal for Innovation Education and Research. – 2020. – Vol. 8, No.11. – P. 1–13. DOI: 10.31686/ijer.vol8.iss11.2386.
- Malykh A.G., Sadaie M.R. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders // Drugs. – 2010. – Vol. 70, No.3. – P. 287–312. DOI: 10.2165/11319230-000000000-00000.
- Перфилова В.Я., Садикова Н.В., Прокофьев И.И., Иноземцев О.В., Тюренков И.Н. Сравнительная оценка функциональных резервов сердца стрессированных животных в условиях блокады NO-ергической системы и гамка-рецепторов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 5. – С. 10–14. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-5-10-14.
- Teppen B.J. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 1992. – Vol. 32. – P. 757–759.
- Thomsen R., Christensen M.H. MolDock: A new technique for high-accuracy molecular docking // Journal of Medicinal Chemistry. – 2006. – Vol. 49. – P. 3315–3321. DOI: 10.1021/jm051197e.
- Zhu S., Noviello C.M., Teng J., Walsh R.M., Kim J.J., Hibbs R.E. Structure of a human synaptic GABAA receptor // Nature. – 2018. – Vol. 559. – P. 67–72. DOI: 10.1038/s41586-018-0255-3.
- Ahmed A., Oswald R. Piracetam Defines a New Binding Site for Allosteric Modulators of α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic Acid (AMPA) Receptors // Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 53, No.5. – P. 2197–2203. DOI: 10.1021/jm901905j.
- Семьянов А.В. ГАМК-ергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия // Нейрофизиология. – 2002. – Т. 34, №1. – С. 82–92.
- Sieghart W., Sperk G. Subunit composition, distribution, and function of GABA(A) receptor subtypes // Curr Top Med Chem. – 2002. – Vol. 2, No. 8. – P. 795–816. DOI: 10.2174/1568026023393507.
- Sigel E., Luscher B.P. A closer look at the high affinity benzodiazepine binding site on GABAA receptors // Curr Top Med Chem. – 2011. – Vol. 11, No.2. – P. 241–246. DOI: 10.2174/156802611794863562.
- Masiulis S., Desai R., Uchański T., Serna Martin I., Laverty D., Karia D., Malinauskas T., Zivanov J., Pardon E., Kotecha A., Steyaert J., Miller K.W., Aricescu A.R. GABAA receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology // Nature. – 2019. – Vol. 565, No.7740. – P. 454–459. DOI: 10.1038/s41586-018-0832-5.
- Кодониди И.П., Чиряпкин А.С., Морозов А.В., Смирнова Л.П., Ивченко А.В., Жилина О.М. Синтез и термодинамическое моделирование механизма реакции получения N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2020. – Т. 63, № 2. – С. 38–44. DOI: 10.6060/ivkkt.20206302.6080.
- Suliman N.A., Mat Taib C.N., Mohd Moklas M.A., Adenan M.I., Hidayat Baharuldin M.T., Basir R. Establishing Natural Nootropics: Recent Molecular Enhancement Influenced by Natural Nootropic // Evid Based Complement Alternat Med. – 2016. – Vol. 2016. – P. 4391375. DOI: 10.1155/2016/4391375.
- Terunuma M. Diversity of structure and function of GABAB receptors: a complexity of GABAB-mediated signaling // Proc. Jpn. Acad., Ser. B. – 2018. – Vol. 94, No.10. – P. 390–411. DOI: 10.2183/pjab.94.026.
- Newman-Tancredi A., Heusler P., Martel J.C., Ormière A.M., Leduc N., Cussac D. Agonist and antagonist properties of antipsychotics at human dopamine D4.4 receptors: G-protein activation and K⁺ channel modulation in transfected cells // The International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2008. – Vol. 11, No.3. – P. 293–307. DOI: 10.1017/S1461145707008061.
- Волковой В.А., Севрюков О.В., Колісник С.В., Деркач Н.В., Крижна С.І., Остапеч М.О. Экспериментальное изучение антигипоксической и антиоксидантной активности производных 5,7-дигидро-1Н-пирроло-[2,3-d] пиримидина // Вісник фармації. – 2017. – Т. 3, № 91. – С. 61–65. DOI: 10.24959/nphj.17.2173.
- Патент US 8349850 B2 / 08-01-2013. Heterocyclic compounds and uses thereof in the treatment of sexual disorders // Приложение No.11/922.913 / Tworowski D., Matsievitch R. Kogan V.
- Jakaria M., Azam S., Haque M.E., Jo S.H., Uddin M.S., Kim I.S., Choi D.K. Taurine and its analogs in neurological disorders: Focus on therapeutic potential and molecular mechanisms // Redox Biol. – 2019. – Vol. 24. – P. 101223. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101223.
- Vargas R.A. The GABAergic System: An Overview of Physiology, Physiopathology and Therapeutics // Int J Clin Pharmacol Pharmacother. – 2018. – Vol. 3. – 9 p. DOI: 10.15344/2456-3501/2018/142.
- Ковалев Г.В., Тюренков И.Н. Поиск веществ, активирующих ГАМК-ергическую систему, новое направление в создании антигипертензивных средств // Фармакология и токсикология. – 1989. № 1. С. 5–11.
- Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – Vol. 11. – P. 165–175. DOI: 10.2147/NDT.S58841.
- Srinivas N., Maffuid K., Kashuba A.D.M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs in the

- Central Nervous System // Clin Pharmacokinet. – 2018. – Vol. 57, No.9. – P. 1059–1074. DOI: 10.1007/s40262-018-0632-y.
23. Giurgea G., Salama H. Nootropic drugs // Progr. Neuro-Psychopharmacol. – 1977. – V. 1. – P. 235–247.
 24. Li W., Liu H., Jiang H., Wang C., Guo Y., Sun Y., Zhao X., Xiong X., Zhang X., Zhang K., Nie Z., Pu X. (S)-Oxiracetam is the Active Ingredient in Oxiracetam that Alleviates the Cognitive Impairment Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, No.1. – P. 10052. DOI: 10.1038/s41598-017-10283-4.
 25. Кодониди И.П., Оганесян Э.Т., Глушко А.А., Тюренков И.Н., Багметова В.В., Золотых Д.С., Погребняк А.В. Молекулярное конструирование и целенаправленный синтез N-замещенных производных 4-оксо-1,4-дигидропиридина на основе тормозных нейромедиаторов / Хим. фармац. журн. – 2009. – Т. 43. – № 10. – С. 32–39.
 26. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. The Protein Data Bank // Nucleic Acids Res. – 2000. – Vol. 28, No.1. – P. 235–242. DOI: 10.1093/nar/28.1.235.
 27. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Сосновская А.В., Чиряпкин А.С., Кодониди И.П., Мамлеев А.В. Влияние новых производных 2-пирролидона на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов в условиях экспериментальной церебральной ишемии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – Т. 8, №1. – С. 53–62. DOI:10.23888/HMJ20208153-62.
 28. Pozdnyakov D.I., Voronkov A.V., Kodonidi I.P., Chiryapkin A.S., Anenko D.S. Neuroprotective effect of organic acids diamides. focus on changing mitochondrial function // Pharmacology Online. – 2020. – Vol. 1. – P. 237–247.

АВТОРЫ

Кодониди Иван Панайотович – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1333-3472. E-mail: kodonidiip@mail.ru

Чиряпкин Алексей Сергеевич – аспирант кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО

ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8207-2953. E-mail: alexey.chiryapkin@yandex.ru

Творовский Дмитрий Евгеньевич – кандидат фармацевтических наук, Научный институт имени Вейцмана, Отдел структурной биологии; Университет имени Бар-Илана, Лаборатория геномики рака и биокомпьютинга сложных заболеваний медицинского факультета Азриэли. ORCID ID: 0000-0002-9414-9951. E-mail: dmitwor@gmail.com

НЕКРОЛОГ. ПАМЯТИ Ю.Н.ЧЕРНОВА (5 ноября 1937 г. – 1 января 2021 г.)



1 января 2021 г. ушел из жизни профессор Юрий Николаевич Чернов, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, академик Международной академии человека в аэрокосмических системах, член-корреспондент РАЕН. Почетный доктор Государственного научно-исследовательского Испытательного института Военной Медицины Министерства Обороны, специалист в области клинической фармакологии и авиакосмической радиобиологии, почетный профессор Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко.

Юрий Николаевич Чернов родился 5 ноября 1937 г. в городе Воронеже. Стремление к научно-исследовательской работе проявилось уже в школьные годы. Награжден почетной грамотой ЦК ВЛКСМ (1954), бронзовой медалью участника ВДНХ (1954) за научные работы по биологии.

После окончания Воронежского медицинского института в 1961 году по специальности «Лечебное дело» работал врачом-терапевтом. В январе 1964 года поступил в аспирантуру при кафедре фармакологии Воронежского медицинского института, в 1971 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Влияние пчелиного яда (аписартрона) и его сочетания с маточным молочком (апилаком) на течение и исход экспериментального миокардита». Работа была, издана на пяти языках, получила признание на XXIII Международном конгрессе по пчеловодству Апиомондия, г. Москва (1971).

С 1971 г. по 1987 г. Юрий Николаевич Чернов, работая ассистентом, старшим преподавателем, доцентом кафедры фармакологии, сочетает научно-исследовательскую, педагогическую работу с органи-

зационной и общественной деятельностью. С 1973 года был назначен заместителем декана, с 1992 г. по 2006 г. трижды был избран деканом лечебного факультета Воронежской государственной медицинской академии.

Юрий Николаевич Чернов 33 года работал в деканате самого большого лечебного факультета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Будучи выдающимся организатором и эрудированным человеком, Юрий Николаевич умел стратегически мыслить и успешно решать поставленные задачи, опираясь на знание человеческой психологии, жизненный опыт и умение конструктивно вести беседу.

Справедливость и беспристрастность, честность и открытость, проницательность, самоконтроль – именно за эти качества Юрий Николаевич пользовался уважением и авторитетом среди профессорско-преподавательского состава, аспирантов, ординаторов и студентов, среди которых ходила крылатая фраза: «Чернов лечфаку больше, чем декан, не всем дано деканами родиться...».

В 1980 году приказом Министра Обороны, Юрий Николаевич Чернов был прикомандирован к Государственному НИИИ авиационной и космической медицины (с 1999 г. «ГНИИИ ВМ» МО), где под руководством академика МАА, В.В. Антипова, занимался проблемами противорадиационной защиты экипажей летательных аппаратов.

В 1987 г. Юрий Николаевич возглавил впервые созданную, при его активном участии, в Воронежской медицинской академии кафедру клинической фармакологии, которой заведовал до 2011 г., а затем оставался почетным профессором кафедры клиниче-

ской фармакологии ВГМУ имени Н.Н. Бурденко. Являясь примером профессионализма в высшей степени и большого трудолюбия, с неутомимой энергией, приверженный своему делу, Юрий Николаевич умел поддержать, ободрить коллег, поселить веру в успех и мотивировать сотрудников на движение вперед.

В период с 1980 г. по 1991 г. на базе Государственного научно-исследовательского испытательного института (авиационной и космической медицины) проводил диссертационное исследование, а в 1991 г. защитил докторскую диссертацию. Темой его исследований было: «Изучение биохимических сдвигов в головном мозге на фоне функциональных и поведенческих проявлений лучевого поражения ЦНС и разработка средств фармакологической коррекции данных нарушений».

Талантливый ученый-фармаколог, токсиколог профессор Чернов Ю.Н. всегда стремился к разработке новых направлений научных исследований, необходимых для решения задач в клинической практике.

Под руководством Юрия Николаевича проводились научные исследования по мониторингованию побочного действия лекарственных препаратов; фармакогенетике и экологической фармакологии, клинической фармакологии препаратов для лечения сахарного диабета; артериальной гипертензии; язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; лекарственному взаимодействию; противомикробной терапии; фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.

Важное значение профессор Чернов Ю.Н. придавал вопросам фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии, включая разработку программного обеспечения для расчета стоимости фармакотерапии в реальной клинической практике.

Научные исследования включали в себя не только клинические работы, но и труды по экспериментальной фармакологии, в том числе: способ оптимизации терапии отравления антипсихотическими препаратами; поиск адаптогенной активности природных соединений; изучение при помощи фармакологического анализа структурных и гистохимических изменений в коре головного мозга при церебральном синдроме острой лучевой болезни; фармакологическая коррекция облучения сверхсмертельными дозами ионизирующей радиации с последующей разработкой новых радиопротекторов.

Основные научные исследования на базе Института авиационной и космической медицины проводились в области радиобиологии, также была разработана комплексная оценки здоровья лиц операторских профессий для обеспечения высокого уровня боеспособности и продления «профессионального долголетия» личного состава ВВС, а также принципы эффективного и безопасного назначения лекарственных средств у лиц операторских профессий.

Профессор Ю.Н. Чернов является автором 520 научных публикаций, 5 учебников по клинической фармакологии, 27 учебных пособий, 6 монографий, 2 глав национального руководства по клинической фармакологии (2009), практического руководства по авиационной и клинической медицине (2011), 42-х патентов и 5 программных обеспечений, зарегистрированных в Реестре программ РФ.

Профессором Ю.Н. Черновым создана научная школа ученых клинических фармакологов, под его руководством подготовлено и защищено 32 кандидатских диссертации, 4 докторские диссертации, его ученики успешно работают в России, странах СНГ, Европы, США и Великобритании.

Замечательный педагог, блестящий оратор Юрий Николаевич Чернов много сил отдавал вопросам преподавания клинической фармакологии, его яркие лекции всегда вызывали интерес студентов, аспирантов, клинических ординаторов, врачей последипломного обучения. Профессор Чернов Ю.Н. участвовал в разработке учебных программ по дисциплине для медицинских вузов страны, в создании методических пособий, направленных на формирование системного подхода к освоению необходимых профессиональных знаний у студентов выпускных курсов для эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов. Наличие незаурядных деловых и личностных качеств помогало ему в решении многочисленных задач.

Профессор Чернов Ю.Н. впервые в Центрально-Черноземном регионе организовал курс постдипломной подготовки врачей клинических фармакологов. Результатом его усилий стала организация службы клинической фармакологии Воронежской и Липецкой области, подготовка врачей, а именно клинических фармакологов для медицинских организаций Тамбова и Белгорода.

В течение 5 лет профессор Ю.Н. Чернов был в составе фармакологического комитета СССР (1-я комиссия); состоял Членом правления Ассоциации клинических фармакологов стран СНГ; Членом проблемной комиссии N32.02 РАМН «Фармакология сердца и сосудов»; Членом бюро проблемной комиссии N32.06 «Клиническая фармакология» (Первый МГМУ им. Сеченова); Членом диссертационного совета ВГМУ им Н.Н. Бурденко.

Член редколлегии журналов «Экспериментальная и клиническая фармакология» (Москва), «Лекарственные средства» (Москва), федерального ежегодного руководства «Формулярная система».

Профессор Ю.Н. Чернов внес научный вклад в развитие и укрепление международных связей фармакологов нашей страны с европейским научным сообществом.

Начиная с 1997 г. до 2018 г. активно поддерживал научные контакты с институтом клинической фармакологии клиники Шарите (Германия), где проводились совместные исследования изучения роли

полиморфных ферментов в развитии различных видов рака и где, под его руководством была выполнена научная работа «Генотипирование ферментов лекарственного метаболизма».

Профессор Ю.Н.Чернов – клинический фармаколог высшей врачебной квалификации, заслуженный врач России, имел звание «Отличник здравоохранения». За достижения в космической медицине и многочисленные открытия награжден почетной грамотой Главкома ВВС, орденом «Дружбы народов», медалью «Ветеран ВВС», медалью им. Ю.А. Гагарина, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством»

II степени, медалью Г.К. Жукова, медалью «Ветеран труда», знаком отличия «За заслуги перед Воронежской областью», лауреат форума «Золотой фонд Воронежской области» в номинации «образование».

Юрий Николаевич Чернов был большим ученым, замечательным педагогом, яркой личностью, глубоким и мужественным человеком. Высокий профессионализм, мудрость и добросердечное отношение профессора Чернов Ю.Н. всегда будут в памяти научной общественности, а также его многочисленных учеников, коллег и всех, кто знал и работал с Юрием Николаевичем.

СВЕТЛАЯ ПАМЯТЬ!

Михаил Витальевич Васин – доктор медицинских наук, профессор кафедры медицины катастроф ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; старший научный сотрудник Научно-исследовательского испытательного центра (авиационно-космической медицины и военной эргономики) Центрального НИИ ВВС МО РФ.

Игорь Эдуардович Есауленко – доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН; заслуженный работник высшей школы РФ; Ректор ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Владимир Григорьевич Кукес – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Владимир Иванович Петров – доктор медицинских наук профессор, академик РАМН; Главный клинический фармаколог МЗ РФ, Президент ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

Игорь Борисович Ушаков – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; ФГБУ ГНЦ РФ-ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Александр Леонидович Хохлов – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН; Главный клинический фармаколог Ярославской области и ЦФО РФ.

