

Научно-практический журнал

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Периодичность 6 номеров в год

Том 9, Выпуск 5, 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 / 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-кт 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

Editor-in-Chief

Vladimir I. Petrov

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

Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov

PhD (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

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, ЛЕКЦИИ / REVIEWS, LECTURES**

<i>Н. Сурья, С. Бхаттачарья</i> PLGA – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПОЛИМЕР ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....334	<i>N. Surya, S. Bhattacharyya</i> PLGA – THE SMART POLYMER FOR DRUG DELIVERY334
<i>В.М. Покровский, Е.А. Патраханов, О.В. Анциферов, И.М. Колесник, А.В. Белашова, В.А. Солдатова, О.Н. Покопейко, А.Ю. Карагодина, И.С. Архипов, Д.Г. Воронина, Д.Н. Сушкова</i> БЕЛОК ТЕПЛООВОГО ШОКА HSP70 – ПРЕДПОСЫЛКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА346	<i>V.M. Pokrovsky, E.A. Patrakhanov, O.V. Antsiferov, I.M. Kolesnik, A.V. Belashova, V.A. Soldatova, O.N. Pokopeiko, A.Yu. Karagodina, I.S. Arkhipov, D.G. Voronina, D.N. Sushkova</i> HEAT SHOCK PROTEIN HSP70: PREREQUISITES FOR USE AS A MEDICINAL PRODUCT346

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLE**Фармакогнозия, ботаника / Pharmacognosy, Botany**

<i>Н.А. Рябов, В.М. Рыжов, В.А. Куркин</i> МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ПОЧКАХ ДУБА ЧЕРЕШЧАТОГО <i>QUERCUS ROBUR</i> L.356	<i>N.A. Ryabov, V.M. Ryzhov, V.A. Kurkin</i> METHODS FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF TOTAL FLAVONOIDS IN <i>QUERCUS ROBUR</i> L. buds356
--	---

Фармацевтическая и токсикологическая химия / Pharmaceutical and Toxicological Chemistry

<i>С.С. Шатохин, В.А. Тускаев, С.Ч. Гагиева, Д.И. Поздняков, Э.Т. Оганесян</i> СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ (Е)-3-(3-(4-ОКСО-4Н-ХРОМЕН-3-ИЛ) АКРИЛОИЛ)-2Н-ХРОМЕН-2-ОНА367	<i>S.S. Shatokhin, V.A. Tuskaev, S.Ch. Gagieva, D.I. Pozdnyakov, E.T. Oganesyanyan</i> SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF (E)-3-(3-(4-OXO-4H-CHROMEN-3-YL)ACRYLOYL) 2H-CHROMEN-2-ONE DERIVATIVES.....367
---	--

Фармакология и клиническая фармакология / Pharmacology and Clinical Pharmacology

<i>А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Е.А. Санина, М.А. Хачумова, С.О. Паненко, И.И. Кузнецов, А.А. Кивва, В.И. Полякова</i> ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ ФОРМА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ377	<i>A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn, E.A. Sanina, M.A. Khachumova, S.O. Panenko, I.I. Kuznetsov, A.A. Kivva, V.I. Polyakova</i> TYPE 2 DIABETES MELLITUS'S DECOMPENSATED FORM: ON THE PROBLEM OF EFFECTIVE PHARMACOTHERAPY IN REAL CLINICAL PRACTICE.....377
<i>И.С. Крысанов, В.Ю. Ермакова, Л.Б. Васькова, М.В. Тяпкина</i> АНАЛИЗ МИНИМИЗАЦИИ ЗАТРАТ ПРИМЕНЕНИЯ СТИМУЛЯТОРОВ ЭРИТРОПОЭЗА КОРОТКОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ387	<i>I.S. Krysanov, V.Yu. Ermakova, L.B. Vaskova, M.V. Tiapkina</i> COST-MINIMIZATION ANALYSIS OF USING SHORT AND LONG-ACTING ERYTHROPOESIS-STIMULATING AGENTS FOR CORRECTION OF NEPHROGENIC ANEMIA AGAINST THE BACKGROUND OF SUBSTITUTION THERAPY.....387

Организация и экономика фармацевтического дела / Organization and Economy of Pharmacy

<i>В.В. Прокопенко, Т.И. Кабакова, М.В. Черников, А.Б. Горячев, С.А. Михайлова, О.И. Кныш</i> ИССЛЕДОВАНИЕ И АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНОГО РОЗНИЧНОГО РЫНКА АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ400	<i>V.V. Prokopenko, T.I. Kabakova, M.V. Chernikov, A.B. Goryachev, S.A. Mikhailova, O.I. Knysh</i> ANTIHISTAMINES: RESEARCH AND ANALYSIS OF THE REGIONAL RETAIL MARKET400
---	--

Фармацевтическое образование / Pharmaceutical Education

<i>Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, В.В. Беляев, Н.С. Николенко, Е.И. Нестеркина, С.А. Лосева</i> АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНО- ЛИЧНОСТНОГО РАЗВИТИЯ УПОЛНОМОЧЕННЫХ ЛИЦ ПО КАЧЕСТВУ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ410	<i>Zh.I. Aladysheva, N.V. Pyatigorskaya, V.V. Belyaev, N.S. Nikolenko, E.I. Nesterkina, S.A. Loseva</i> ACTUAL PROBLEMS OF PROFESSIONAL AND PERSONAL DEVELOPMENT OF QUALIFIED PERSONS RESPONSIBLE FOR QUALITY OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE.....410
---	---

УДК 615.032



PLGA – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПОЛИМЕР ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Н. Сурья, С. Бхаттачарья

Фармацевтический колледж Крүпаниди
560035, Индия, Карнатака, Бангалор, Офф Сарджапур Роуд
Кармеларам Гунджур Роуд Вартур Хобли, Чикка Белландур, 12/1

E-mail: nagajyothisurya@gmail.com

Получено 27.07.2021

Принята к печати 07.09.2021

Полимеры стали неотъемлемой частью новой системы доставки лекарственных средств. Одним из успешных биоразлагаемых полимеров является PLGA, который состоит из сложных полиэфиров молочной и гликолевой кислот. Это один из одобренных «U. S. Food and Drugs Administration» (FDA, США) биоразлагаемых полимеров, который в последнее время широко используется в терапевтических целях.

Цель. Познакомить химиков-исследователей с новыми свойствами и применением PLGA в области фармации.

Материалы и методы. В качестве источников информации использовались различные базы данных, такие как Science Direct, Scopus, Web of Science, PubMed и Google Scholar. Поиск проводился по следующим ключевым словам и словосочетаниям: PLGA, доставка новых лекарств, наночастицы PLGA, биомедицинское применение PLGA.

Результаты. Фармацевтическая и биомедицинская промышленность переполнены синтетическими и натуральными полимерами. Механические и вязкоэластичные свойства полимеров делают их пригодными для временной и пространственной доставки лекарственных препаратов в течение длительного периода. Применение методов сополимеризации приводит к модификации водорастворимости полимеров и делает их пригодными для различного использования системами доставки лекарственных веществ. Благодаря свойствам биосовместимости и биоразлагаемости полимеры стали использоваться в новых системах таргетной доставки лекарств. Соплимер молочной и гликолевой кислоты PLGA – представитель этих систем. PLGA универсален, так как может использоваться для инкапсуляции малых молекул, в тканевой инженерии, при восстановлении костей и т. д., ввиду способности воспроизводить любой размер и принимать любую форму.

Заключение. Сенситивность и способность к биоразложению PLGA делают этот сополимер интеллектуальным полимером для адресной и непрерывной доставки лекарств, а также в различных видах биомедицинского использования.

Ключевые слова: PLGA; перспективный полимер; биоразлагаемый; биосовместимые полимеры

Список сокращений: PLGA – сополимер молочной и гликолевой кислоты; PLA – полимер молочной кислоты; PGA – полигликолевая кислота; ПЭГ – полиэтиленгликоль; SNA – сферическая нуклеиновая кислота; NP – наночастицы; FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов – агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США; EMA – Европейское агентство лекарственных средств; CFTR – трансмембранный регулятор муковисцидоза; ЛВ – лекарственное вещество.

PLGA – THE SMART POLYMER FOR DRUG DELIVERY

N. Surya, S. Bhattacharyya

Krupanidhi College of Pharmacy
12/1, Chikka Bellandur, Carmelaram Gunjur Road Varthur Hobli
Off Sarjapur Rd, Bengaluru, Karnataka, India, 560035

E-mail: nagajyothisurya@gmail.com

Received 27 July 2021

Accepted 7 Sep 2021

Для цитирования: Н. Сурья, С. Бхаттачарья. PLGA – перспективный полимер для доставки лекарственных средств. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):334-345. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-334-345

© Н. Сурья, С. Бхаттачарья, 2021

For citation: N. Surya, S. Bhattacharyya. PLGA – the smart polymer for drug delivery. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):334-345. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-334-345

Polymers have become an integral part of novel drug delivery system. One such successful biodegradable polymer is poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) which consists of polyesters of lactic acid and glycolic acid. It is one of the FDA-approved biodegradable polymers which is extensively used for therapeutic purposes in recent times.

The aim. To illuminate researchers on the chemistry, novel properties and applications of PLGA in pharmaceutical fields.

Materials and methods. Various internet sources like Science Direct, Scopus, Web of Science, PubMed and google scholar were used as the data source. The key words search was carried out for the following words and combinations: PLGA, Novel drug delivery, PLGA Nano particles, biomedical applications of PLGA.

Results. Pharmaceutical and biomedical industries are flooded with the use of synthetic and natural polymers. The mechanical and viscoelastic properties of the polymers make them suitable for the temporal and spatial delivery of therapeutic agents for an extended period. Employment of copolymerization techniques lead to the modification of water solubility of the polymers and make them suitable for various applications of drug delivery systems. Biodegradable polymers due to their biocompatibility and biodegradable property have attracted their use in novel drug delivery systems. PLGA is one of them. PLGA is versatile as it can be fabricated into any size, shape, and can be used to encapsulate small molecules, tissue engineering, and bone repair, etc.

Conclusion. The sensitivity and biodegradability of PLGA makes it a smart polymer for targeted and sustained delivery of drugs and in various biomedical applications.

Keywords: PLGA; Smart Polymer; Biodegradable; Biocompatible Polymers

Abbreviation: PLGA – poly lactic-co-glycolic acid; PLA – Polylactic acid; PGA – Poly glycolic acid, PEG – Poly ethylene glycol; SNA – spherical nucleic acid; NP – Nano particles; FDA – U. S. Food and Drugs Administration; EMA – European Medicines Agency; CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator gene.

ВВЕДЕНИЕ

Сополимер полимолочной и гликолевой кислот (PLGA), или полилактид-ко-гликолид (PLG), представляет собой сополимер полимолочной кислоты (PLA) и полигликолевой кислоты (PGA), одобренный Food and Drugs Administration (FDA) и European Medicines Agency (EMA) [1–3]. PLGA – это линейный сополимер, который обладает огромным потенциалом в качестве переносчика для доставки лекарственных веществ (ЛВ), белков, нуклеиновых кислот, пептидов, а также является основой для тканевой инженерии [4]. Биосовместимость, эффективное разложение и свойство замедленного высвобождения делают его популярным полимером для доставки лекарств. Высвобождение встроенных в PLGA ЛВ посредством стимуляции делает его перспективным полимером для доставки ЛВ [5]. В последние годы он показал свой потенциал в качестве монолитных инъекционных имплантатов для длительной доставки ЛВ в желаемых дозах без хирургического вмешательства [6]. Преимуществами PLGA являются настраиваемые физические свойства, то есть молекулярная масса и соотношение лактида к гликолиду. Гидролитическое биоразложение PLGA также влияет на механизм высвобождения ЛВ, основанный на системах доставки ЛВ путем диффузии или эрозии [7].

В обзоре литературы сообщается, что различные системы PLGA с микро- и наночастицами продемонстрировали превосходную биосовместимость, длительное и целенаправленное высвобождение с высокой степенью безопасности, тем самым улучшая биодоступность и стабильность инкапсулированных биофармацевтических препаратов против ферментативной деградации [8]. Они могут способствовать оказанию местного и системного действия лечебных биопрепаратов.

Полимер успешно используется для направленной

работы с противораковыми лекарствами, помогает в органоспецифическом целенаправленном действии ЛВ, особенно на печень, легкие или мозг, и, как обнаружено, очень эффективен для доставки терапевтических генов [9, 10].

ЦЕЛЬ. Представить подробный обзор перспективного полимерного соединения (PLGA) на основе его химических свойств, синтеза и применения в различных новых лекарственных средствах, вакцинах и генах с оптимальной эффективностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве источников информации использовались такие интернет-ресурсы, как: Science Direct, Scopus, Web of Science, Pub Med и Google Scholar, в период с 2018 по апрель 2021 года. Поиск проводился по следующим ключевым словам и словосочетаниям: PLGA; доставка новых лекарств; PLGA наночастицы; применение PLGA для доставки пептидов; биомедицинское применение полимера PLGA, и т. д.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химические свойства и синтез PLGA

Полимолочная кислота впервые была признана биоразлагаемой и биосовместимой в 1966 году. Для полигликолевой кислоты в 1967 году было доказано то же самое, а затем внедрено в медицину в виде хирургических швов. Новые систематические исследования объединили компоненты PLA и PGA для разработки нового сополимера PLGA с целью доставки ЛВ в биосовместимую и биоразлагаемую матрицу с чувствительным к стимулам высвобождением и контролируемыми свойствами. Таким образом, сополимер молочной и гликолевой кислот был разработан и признан умным полимером для целенаправленной доставки лекарств [11–14].

PLGA – это алифатический полимер [13], содержащий полимолочную кислоту, которая имеет асимметричный α -углерод, обычно описываемый как D- или L-формы, а иногда и R- и S-формы [15]. Как правило PLGA содержит формы D- и L-молочной кислоты в равном соотношении [16, 17]

Химический синтез PLGA происходит поэтапно (17), как показано на рисунке 1.

Если гликолевая кислота используется в более высоком соотношении, чем молочная, образующийся сополимер более гидрофобен из-за повышенной гидрофобности молочной кислоты [18]. PLGA может быть получен в различных формах и размерах, в оболочке могут содержаться молекулы любого размера [17–19].

После полимеризации очистку полимера осуществляют с помощью хлороформа, затем осаждают этанолом. Выпавшие кристаллы сушат под вакуумом 48 часов при комнатной температуре. В промышленных масштабах он может быть использован либо в кислотной, либо в сложноэфирной форме. В зависимости от молекулярной массы доступны разные формы PLGA с разными степенями вязкости. PLGA различной степени вязкости производится компанией Boehringer Ingelheim GmbH Lactel под коммерческим названием RESOMER®RG, сложноэфирные формы PLGA – компанией Lactel Absorbable polymers под торговой маркой DL-PLG, а другой сорт этерифицированной или подкисленной формы доступен под названием Purasorb PDLG от Purac Biomaterials [17].

Свойства PLGA

Физико-химические свойства PLGA во многом зависят от соотношения мономеров молочной и гликолевой кислот. Молочная кислота имеет меньшую гидрофильность по сравнению с гликолевой кислотой. Следовательно, если доля молочной кислоты увеличивается, скорость разложения PLGA уменьшается. Когда количество мономерных единиц гликолевой кислоты увеличивается, происходит обратное – разложение PLGA ускоряется [20, 21]. При этом увеличение содержания гликолида приводит к снижению прочности полимера на разрыв [22]. Следовательно, соотношение PLA и PGA 50:50 может дать полимер, имеющий хорошую биоразлагаемость, также свойство поддерживать высвобождение лекарственного средства при разрыве, тогда как высокое содержание лактида помогает поддерживать высвобождение лекарства при биоэрозии. В зависимости от пропорций PLA и PGA свойства полимера могут меняться.

Полимеры всегда характеризуются кристалличностью, молекулярной массой и характерной вязкостью.

Степень кристалличности зависит от количества мономерных единиц PLA и PGA, используемых при сополимеризации, и влияет на механические свойства, способность к набуханию и биоразложению PLGA. Обычно они аморфны и имеют температуру стеклования, равную 45–55°C, что подтверждает

жесткость полимера. PLGA размягчается во влажной среде и приводит к снижению температуры стеклования и таких механических свойств полимера, как прочность на разрыв, модуль Юнга, процент удлинения до разрыва и т.д. [23].

Характерная вязкость полимера зависит от его молекулярной массы. С увеличением молекулярной массы вязкость полимера увеличивается. PLGA растворим во многих органических растворителях, таких как ацетон, бензиловый спирт, хлороформ, дихлорметан, этилацетат, гексафторизопропанол и тетрагидрофуран. Физико-химические свойства различных типов полимера, а также их применение представлены в таблице 1.

Биоразложение PLGA

В живом организме PLGA подвергается двум типам разложения – гидролитическому и автокаталитическому. Произвольный гидролиз происходит в основной цепи полимера внутри сложноэфирных связей в присутствии воды, образуются водорастворимые фрагменты молочной и гликолевой кислоты, как показано на рис. 2. Эти водорастворимые фрагменты попадают в метаболический путь организма, выделяя энергию, углекислый газ и воду.

Соотношение мономеров молочной и гликолевой кислот играет важную роль в гидролитической деградации. Таким образом, PLGA в соотношении 50:50 подвергается деградации быстрее, чем PLGA 85:15 [24].

Автокаталитическое разложение PLGA происходит в кислой среде, как показано на рис. 3.

Следовательно, механизм высвобождения лекарственного вещества из матрицы PLGA отличается от того механизма высвобождения, который описан в таблице 2.

Оценка различных факторов, отвечающих за разложение PLGA, может помочь в синтезе адаптированных новых сополимеров, наиболее подходящих для эффективной доставки лекарственного средства. Факторы, влияющие на распад PLGA, перечислены в таблице 3.

Актуальные исследования микро- и наночастиц PLGA для доставки ЛВ

В последнее время PLGA привлек большое внимание как универсальный носитель для гидрофильных или гидрофобных лекарственных средств, так и носитель микро- или макромолекул. Исследуемый полимер используется для предотвращения разложения лекарства или для контроля над его высвобождения, что приводит к улучшению применяемого лечения.

Zhang Z. и соавт. сообщили об эффективности загруженных паклитакселом микросфер PLGA при лечении солидных опухолей. Для приготовления этих микросфер использовали метод испарения растворителя. Было достигнуто пролонгированное высвобождение лекарственного вещества, и исследование *in*

vivo показало, что пролонгированное высвобождение лекарства могло вызвать апоптоз опухолевой клетки и снижение токсичности нормальной клетки [30].

Микронизированный триамцинолон был получен методом инкапсулирования в носители PLGA/PLA с целью увеличения времени удерживания в суставах после внутрисуставного введения. Эти микросферы были приготовлены с помощью ультразвуковой обработки и распылительной сушки. Модели на крысах *in vivo* показали, что удерживание препарата составляло 28 дней [31].

Abuzar S.M. с соавт. создали гидрогель, снабженный микрочастицами PLGA с оксалиплатином, для лечения колоректального рака у крыс. Для приготовления микрочастиц использовали метод двойной эмульсии. Исследование *in vivo* установило наличие пролонгированного действия препарата и, следовательно, его биодоступность [32].

Jusu S.M. с соавторами изучали рецептуру и оценивали смеси микросфер PLGA, снабженных продигозином и паклитакселем, для лечения рака груди. Смесь микросфер конъюгировали с лютеинизирующим гормоном. Микросферы получали методом испарения растворителя с использованием PLGA и PEG в соотношении 1:1. Исследование показало, что у мышей данная смесь способна поддерживать высвобождение ЛВ в течение 62 дней, что привело их к выводу о том, что микросферы PLGA-PEG обладают потенциалом для лечения трижды негативного рака груди [33].

Ryu WM и его коллеги разработали быстро растворяющуюся глазную таблетку, состоящую из наночастиц дексаметазона и PLGA в альгинатной матрице. Удерживание наночастиц на преокулярной поверхности может увеличить биодоступность препарата [34].

Varga N. с соавторами разработали наночастицы альфа-токоферола, включенных в носитель PLGA-PLA. Наночастицы, стабилизированные с помощью Pluronic F127, способны выдержать высвобождение препарата [35].

Jo A. с коллегами изготовили большие плазмидные наночастицы CRISPR-Cas9, инкапсулированные в PLGA, и представили их как революционный инструмент для доставки генов. Доставка плазмиды была нацелена на макрофаги костного мозга *in vitro*. Размер частиц был моделирован до 160 нм. Исследования костного мозга мышей показали положительные результаты по индукции экспрессии бактериального Cas9 [36].

РОЛЬ PLGA В ДОСТАВКЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ Клиническое применение PLGA Таргетная терапия нанопрепаратами

Для достижения успешной доставки ЛВ через полимерные наночастицы важную роль играют физи-

ко-химические характеристики полимера. Чтобы избежать быстрого выведения из организма, полимер должен иметь нечто общее с клетками-мишенями, а именно – обладать следующими идеальными свойствами полимера для нано-таргетной доставки:

- Совместимость с препаратом;
- Способность к высокой лекарственной нагрузке;
- Подходящую молекулярную массу для диффузии или поглощения при эндоцитозе;
- Неиммуногенность, биосовместимость и биоразлагаемость.

Для достижения этих параметров полимер должен обладать способностью к модификации своей структуры во время процесса полимеризации; обеспечивать образование сополимеров или блок-полимеров, чтобы сделать его пригодным для таргетной доставки конкретного лекарственного средства.

PLGA демонстрирует универсальность модификации за счет изменения отношения лактида к гликолиду и может подвергаться сополимеризации с PEG для адаптации к конкретным характеристикам. Блок-полимер PLGA с PEG (PLGA-PEG-PLGA) также был изучен для модификации высвобождения доцетаксела для таргетной доставки ЛВ к метастазам в кости [37].

Сополимер наночастиц PLGA-хитозан-ПЭГ был изучен для доставки паклитаксела при ретинобластоме человека, раке груди и к клеточной линии поджелудочной железы для эффективной таргетной доставки к опухоли [38].

Благодаря своей универсальности в модификациях полимерной цепи, PLGA широко изучается в различных областях наноисследований, таких как доставка гена, пептидов, белков и нуклеиновых кислот [39, 40].

В системах доставки ген-препарат биоразлагаемые наносферы PLGA были исследованы как невирусные векторы, улучшающие эффективность качественной трансфекции [41, 42].

В последнее время внимание привлекла полимерная сферическая нуклеиновая кислота (SNA), являющаяся новым классом полимерных конъюгатов. Она состоит из ядер наночастиц (NP) PLGA. Оболочка нуклеиновой кислоты PLGA-SNA продемонстрировала увеличенный период полураспада (> 2 ч) в эмбриональной телячьей сыворотке, которая могла регулировать высвобождение нуклеиновой кислоты из полимерных конъюгатов [43, 44].

Vijet с соавт. рассмотрели состояние муковисцидоза, которое было вызвано мутацией в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR). Они сообщили, что $\Delta F508$ -CFTR – это распространенная чувствительная к температуре мутация, возникающая из-за мутантного гена, который, в свою очередь, снижает транспорт хлоридов и усиливает иммунный ответ. Для такого явления FDA

одобрило препарат PS-341 (бортезомиб), который вызывает селективное ингибирование активности хитотриптической треониновой протеазы. Они также установили, что ингибиторы протеасом в наночастицах PLGA могут влиять на протеолиз и последующие процессы. Таким образом, доставка в легкие PS-341, опосредованная наночастицами, была успешной при лечении состояния муковисцидоза, при котором ЛВ было загружено биоразлагаемой наночастицей PLGA (PLGA-PEGPS-341) и могло производить контролируемую и устойчивую целенаправленную доставку ЛВ в нужное место [45].

Pillai R.R. и соавт. исследовали разработку загруженных нафциллином поли-DL-лактид-ко-гликолидных наночастиц для адресной доставки на остеобласты при лечении остеомиелита, опосредованного *Staphylococcus aureus*. Для приготовления наночастиц нафциллина была использована методика однократного испарения эмульсии и растворителя. Высвобождение препарата *in vitro* вместе с исследованием жизнеспособности клеток показало, что наночастицы нафциллина эффективны при лечении инфицированных остеобластов [46].

Kumar R. с коллегами изучили повышенную растворимость амфотерицина В, встроенного в наночастицы PLGA-PEG, а также наблюдали направленный эффект этих наночастиц на макрофаги инфицированных тканей при лечении висцерального лейшманиоза. Таким образом, нагруженные амфотерицином В блок-полимерные наночастицы PLGA-PEG показали большую эффективность, чем обычный амфотерицин В, в отношении ингибирования амастигот в ткани селезенки, вызвали пониженную токсичность и лучшую терапевтическую эффективность, чем обычный препарат [47].

При нацеливании нанолекарств с помощью PLGA возникают проблемы, связанные с несоответствием размера частиц, которые могут препятствовать клиническому успеху препарата [3, 48]. Помимо этого, существуют проблемы, связанные с типом органических растворителей, используемых для растворения PLGA, и типом устройства для смешивания, которое используется для диспергирования полимерной фазы в антирастворителе, а также влияет на физико-химические свойства препарата, встроенного в PLGA [49].

Микросфера PLGA для адресной доставки ЛВ

Микросферы представляют собой полимерные частицы размером от 1 до 1000 мкм [50]. Использование PLGA в составе полимерных микросфер, нагруженных лекарственным средством, дало несколько ощутимых преимуществ для адресной доставки лекарства.

Feng T. с коллегами экспериментировали с эффектом замедленного высвобождения PLGA микросфер доксорубицина и паклитаксела, проводили исследо-

вания клеток B16F10 при лечении метастатического рака легких. Было установлено, что носитель PLGA показал в лечении лучшие результаты по сравнению с другими носителями [51].

Успешная доставка химиотерапевтических препаратов – камптотецина или винкристина – в мозг животных наблюдали Ozekia с коллегами путем включения микросфер PLGA в полимерную матрицу с термообратимым гелеобразованием. После инъекции в мозг животных трансформация золь-геля происходила при температуре тела, и микросфера обеспечивала длительное высвобождение ЛВ в целевом участке для терапии глиомы с выживаемостью более 60 дней [52].

Сложность производства микросфер PLA/PLGA создает множество проблем для успешной доставки ЛВ [53]. Некоторые из проблем заключаются в разложении PLA/PLGA, которые начинаются после его введения: pH желудочного сока, низкая нагрузка лекарственного средства, недостаточная стабильность препарата [54]. Проблема повышения стабильности может быть решена при модификации системы носителя посредством достижения желаемой гидрофильности поверхности полимера. Для оптимизации загрузки лекарственного средства на PLGA наиболее эффективным способом является изменение физико-химических свойств PLGA таким образом, чтобы в полимерную сеть не было проникновения воды; тогда можно было бы избежать выселачивания лекарственного средства [55–57]. Исследования показали, что эти физико-химические модификации полимера могут быть достигнуты с помощью различных методов, таких как электроспиннинг, облучение и химическая обработка [58].

Адресная доставка белковых и пептидных вакцин

Белки и пептиды – это новые терапевтические средства, которые в последнее время используются для лечения различных заболеваний человека [59]. Частицы PLGA в организме человека являются одними из многообещающих полимеров, используемых для доставки белков и пептидов [60].

Allahyari M. и соавт. определили, что важными критериями, которые следует учитывать при приготовлении вакцины, является инкапсуляция антигена и его стабильность в системе частиц полимера. Данная статья посвящена доставке вакцины через систему частиц PLGA. Антигенные белки/пептиды также могут быть инкапсулированы на поверхности частиц PLGA, которые показывают контролируемое высвобождение антигенного белка/пептидов с полимерной поверхности в течение некоторого времени [61].

Jiang и соавт. установили, что полимерное таргетирование пероральной вакцины с использованием высокопористых микрочастиц PLGA было успешным подходом для адресной доставки на пептиды [62].

Частицы PLGA сталкиваются с некоторыми про-

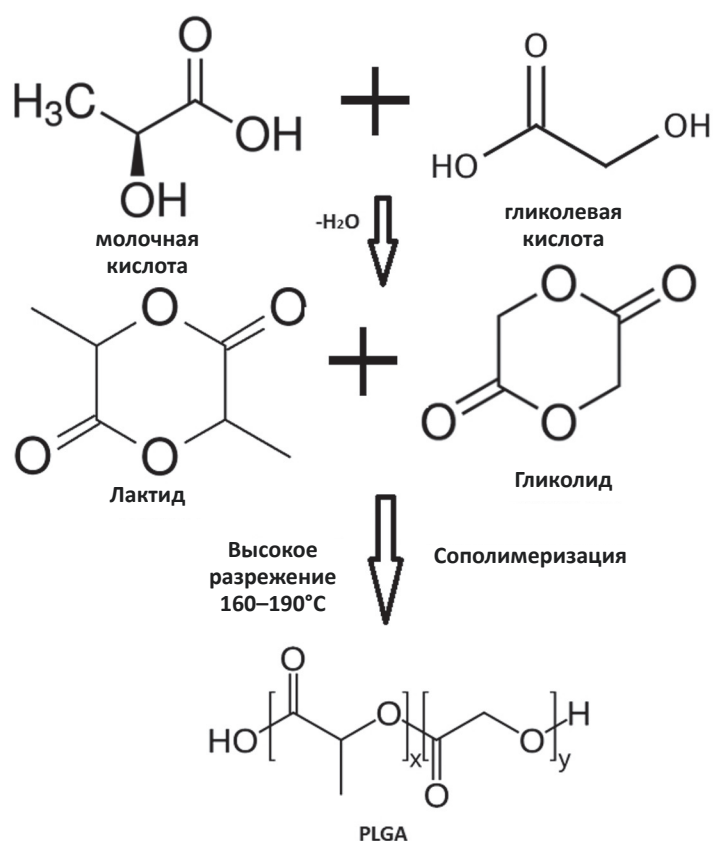


Рисунок 1 – Синтез PLGA

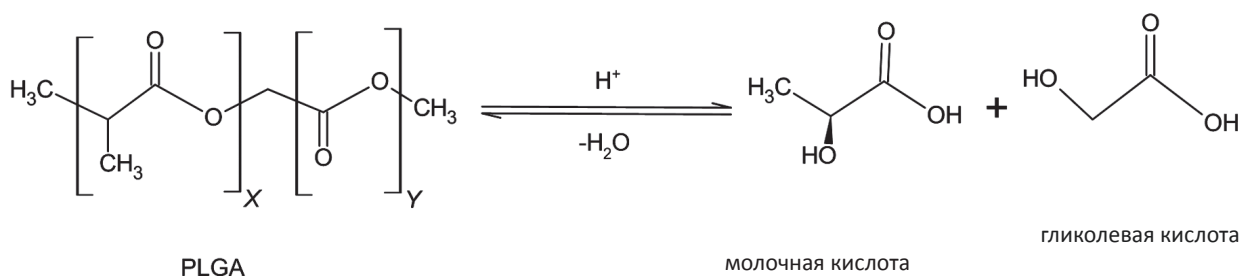


Рисунок 2 – Гидролитическое разложение PLGA

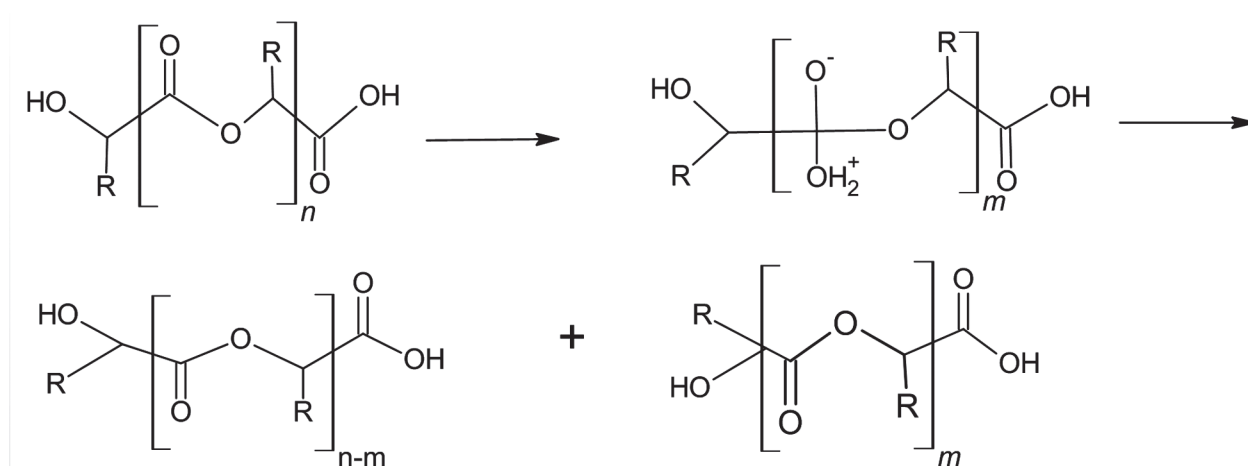


Рисунок 3 – Автокаталитическая деградация PLGA

Таблица 1 – Физико-химические свойства и применение различных марок PLGA¹

Полимер	Тип	Вязкость (дЛ/г)	Температура стеклования (°C)	Температура перехода в кристаллическое состояние (°C)	Растворимость	Применение
RESOMER® RG 502	Поли (D, L-лактид-гликолид) 50:50	0.16–0.24	42–46	Аморфный	A, B, C, D, E, F	Контролируемое высвобождение
RESOMER® RG 653 H	Поли (D, L-лактид-гликолид) 65:35	0.32–0.44	46–50	Аморфный	A, B, C, D, E, F	Контролируемое высвобождение
RESOMER® RG 752 H	Поли (D, L-лактид-гликолид) 75:25	0.14–0.22	42–46	Аморфный	A, B, C, D, E, F	Контролируемое высвобождение
RESOMER® RG 858 S	Поли (D, L-лактид-гликолид) 85:15	1.3–1.7	50–55	Аморфный	A, B, C, D, E, F	Контролируемое высвобождение
RESOMER® L 206 S	Поли (L-лактид)	0.8–1.2	60–65	180–185	A, D, E	Медицинское устройство

Примечание: A – дихлорметан, B – тетрагидрофуран, C – этилацетат, D – хлороформ, E – гексахлоризопропанол, F – ацетон

Таблица 2 – Механизмы биodeградации PLGA

Механизмы биodeградации	Последствия
Эрозия поверхности полимера в связи с накоплением воды	Медленное разложение кристаллического лекарственного средства и быстрое разложение аморфного лекарственного средства при высвобождении
Разрыв связи между ЛВ и полимером	Высвобождение ЛВ путем диффузии
Сочетание диффузионного и эрозионного процессов	Длительное высвобождение ЛВ

Таблица 3 – Факторы, влияющие на деградацию PLGA

Факторы	Исследуемые свойства	Влияние на скорость деградации	Список литературы
Состав	Увеличение количества гликолевой кислоты, критический параметр	Увеличивается	[22]
Кристалличность	Кристалличность молочной кислоты	Увеличивается	[25]
Молекулярный вес	Длинные полимерные цепи	Уменьшается	[26]
pH	Сильнокислотные и щелочные среды	Увеличивается	[27]
Химические свойства препарата	Гидрофильность	Увеличивается	[28]
Форма и размер матрицы	Отношение площади поверхности к объему устройства	Увеличивается	[29]

Таблица 4 – Продукты, представленные на рынке

Лекарственный препарат	Активный ингредиент	Лекарственная форма / способ применения
Люпрон	Лейпролида ацетат	Микросфера / Внутримышечно ²
Сандостатин ЛАР	Октреотид	Микросфера / подкожно ³
Гозерелина ацетат	Гозерелина ацетат	Имплантат / подкожно ⁴
Атридокс	Доксициклина гиклат	Инситу-образующий гель / Пародонтально ⁵
Элигард	Лейпролида ацетат	Инситу-образующий гель / подкожно [87]
Приальт	Цинконотид ацетат	Имплантат / Интракально ⁶

¹ RESOMER® Biodegradable Polymers for Medical Device Applications Research (sigmaaldrich.com). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sigmaaldrich.com/IN/en/technical-documents/technical-article/materials-science-and-engineering/drug-delivery/resomer>. (Дата обращения: 31 марта 2021)

² LUPRON DEPOT (leuprolide acetate for depot suspension), 2014. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020517s036_019732s0411bl.pdf. (Дата обращения: 31 мая 2021).

³ Sandostatin LAR (Octreotide Acetate Injection): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning (rxlist.com). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rxlist.com/sandostatin-lar-drug.htm>. (Дата обращения 31 мая 2021).

⁴ Zoladex 3.6 (Goserelin Acetate Implant): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning (rxlist.com). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rxlist.com/zoladex-36-drug.htm>. (Дата обращения 31 мая 2021).

⁵ Atridox (Doxycycline Hyclate): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning (rxlist.com). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rxlist.com/atridox-drug.htm>. (Дата обращения: 31 мая 2021).

⁶ PRIALT (ziconotide intrathecal infusion). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021060s0031bl.pdf. (Дата обращения: 31 мая 2021).

блемами, связанными с доставкой белков и пептидов, учитывая их стабильность в кислой или агрессивной среде [63]. Нестабильность возникает в процессе инкапсуляции, поскольку удаление органических растворителей связано с гидратацией, что приводит к частичной агрегации белков. Другой причиной неустойчивости является гидролиз PLGA до PLA и PGA и, таким образом, создание кислой среды, в которой белки денатурируются. Добавление в состав стабилизаторов для модификации белка или полимера приводит к усилению защиты белков от агрессивных сред [64].

Ингаляционная терапия

В настоящее время PLGA широко используется в ингаляционной терапии из-за способности преодолевать внутриклеточные и внеклеточные барьеры легких, которые, в свою очередь, могут приводить к увеличению депонирования в легких [65]. PLGA применяется для ингаляционной терапии благодаря свойству замедленного высвобождения ЛВ [51, 66] и, как сообщается, является наиболее многообещающим полимером в составе ингаляционных сухих порошков [51].

Feng и соавт. вывели химическую формулу биоразлагаемых микрочастиц PLGA доксорубина для достижения пролонгированного высвобождения ЛВ при ингаляционной терапии. Это приводило к высокопористой и эффективной аэролизации препарата [51].

Системы окулярной доставки

Более сложной частью системы адресной окулярной доставки ЛВ является преодоление анатомических и физиологических барьеров глаза [67]. В последнее время для решения этих проблем доставки ЛВ в офтальмологии использовалось множество биоразлагаемых полимеров. Изучение применения PLGA проводилось из-за лучшей адгезии к тканям, увеличенной продолжительности действия захваченного ЛВ, улучшенной биодоступности и сниженной токсичности при адресной окулярной доставке [68].

Chang и соавт. наблюдали эффект адресной доставки на поверхность глаза PLGA с доксициклином и альбумином, меченным флуоресцеином. ЛВ были инкапсулированы в PLGA путем многократного эмульгирования воды в масле, а затем опять в воде (вода/масло/вода). Безопасность и воспалительные реакции для микросфер PLGA, загруженных лекарственным средством, оценивали путем проведения субконъюнктивных инъекций грызунам. В исследовании сообщается, что высвобождение ЛВ из микросфер достигалось в течение контролируемых периодов. Было обнаружено, что загруженные доксициклином микросферы PLGA эффективны для предотвращения нарушения барьера роговицы у мышей

[69].

Gupta H. и соавт. изучили новую коллоидную систему доставки наночастиц спарфлоксацина – PLGA с целью улучшения проникновения препарата в глаз и время пребывания в нем. Наносuspension была лиофилизирована, а восстановление состава перед введением сделало его более стабильным, чем обычные коммерческие составы [70].

Биомедицинское применение Технология 3D-печати

3D-печать – это конструктивный способ изготовления трехмерного объекта медицинского назначения в цифровом формате [71]. Впервые лекарственные средства, напечатанные на 3D-принтере, использовал Чарльз Халл в 1984 году в дентальных имплантатах [72, 73]. Недавно, в августе 2015 года, FDA одобрило 3D-фармацевтический продукт, Spritam®, единственное лекарственное средство, распечатанное в формате 3D, для лечения эпилептических приступов¹.

3D-печать актуальна в производстве сложных биомедицинских устройств на основе конкретных анатомических данных пациента в соответствии с компьютерным дизайном. Для использования полимеров в 3D-печати необходимо учитывать две основные характеристики: биосовместимость и пригодность для печати [63]. С учетом этих характеристик наиболее предпочтительным полимером считается PLGA [74,75]. PLGA – один из полимеров, который может легко абсорбироваться и выводиться из организма человека, не оказывая токсического воздействия [76].

Shim J. H. и соавт. установили, что остеоинтеграция и регенерация костей являются одной из тех научных областей, которые в основном требуют использования биоразлагаемых полимеров; использование PLGA также привлекло внимание к 3D-печати. Этот полимер был успешно изучен при регенерации костей у кроликов, что только доказывает высокую эффективность данной 3D-модели [77].

Gwak S.J. и соавт. экспериментировали с напечатанным на 3D-принтере альгинатным сополимером PLGA, обеспечивающим контролируемое высвобождение индометацина, итраконазола и гентамицина на эмбриональных почках и линиях стромальных стволовых клеток костей человека. Они сделали заключение о длительном действии препаратов из данной полимерной матрицы [78].

Сообщается об исследованиях с использованием сополимера метоксиполиэтиленгликоля и PLGA при формировании новой кости [79] и регенерации кости с использованием кальций-фосфатного цемента и PLGA [80].

¹ Spritam. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.spritam.com/#/patient>. (Дата обращения 23 апреля 2021).

Прочие области применения PLGA

Пародонтит, воспаление и инфекция, связанные с пародонтальными карманами, требуют длительного высвобождения лекарственного средства на воспаленном участке. Nafea E. с соавт. изучили влияние мукоадгезивного сополимера хитозан-PLGA-хитозан на захват алендроната натрия при лечении пародонтита [81].

Предотвращение фоторазрушения солнцезащитных агентов и улучшение проникновения тоников-витализаторов для волос можно улучшить с помощью наносфер PLGA [82].

Обнаружено, что стенты с лекарственным покрытием и PLGA – покрытием, а также сердечные имплантаты на основе PLGA являются оптимальным способом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями как для пролонгированной, так и для локальной доставки ЛВ в сердечно-сосудистые ткани. В недавнем исследовании были изучены революционные возможности визуализации микропузырьков PLGA для обнаружения дефектов миокарда. Было установлено, что микропузырьки PLGA могут противостоять разрушению ультразвуковой визуализацией со значительным усилением частоты сердечных сокращений [83, 84].

Ввиду биоразлагаемой природы, PLGA считается ключевым полимером для медицинских устройств с лекарственным покрытием и продуктов тканевой инженерии. Наносистемы на основе PLGA подходят для адресной доставки лекарства в мозг, раковые или опухолевые клетки [85]. Трансплантация моноклональных антител на поверхность матрицы PLGA может обеспечить активную целенаправленную доставку лекарств на различные типы раковых клеток и клеток эндотелия опухоли.

Было обнаружено, что поглощение наночастиц PLGA, загруженных кортикостероидами, изъязвленными тканями в толстой или тонкой кишке, эффективно для лечения воспалительных заболеваний кишечника. Это повышенное поглощение связано с наличием отрицательного заряда на полимере, который прикрепляется положительно заряженным белком в изъязвленных тканях [86].

Исследования все еще продолжаются, чтобы обнаружить новые эффекты этого полимера. Составы, представленные на рынке, перечислены в таблице 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование PLGA либо полимеров на основе PLGA для адресной доставки ЛВ продемонстрировало бесчисленные возможности для биомедицинских исследований. Адаптируемые физико-химические свойства, биосовместимость и биоразлагаемость делают их уникальными полимерами для доставки лекарств и создания новых устройств. PLGA стал перспективным полимером для эффективной доставки противоопухолевых препаратов, белков, пептидов и вакцин, продемонстрировал свой потенциал в области тканевой инженерии и микрофлюидики для медицинских устройств. Благодаря сополимеризации PLGA с другими полимерами, специальная модификация обеспечивает его эффективность в различных применениях для контролируемой и длительной адресной доставки лекарств.

На основании вышесказанного, можно сделать следующий вывод: в области биомедицинских исследований, связанных с тканевой инженерией, стволовыми клетками с PLGA для лечения и диагностики различных критических заболеваний, ожидается прогресс.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данный обзор выполнен без финансовой поддержки сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н. Сурья, С. Бхаттачарья – концепция, сбор материалов, написание и редактирование статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rafiei P., Haddadi A. A robust systematic design: optimization and preparation of polymeric nanoparticles of PLGA for docetaxel intravenous delivery // Materials Science and Engineering: C. – 2019. – Vol. 104. – Art. No.109950. DOI: 10.1016/j.msec.2019.109950.
2. Astete C.E., Sabliov C.M. Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles // J. Biomater. Sci. Polym. Ed. – 2006. – Vol. 17, No.3. – P. 247–289. DOI: 10.1163/156856206775997322.
3. Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Le Breton A., Pr  at V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications // J. Control. Release. – 2012. – Vol. 161, No.2. – P. 505–522. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.01.043.
4. Perinelli D.R., Cespi M., Bonacucina G., Palmieri G.F. PEGylated polylactide (PLA) and poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) copolymers for the design of drug delivery systems // J. Pharm. Investig. – 2019. – Vol. 49, No.4. – P. 443–458. DOI: 10.1007/s40005-019-00442-2.
5. Zhao J., Yang H., Li J., Wang Y., Wang X. Fabrication of pH-responsive PLGA (UCNPs/DOX) nanocapsules with upconversion luminescence for drug delivery // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 1–11. DOI: 10.1038/s41598-017-16948-4.
6. Mitragotri S., Burke P.A., Langer R. formulation and delivery strategies // Nat. Publ. Gr. – 2014. – Vol. 13, No.9. – P. 655–672. DOI: 10.1038/nrd4363.
7. Xu Y., Kim C.S., Saylor D.M., Koo D. Polymer degradation and drug delivery in PLGA-based drug–polymer

- applications: A review of experiments and theories // *J. Biomed. Mater. Res. – Part B Appl Biomater.* – 2017. – Vol. 105, No.6. – P. 1692–1716. DOI: 10.1002/jbm.b.33648.
8. Patel B.K., Parikh R.H., Patel N. Targeted delivery of mannosylated-PLGA nanoparticles of antiretroviral drug to brain // *Int. J. Nanomed.* – 2018. – Vol. 13. – P. 97–100.
 9. Jose S., Sowmya S., Cinu T.A., Aleykutty N.A., Thomas S., Souto E.B. Surface modified PLGA nanoparticles for brain targeting of Bacoside-A // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol. 63. – P. 29–35. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.06.024.
 10. Zhao W., Zhang C., Li B., Zhang X., Luo X., Zeng C., Li W., Gao M., Dong Y. Lipid Polymer Hybrid Nanomaterials for mRNA Delivery // *Cell Mol. Bioeng.* – 2018. – Vol. 11, No.5. – P. 397–406. DOI: 10.1007/s12195-018-0536-9.
 11. Kapoor D.N., Bhatia A., Kaur R., Sharma R., Kaur G., Dhawan S. PLGA: A unique polymer for drug delivery // *Ther Deliv.* – 2015. – Vol. 6, No.1. – P. 41–58. DOI: 10.4155/tde.14.91.
 12. Song R., Murphy M., Li C., Ting K., Soo C., Zheng Z. Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications // *Drug Des Devel Ther.* – 2018. – Vol. 12. – P. 3117–3145. DOI: 10.2147/DDDT.S165440.
 13. Gandhi K.J., Deshmane S.V., Biyani K.R. Polymers in pharmaceutical drug delivery system: A review // *Int J Pharm Sci Rev Res.* – 2012. – Vol. 14, No.2. – P. 57–66.
 14. Wu C., Baldursdottir S., Yang M., Mu H. Lipid and PLGA hybrid microparticles as carriers for protein delivery // *J Drug Deliv Sci Technol.* – 2018. – Vol. 43. – P. 65–72. DOI: 10.1016/j.jddst.2017.09.006.
 15. Righetti M.C., Gazzano M., Di Lorenzo M.L., Androsch R. Enthalpy of melting of α' - and α -crystals of poly(L-lactic acid) // *Eur Polym J.* – 2015. – Vol. 70. – P. 215–220. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2015.07.024.
 16. Ansary R.H., Awang M.B., Rahman M.M. Biodegradable poly(D,L-lactic-co-glycolic acid)-based micro/nanoparticles for sustained release of protein drugs – A review // *Trop J Pharm Res.* – 2014. – Vol. 13, No.7. – P. 1179–1190. DOI: 10.4314/tjpr.v13i7.24.
 17. Hirenkumar M., Steven S. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier // *Polymers (Basel).* – 2012. – Vol. 3, No.3. – P. 1–19. DOI: 10.3390/polym3031377.Poly.
 18. Hines D.J., Kaplan D.L. Poly(lactic-co-glycolic) acid-controlled-release systems: experimental and modeling insights // *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* – 2013. – Vol. 30, No.3. – P. 257–276. DOI: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2013006475.
 19. Gentile P., Chiono V., Carmagnola I., Hatton P.V. An overview of poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering // *Int J Mol Sci.* – 2014. – Vol. 15, No.3. – P. 3640–3659. DOI: 10.3390/ijms15033640.
 20. Elmowafy E.M., Tiboni M., Soliman M.E. Biocompatibility, biodegradation and biomedical applications of poly(lactic acid)/poly(lactic-co-glycolic acid) micro and nanoparticles // *J. Pharm. Investig.* – 2019. – Vol. 49. – P. 347–380. DOI: 10.1007/s40005-019-00439-x.
 21. Netti PA, Biondi M, Frigione M. Experimental Studies and Modeling of the Degradation Process of Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) Microspheres for Sustained Protein Release // *Polymers.* – 2020. – Vol. 12. – Art. No.2042. DOI: 10.3390/polym12092042.
 22. Haggag Y.A., Faheem A.M., Tambuwala M.M., Osman M.A., El-Gizawy S.A., O'Hagan B, et al. Effect of poly (ethylene glycol) content and formulation parameters on particulate properties and intraperitoneal delivery of insulin from PLGA nanoparticles prepared using the double-emulsion evaporation procedure // *Pharm Dev Technol.* – 2018. – Vol. 23, No.4. – P. 370–381. DOI: 10.1080/10837450.2017.1295066.
 23. Chou S.F., Woodrow K.A. Relationships between mechanical properties and drug release from electrospun fibers of PCL and PLGA blends // *J Mech Behav Biomed Mater.* – 2017. – Vol. 6. – P. 724–733. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2016.09.004.
 24. Machatschek R., Schulz B., Lendlein A. The influence of pH on the molecular degradation mechanism of PLGA // *MRS Adv.* – 2018. – Vol. 3, No.63. – P. 3883–3889. DOI: 10.1557/adv.2018.602.
 25. Teixeira S., Eblagon K.M., Miranda F.R., Pereira M.F., Figueiredo J.L. Towards Controlled Degradation of Poly(lactic) Acid in Technical Applications // *C.* – 2021. – Vol. 7, No.2. – Art. No.42. DOI: 10.3390/c7020042.
 26. Ying L., ZhaoWei C., Xiaoming L., Xili D., Meng G., Haoran Z., Jie Y., Lizhen W., Qiang C., Yubo F. The effect of mechanical loads on the degradation of aliphatic biodegradable polyesters // *Regenerative Biomaterials.* – 2017. – Vol. 4, No.3. – P. 179–190. DOI: 10.1093/rb/rbx009.
 27. Rapier C.E., Shea K.J., Lee A.P. Investigating PLGA microparticle swelling behavior reveals an interplay of expansive intermolecular forces // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – Art. No.14512. DOI: 10.1038/s41598-021-93785-6.
 28. Siegel S.J., Kahn J.B., Metzger K., Winey K.I., Werner K., Dan N. Effect of drug type on the degradation rate of PLGA matrices // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2006. – Vol. 64, No.3. – P. 287–293. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.06.009.
 29. Grizzi I., Garreau H., Li S., Vert M. Hydrolytic degradation of devices based on poly(DL-lactic acid) size-dependence // *Biomaterials.* – 1995. – Vol. 16, No.4. – P. 305–311. DOI: 10.1016/0142-9612(95)93258-f.
 30. Zhang Z., Wang X., Li B., Hou Y., Cai Z., Yang J., Li Y. Paclitaxel-loaded PLGA microspheres with a novel morphology to facilitate drug delivery and antitumor efficiency // *RSC Adv.* – 2018. – Vol. 8. – Art. No.3274. DOI: 10.1039/C7RA12683B.
 31. Ho M.J., Jeong H.T., Im S.H., Kim H.T., Lee J.E., Park J.S., Cho H.R., Kim D.Y., Choi Y.W., Lee J. Design and in vivo pharmacokinetic evaluation of Triamcinolone Acetonide microcrystals-loaded PLGA microsphere for increased drug retention in knees after intra-articular injection // *Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 11. – Art. No.419. DOI: 10.3390/pharmaceutics11080419.
 32. Abuzar S.M., Ahn J.H., Park K.S., Park E., Baik S., Hwang S.J. Pharmacokinetic Profile and Anti-Adhesive Effect of Oxaliplatin-PLGA Microparticle-Loaded Hydrogels in Rats for Colorectal Cancer Treatment // *Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 11. – Art. No.392. DOI: 10.3390/pharmaceutics11080392.
 33. Jusu S.M., Obayemi J.D., Salifu A.A., Nwazojie C.C., Uzonwanne V., Odusanya O.S., Soboyejo W.O. Drug-encapsulated blend of PLGA-PEG microspheres: in vitro and in vivo study of the effects of localized/targeted drug delivery on the treatment of triple-negative breast cancer // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, No.1. – Art. No.14188. DOI: 10.1038/s41598-020-71129-0.
 34. Ryu W.M., Kim S.N., Min C.H., Bin Choy Y. Dry Tablet Formulation of PLGA Nanoparticles with a Preocular Applicator for Topical Drug Delivery to the Eye // *Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 11. – Art. No.651. DOI: 10.3390/pharmaceutics11120651.

35. Varga N., Turcsányi Á., Hornok V., Csapó E. Vitamin E-Loaded PLA- and PLGA-Based Core-Shell Nanoparticles: Synthesis, Structure Optimization and Controlled Drug Release // *Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 11. – Art. No.57. DOI: 0.3390/pharmaceutics11070357.
36. Jo A., Ringel-Scaia V.M., McDaniel D.K. Fabrication and characterization of PLGA nanoparticles encapsulating large CRISPR-Cas9 plasmid // *J Nanobiotechnol.* – 2020. – Vol. 18. – Art. No.16. DOI: 10.1186/s12951-019-0564-1.
37. Primavera R, Kevadiya BD, Swaminathan G, Wilson RJ, De Pascale A, Decuzzi P, Thakor AS. Emerging Nano- and Micro-Technologies Used in the Treatment of Type-1 Diabetes // *Nanomaterials (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, No.4. – Art. No.789. DOI: 10.3390/nano10040789.
38. Parveen S., Sahoo S.K. Long circulating chitosan / PEG blended PLGA nanoparticle for tumor drug delivery // *Eur J Pharmacol.* – 2011. – Vol. 670, No.2–3. – P. 372–383. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.09.023.
39. Riley M.K., Vermerris W. Recent advances in nanomaterials for gene delivery—A review // *Nanomaterials*. – 2017. – Vol. 7, No.5. – P. 1–19. DOI: 10.3390/nano7050094.
40. Matteucci F., Giannantonio R., Calabi F., Agostiano A., Gigli G., Rossi M. Deployment and exploitation of nanotechnology nanomaterials and nanomedicine // *AIP Conf Proc.* – 2018. – Vol. 1990. – Art. No.020001. DOI: 10.1063/1.5047755.
41. Tahara K., Yamamoto H., Takeuchi H., Kawashima Y. Development of gene delivery system using PLGA nanospheres // *Yakugaku Zasshi*. – 2007. – Vol. 127, No.10. – P.1541–1548. DOI: 10.1248/yakushi.127.1541.
42. Figueiredo M., Esenaliev R. PLGA Nanoparticles for Ultrasound-Mediated Gene Delivery to Solid Tumors // *J Drug Deliv.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–20. DOI: 10.1155/2012/767839.
43. Figueiredo M., Esenaliev R. PLGA Nanoparticles for Ultrasound-Mediated Gene Delivery to Solid Tumors // *J Drug Deliv.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. No.767839. DOI: 10.1155/2012/767839.
44. Juliano R.L. The delivery of therapeutic oligonucleotides // *Nucleic Acids Res.* – 2016. – Vol. 4, No.14. – P. 6518–6548. DOI: 10.1093/nar/gkw236.
45. Vij N., Min T., Marasigan R., Belcher C.N., Mazur S., Ding H., et al. Development of PEGylated PLGA nanoparticle for controlled and sustained drug delivery in cystic fibrosis // *J Nanobiotechnology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 1–18. DOI: 10.1186/1477-3155-8-22.
46. Pillai R.R., Somayaji S.N., Rabinovich M., Hudson M.C., Gonsalves K.E. Nafcillin-loaded PLGA nanoparticles for treatment of osteomyelitis // *Biomed Mater.* – 2008. – Vol. 3, No.3. – Art. No.034114. DOI: 10.1088/1748-6041/3/3/034114.
47. Kumar R., Sahoo G.C., Pandey K., Das V., Das P. Study the effects of PLGA-PEG encapsulated Amphotericin B nanoparticle drug delivery system against Leishmania donovani // *Drug Deliv.* – 2015. – Vol. 22, No.3. – P. 383–388. DOI: 10.3109/10717544.2014.891271.
48. Pasut G. Grand Challenges in Nano-Based Drug Delivery // *Front Med Technol.* – 2019. – Vol. 1. – P. 10–13. DOI: 10.3389/fmedt.2019.00001.
49. Sah E., Sah H. Recent trends in preparation of poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles by mixing polymeric organic solution with antisolvent // *J Nanomater.* – 2015. – Vol. 2015. DOI: 10.1155/2015/794601.
50. Varde N.K., Pack D.W. Microspheres for controlled release drug delivery // *Expert Opin Biol Ther.* – 2004. – Vol. 4, No.1. – P. 35–51. DOI: 10.1517/14712598.4.1.35.
51. Feng T.S., Tian H.Y., Xu C.N., Lin L., Lam M.H.W., Liang H.J. Doxorubicin-loaded PLGA microparticles with internal pores for long-acting release in pulmonary tumor inhalation treatment // *Chinese J Polym Sci.* – 2015. – Vol. 33, No.7. – P. 947–954. DOI: 10.1007/s10118-015-1642-y.
52. Ozeki T., Kaneko D., Hashizawa K., Imai Y., Tagami T., Okada H. Improvement of survival in C6 rat glioma model by a sustained drug release from localized PLGA microspheres in a thermoreversible hydrogel // *Int J Pharm.* – 2012. – Vol. 427, No.2. – P. 299–304. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.02.012.
53. Kamaly N., Yameen B., Wu J., Farokhzad O.C. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: Mechanisms of controlling drug release // *Chem Rev.* – 2016. – Vol. 116, No.4. – P. 2602–2663. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00346.
54. Lagreca E., Onesto V., Di Natale C., La Manna S., Netti P.A., Vecchione R. Recent advances in the formulation of PLGA microparticles for controlled drug delivery // *Prog Biomater.* – 2020. – Vol. 9, No.4. – P. 153–174. DOI: 10.1007/s40204-020-00139-y.
55. Han F.Y., Thurecht K.J., Whittaker A.K., Smith M.T. Bioerodable PLGA-based microparticles for producing sustained-release drug formulations and strategies for improving drug loading // *Front Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1–11. DOI: 10.3389/fphar.2016.00185.
56. Lanao R.P.F., Jonker A.M., Wolke J.G.C., Jansen J.A., Van Hest J.C.M., Leeuwenburgh S.C.G. Physicochemical properties and applications of poly(lactic-co-glycolic acid) for use in bone regeneration // *Tissue Eng – Part B Rev.* – 2013. – Vol. 19, No.4. – P. 380–390. DOI: 10.1089/ten.teb.2012.0443.
57. Bansal H., Preet kaur S, Gupta AK. Microsphere: Methods of preparation and applications; A comparative study // *Int J Pharm Sci Rev Res.* – 2011. – Vol. 10, No.1. – P. 69–78.
58. Vasita R., Shanmugam K., Katti D.S. Degradation behavior of electrospun microfibers of blends of polymer // *Polym Degrad Stab.* – 2010. – Vol. 95, No.9. – P. 1605–1613. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2010.05.032.
59. Baig M.H., Ahmad K., Saeed M., Alharbi A.M., Barreto G.E., Ashraf G.M., et al. Peptide based therapeutics and their use for the treatment of neurodegenerative and other diseases // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – Vol. 103. – P. 574–581. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.025.
60. Koerner J., Horvath D., Groettrup M. Harnessing Dendritic Cells for Poly (D,L-lactide-co-glycolide) Microspheres (PLGA MS)-Mediated Anti-tumor Therapy // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1–16. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00707.
61. Allahyari M., Mohit E. Peptide/protein vaccine delivery system based on PLGA particles // *Hum Vaccines Immunother.* – 2016. – Vol. 12, No.3. – P. 806–828. DOI: 10.1080/21645515.2015.1102804.
62. Jiang T., Singh B., Li H., Kim Y., Kang S., Nah J., et al. Biomaterials Targeted oral delivery of BmpB vaccine using porous PLGA microparticles coated with M cell homing peptide-coupled chitosan // *Biomaterials*. – 2014. – Vol. 35, No.7. – P. 2365–2373. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.11.073.
63. Kholgh Eshkalak S., Rezvani Ghomi E., Dai Y., Choudhury D., Ramakrishna S. The role of three-dimensional printing in healthcare and medicine // *Mater Des.* – 2020. – Vol. 194. – Art. No.108940. DOI: 10.1016/j.matdes.2020.108940.
64. Wang W. Advanced protein formulations // *Protein Sci.* – 2015. – Vol. 24, No.7. – P. 1031–1039. DOI: 10.1002/pro.2684.

65. Sánchez A., Mejía S.P., Orozco J. Recent advances in polymeric nanoparticle-encapsulated drugs against intracellular infections. // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, No.16. – P. 1–45. DOI: 10.3390/molecules25163760.
66. Jensen D.M.K., Cun D., Maltesen M.J., Frokjaer S., Nielsen H.M., Foged C. Spray drying of siRNA-containing PLGA nanoparticles intended for inhalation // *J Control Release*. – 2010. – Vol. 142, No.1. – P. 138–145. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.10.010.
67. Bachu R.D., Chowdhury P., Al-Saedi Z.H.F., Karla P.K., Boddu S.H.S. Ocular drug delivery barriers—role of nanocarriers in the treatment of anterior segment ocular diseases // *Pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 10, No.1. – P. 28. DOI: 10.3390/pharmaceutics10010028.
68. Tsai C.H., Wang P.Y., Lin I.C., Huang H., Liu G.S., Tseng C.L. Ocular drug delivery: Role of degradable polymeric nanocarriers for ophthalmic application // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19, No.9. – Art. No.2830. DOI: 10.3390/ijms19092830.
69. Chang E., McClellan A.J., Farley W.J., Li D.Q., Pflugfelder S.C., De Paiva C.S. Biodegradable PLGA-Based Drug Delivery Systems for Modulating Ocular Surface Disease under Experimental Murine Dry Eye // *J Clin Exp Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 2, No.11. – Art. No.191. DOI: 10.4172/2155-9570.1000191.
70. Gupta H., Aqil M., Khar R.K., Ali A., Bhatnagar A., Mittal G. Sparfloxacin-loaded PLGA nanoparticles for sustained ocular drug delivery // *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. – 2010. – Vol. 6, No.2. – P. 324–333. DOI: 10.1016/j.nano.2009.10.004.
71. Jiménez M., Romero L., Domínguez I.A., Espinosa M.D.M., Domínguez M. Additive Manufacturing Technologies: An Overview about 3D Printing Methods and Future Prospects // *Complexity*. – 2019. – Vol. 2019. DOI: 10.1155/2019/9656938.
72. Peng Q., Tang Z., Liu O., Peng Z. Rapid prototyping-assisted maxillofacial reconstruction // *Ann Med*. – 2015. – Vol. 47, No.3. – P. 186–208. DOI: 10.3109/07853890.2015.1007520.
73. Azad M.A., Olawuni D., Kimbell G., Badruddoza A.Z.M., Hossain M.S., Sultana T. Polymers for extrusion-based 3D printing of pharmaceuticals: A holistic materials-process perspective // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12, No.2. – P. 1–34. DOI: 10.3390/pharmaceutics12020124.
74. Beg S., Almalki W.H., Malik A., Farhan M., Aatif M., Rahman Z., et al. 3D printing for drug delivery and biomedical applications // *Drug Discov Today*. – 2020. – Vol. 25, No.9. – P. 1668–1681. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.07.007.
75. Mathew E., Pitzanti G., Larrañeta E., Lamprou D.A. Three-dimensional printing of pharmaceuticals and drug delivery devices // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12, No.3. – P. 1–9. DOI: 10.3390/pharmaceutics12030266.
76. Naseri E., Butler H., MacNevin W., Ahmed M., Ahmadi A. Low-temperature solvent-based 3D printing of PLGA: a parametric printability study // *Drug Dev Ind Pharm*. – 2020. – Vol. 46, No.2. – P. 173–178. DOI: 10.1080/03639045.2019.1711389.
77. Shim J.H., Won J.Y., Sung S.J., Lim D.H., Yun W.S., Jeon Y.C., et al. Comparative efficacies of a 3D-printed PCL/PLGA/ β -TCP membrane and a titanium membrane for guided bone regeneration in beagle dog // *Polymers (Basel)*. – 2015. – Vol. 7, No.1. – P. 2061–2077.
78. Gwak S.J., Yun Y., Yoon D.H., Kim K.N., Ha Y. Therapeutic use of 3 β -[N-(N',N'-dimethylaminoethane) carbamoyl] cholesterol-modified PLGA nanospheres as gene delivery vehicles for spinal cord injury // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, No.1. – P. 1–14. DOI: 10.1371/journal.pone.0147389.
79. Lai P., Hong D., Lin C.T., Chen L., Chen W., Chu I. Composites : Part B Effect of mixing ceramics with a thermosensitive biodegradable hydrogel as composite graft // *Compos Part B*. – 2012. – Vol. 43, No.8. – P. 3088–3095.
80. Lanao R.P.F., Leeuwenburgh S.C.G., Wolke J.G.C., Jansen J.A. In vitro degradation rate of apatitic calcium phosphate cement with incorporated PLGA microspheres // *Acta Biomater*. – 2011. – Vol. 7. – P. 3459–3468. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.05.036.
81. Nafea E.H., El-massik M.A., El-khordagui L.K., Marei M.K., Khalafallah N.M. Alendronate PLGA microspheres with high loading efficiency for dental applications // *J Microencapsul*. – 2007. – Vol. 24. – P. 525–538. DOI: 10.1080/02652040701439807.
82. Tsujimoto H., Hara K., Tsukada Y., Huang C.C., Kawashima Y., Arakaki M., et al. Evaluation of the permeability of hair growing ingredient encapsulated PLGA nanospheres to hair follicles and their hair growing effects // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2007. – Vol. 17. – P. 4771–4777. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.06.057.
83. Iverson N., Plourde N., Chnari E., Nackman G.B., Moghe P.V. Convergence of nanotechnology and cardiovascular medicine progress and emerging prospects. *Biodrugs*. – 2008. – Vol.22, No.1. – P. 1–10. DOI: 10.2165/00063030-200822010-00001.
84. Yokoyama R., Massaki L., Tabata Y., Hoshiga M., Ishizaka N., Ashai M. Cardiac Regeneration by statin-polymer nanoparticle-loaded adipose-derived stem cell therapy in myocardial infarction // *Stem Cells Transl Med*. – 2019. – Vol.8. – P. 1055–1067. DOI: 10.1002/sctm.18-0244.
85. Sadat Tabatabaei Mirakabad F., Nejati-Koshki K., Akbarzadeh A., Yamchi M.R., Milani M., Zarghami N., Zeighamian V., Rahimzadeh A., Alimohammadi S., Hanifehpour Y., Joo S.W. PLGA-based nanoparticles as cancer drug delivery systems // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2014. – Vol. 15, No.2. – P. 517–535. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.2.517.
86. Lamprecht A., Schäfer U., Lehr C.M. Size-dependent bioadhesion of micro- and nanoparticulate carriers to the inflamed colonic mucosa // *Pharm Res*. – 2001. – Vol. 18, No.6. – P. 788–793. DOI: 10.1023/a:1011032328064.
87. Renzulli J.F., Tagawa S.T., Atkinson S.N., Boldt-Houle D.M., Moul J.W. Subcutaneous in situ gel delivered leuprolide acetate's consistent and prolonged drug delivery maintains effective testosterone suppression independent of age and weight in men with prostate cancer // *BJUI Compass*. – 2020. – Vol. 1, No.2. – P. 64–73. DOI: 10.1002/bco2.13.

АВТОРЫ

Нагаджьоти Сурья – аспирант в области фармации, научный сотрудник фармацевтического колледжа Крюпаниди, Бангалор, Индия. ORCID ID: 0000-0002-2844-3669. E-mail: nagajyothisurya@gmail.com

Саяни Бхаттачарья – магистр фармацевтики, доцент фармацевтического колледжа Крюпаниди, Бангалор, Индия. ORCID ID: 0000-0002-4013-4316. E-mail: sayanibh@gmail.com

УДК 615.3/017



БЕЛОК ТЕПЛОВОГО ШОКА HSP70 – ПРЕДПОСЫЛКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

В.М. Покровский¹, Е.А. Патраханов¹, О.В. Анциферов¹, И.М. Колесник¹, А.В. Белашова¹,
В.А. Солдатова¹, О.Н. Покопейко², А.Ю. Карагодина¹, И.С. Архипов¹, Д.Г. Воронина¹, Д.Н. Сушкова¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет)

119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

E-mail: vmpokrovsky@yandex.ru

Получено 11.09.2021

Принята к печати 15.10.2021

Белок теплового шока Hsp70 является одним из основных компонентов цитопротекции при действии различных внешних раздражителей. Анализ литературных данных показывает, что на сегодняшний день исследователями сформированы многочисленные доказательства роли HSP70 в качестве биологической мишени для разработки лекарственных средств, однако, представления о его использовании в качестве лекарственного средства зачастую разнонаправлены. **Цель.** Обобщить и проанализировать данные литературы об особенностях физиологических функций белка теплового шока Hsp 70 и обозначить возможности его применения с целью фармакологической коррекции различных патологических состояний.

Материалы и методы. В процессе подбора материала для написания обзорной статьи использовали такие базы данных, как: Google Patents, Science Research Portal, Google Scholar, ScienceDirect, CiteSeer, Publications, ResearchIndex, Ingenta, PubMed, KEGG и др. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и словосочетания: Hsp70, Hsp70 stroke, Hsp70 neuroprotection, Hsp70 cytoprotection, recombinant drugs.

Результаты. В данном обзоре мы сфокусировались на фармакологии одного из ключевых представителей данного семейства – Hsp70. Литературный анализ подтверждает, что данная молекула является эндогенным регулятором многих физиологических процессов и демонстрирует тканезащитные эффекты при моделировании ишемических, нейродегенеративных и воспалительных процессов. Применение рекомбинантного экзогенного Hsp70 имитирует эндогенную функцию белка, свидетельствуя об отсутствии ряда типичных ограничений, характерных для фармакотерапии высокомолекулярными соединениями, таких как иммуногенность, быстрое разрушение протеазами или низкая степень прохождения через гистогематические барьеры.

Заключение. Таким образом, Hsp70 может стать перспективным агентом для клинических испытаний в качестве препарата для лечения пациентов неврологического, иммунологического и кардиоваскулярного профилей.

Ключевые слова: Hsp 70; цитопротекция; шаперон; нейропротекция; рекомбинантные препараты

Список сокращений: ЛС – лекарственные средства; БАС – боковой амиотрофический склероз; Hsp – белки теплового шока; HSF1 – фактор транскрипции – фактора теплового шока 1; HSEs – элементы теплового шока; TNF – фактор некроза опухоли; PRRs – рецепторы распознавания образов; SBDa – сфинголипид связывающий домен альфа; NBD – нуклеотидсвязывающий домен; NEF – фактор обмена нуклеотидов; DISC – комплекс, индуцирующий смерть; BAG-1 – Регулятор семейства молекулярных шаперонов BAG 1; CHIP – карбоксильный конец Hsp70 – взаимодействующего белка; E3 – убиквитин-протеин-изопептидная лигаза; TRAIL – TNF-связанный лиганд, индуцирующий апоптоз; BID – проапоптотический член семейства Bcl-2; FANCC – группа комплемента фанконианемии; PKR – протеинкиназа R; MCA – средняя мозговая артерия; 17-DMAG – 17-деметоксигельданамицин; NF-kB – ядерный фактор-каппа В; AIF –

Для цитирования: В.М. Покровский, Е.А. Патраханов, О.В. Анциферов, И.М. Колесник, А.В. Белашова, В.А. Солдатова, О.Н. Покопейко, А.Ю. Карагодина, И.С. Архипов, Д.Г. Воронина, Д.Н. Сушкова. Белок теплового шока HSP70 – предпосылки использования в качестве лекарственного средства. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):346-355. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-346-355

© В.М. Покровский, Е.А. Патраханов, О.В. Анциферов, И.М. Колесник, А.В. Белашова, В.А. Солдатова, О.Н. Покопейко, А.Ю. Карагодина, И.С. Архипов, Д.Г. Воронина, Д.Н. Сушкова, 2021

For citation: V.M. Pokrovsky, E.A. Patrakhanov, O.V. Antsiferov, I.M. Kolesnik, A.V. Belashova, V.A. Soldatova, O.N. Pokopeiko, A.Yu. Karagodina, I.S. Arkhipov, D.G. Voronina, D.N. Sushkova. Heat shock protein HSP70: prerequisites for use as a medicinal product. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):346-355. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-346-355

фактор вызывающий апоптоз; UPS – убиквитин-протеасомная система; JNK – N-концевая киназа Jun; Hip – хантинг-взаимодействующий белок; Нор – хантинг организующий белок; Hsp70-1t – белок теплового шока 70 кДа белок 1; DR4 – рецептор смерти 4; DR5 – рецептор смерти 5; p53 – белок p53; rhHsp70 – рекомбинантный человеческий белок теплового шока 70; NMDA – N-метил-D аспартат рецептор; IL-6 – интерлейкин 6; FNO-α – фактор некроза опухоли-альфа; IL-1β – интерлейкин 1β; MCP-1 – хемотаксический белок моноцитов; TLR – толл-подобные рецепторы; DAMP – молекулярная структура, связанная с повреждением; FasR – Fas рецептор; SMAC – второй митохондриальный активатор каспазы; MAPK – активируемая митогеном протеинкиназа; ICAD – ингибитор каспазо-активируемой ДНКазы; IKK – киназа ингибитора κB; Apaf 1 – клеточный цитозольный белок; MMPs – матриксные металлопротеиназы; Mcl-1 – белок дифференцировки миелоидноклеточного лейкоза 1; ASK-1 – киназа, регулирующая сигнал к апоптозу; BBB – гематоэнцефалический барьер; Casp 9 – каспаза 9; FADD – белок, взаимодействующий с доменом смерти Fas-рецептора.

HEAT SHOCK PROTEIN HSP70: PREREQUISITES FOR USE AS A MEDICINAL PRODUCT

V.M. Pokrovsky¹, E.A. Patrakhanov¹, O.V. Antsiferov¹, I.M. Kolesnik¹, A.V. Belashova¹,
V.A. Soldatova¹, O.N. Pokopeiko², A.Yu. Karagodina¹, I.S. Arkhipov¹, D.G. Voronina¹, D.N. Sushkova¹

¹ Belgorod State National Research University (NRU "BelSU")
85, Pobeda St., Belgorod, Russia, 308015

² First Moscow State Medical University n. a. I.M. Sechenov (Sechenov University)
Bldg. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991

E-mail: vmpokrovsky@yandex.ru

Received 11 Sep 2021

Accepted 15 Oct 2021

Heat shock protein Hsp70 is one of the main cytoprotection components under the action of various external stimuli. The analysis of the literature data shows that nowadays, the researches' overwhelming evidence has proven the role of Hsp70 as a biological target for the drug development; however, the ideas about its use as a drug are often multidirectional.

The aim of the article is to analyze and generalize the literature data on the features of the physiological functions of heat shock protein Hsp 70, and indicate the possibilities of its use for the pharmacological correction of various pathological conditions.

Materials and methods. In the process of selecting material for writing this review article, such databases as Google Patents, Science Research Portal, Google Scholar, ScienceDirect, CiteSeer, Publications, ResearchIndex, Ingenta, PubMed, KEGG, etc. were used. The following words and word combinations were selected as markers for identifying the literature: Hsp70, Hsp70 stroke, Hsp70 neuroprotection, Hsp70 cytoprotection, recombinant drugs.

Results. In this review, the pharmacology of one of the key members of this family, Hsp70, was focused on. The literary analysis confirms that this molecule is an endogenous regulator of many physiological processes and demonstrates tissue protective effects in modeling ischemic, neurodegenerative and inflammatory processes. The use of recombinant exogenous Hsp70 mimics the endogenous function of the protein, indicating the absence of a number of typical limitations characteristic of pharmacotherapy with high molecular weight compounds, such as immunogenicity, a rapid degradation by proteases, or a low penetration of histohematogenous barriers.

Conclusion. Thus, Hsp70 may become a promising agent for clinical trials as a drug for the treatment of patients with neurological, immunological, and cardiovascular profiles.

Keywords: Hsp 70; cytoprotection; chaperone; neuroprotection; recombinant drugs

Abbreviations: MPs – medicinal products; ALS – amyotrophic lateral sclerosis; Hsp – heat shock protein; HSF1 – heat protein factor 1 / heat shock factor 1; HSEs – heat shock elements; TNF – tumor necrosis factor; PRRs – pattern recognition receptor; SBDa – sphingolipid binding domain alpha; NBD – nucleotide binding domain; NEF – nucleotide exchange factor; DISC – DISC-death-inducing signaling complex; BAG-1 – BAG family molecular chaperone regulator 1; CHIP – carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein; E3 – ubiquitin-protein isopeptide ligase; TRAIL – TNF-related apoptosis-inducing ligand; BID – pro-apoptotic member of the Bcl-2 family; FANCC – Fanconianemia complementation group C; PKR – protein kinase R; MCA – middle cerebral artery; 17-DMAG – 17-demethoxygeldanamycin; NF-κB – nuclear factor-kappa B; AIF – apoptosis inducing factor; UPS – ubiquitin- proteasome system; JNK – Jun N-terminal kinases; Hip – hunting interacting protein; Hop – hunting interacting protein; Hsp 70-1 – Heat shock 70 kDa protein 1; DR4 – death receptor 4; DR5 – death receptor 5; p53 – protein p53; rhHsp70 – recombinant human heat shock protein 70; NMDA – N-methyl-D-aspartate receptor; IL-6 – Interleukin 6; TNF-α – Tumor necrosis factor-alpha; IL-1β, – Interleukin 1β; MCP-1 – monocyte chemotactic protein; TLRs – Toll-like receptors; DAMP – damage-associated molecular pattern; FasR – Fas-receptor; SMAC – the second mitochondrial activator of caspase; MAPK mitogen-activated protein kinase; ICAD – inhibitor of caspase-activated DNase; IKK – kappa B inhibitor kinase; Apaf 1 – apoptosis protease activating factor-1; CCP – cellular cytosolic protein; MMPs – matrix metalloproteinases; Mcl-1 – myeloid Cell Leukemia differentiation protein 1; ASK1 – apoptosis signal-regulating kinase 1; BBB – blood-brain barrier; Casp 9 – caspase 9; FADD – Fas-associated death domain.

ВВЕДЕНИЕ

Белковый гомеостаз в организме млекопитающих поддерживается многокомпонентной системой белков-регуляторов метаболических процессов, зависящей от условий окружающей среды. Предположение о существовании семейства белков теплового шока, первое упоминание о которых датируется 1962 годом, было выдвинуто на основании открытия феномена толерантности тканей млекопитающих к высоким температурам после резкого нагревания этого же участка тканей до сублетальных температур [1].

В настоящее время проведено множество исследований, направленных на изучение пространственной формы, молекулярных взаимодействий и физиологических функций белков теплового шока [2, 3]. Описана протеомика большого семейства шаперонов, функция которых традиционно связана с укладкой и сборкой белков. Молекулярные шапероны играют важную роль в протеостазе. В частности, Hsp70 играет важную роль в свертывании, дезагрегации и деградации белка [4]. Посредством субстрат-связывающих доменов Hsp70 взаимодействует с широким спектром молекул, обеспечивая цитопroteкцию при клеточных стрессах различной этиологии. Многообразие функций белков теплового шока побуждает необходимость изучения их поведения при различных патологических состояниях. В клетках эукариот в физиологическом и патологическом смыслах существует четыре основных пути деградации белка: убиквитин-протеасомная система и три типа аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия [5]. Hsp70 обеспечивает специфичность выбора субстрата для всех типов выше перечисленных процессов. В литературе можно встретить разные варианты названия этого белка: белок теплового шока кДа 70, Hsp70, шаперон Hsp70, Hsp73.

Множество физиологических функций Hsp70 обуславливает интерес исследователей к изучению возможностей его применения при различных патологических состояниях. Во всем многообразии белков-фолдеров в организме млекопитающих белки теплового шока занимают одно из важных положений. В тоже время, использование данных шаперонов затруднено вследствие высокой стоимости их получения с помощью штаммов бактерий продуцентов. Рекombинантные препараты – это субстанции, полученные искусственным способом при помощи генной инженерии. На данный момент в классификации рекombинантных препаратов фармакологи выделяют 2 основные группы: белковые рекombинантные препараты и гормональные рекombинантные препараты. С помощью рекombинантных ДНК клонировано более 400 генов (в основном в виде кДНК) различных белков человека, которые являются или могут стать лекарственными средствами. Анализ рынка биотехнологий показывает, что ежегодный объем мирового рынка ЛП на основе белков челове-

ка составляет около 150 млрд. долларов и постоянно растет [6]. Преимущество биофармацевтических препаратов заключается в высокой таргетности их действия, что связано с пониженным риском возникновения побочных эффектов в сравнении с обычными низкомолекулярными препаратами [7]. Биотехнологические препараты нашли применение при лечении пациентов с ярко выраженными побочными реакциями на традиционные синтетические препараты [8]. Современные методы создания трансгенных животных продуцентов рекombинантных белков, открывают новые перспективы для их использования с целью фармакологической коррекции патологических состояний, связанных с нарушением структурной организации белковых молекул. В настоящем мини-обзоре отражены основные механизмы функционирования и молекулярного взаимодействия Hsp70 с известными науке эффекторными молекулами при различных патологических каскадах. С учетом имеющихся литературных данных обсуждаются перспективы использования данной субстанции в качестве лекарственного средства, обладающего нейропротективной и цитопroteктивной активностью.

ЦЕЛЬ. Обобщить и проанализировать данные литературы об особенностях физиологических функций белка теплового шока Hsp70 и обозначить возможности его применения с целью фармакологической коррекции различных патологических состояний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе подбора материала для написания обзорной статьи использовали базы данных Google Patents, Science Research Portal, Google Scholar, ScienceDirect, CiteSeer, Publications, ResearchIndex, Ingenta, PubMed, KEGG и др. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и словосочетания: Hsp70, Hsp70 stroke, Hsp70 neuroprotection, Hsp70 cytoprotection, recombinant drugs.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Базисная биология HSP 70

Семейство белков Hsp70 человека включает 13 молекул, которые отличаются друг от друга уровнем экспрессии, субклеточным расположением и составом аминокислот. Они кодируются многогенным семейством, включающим до 17 генов и 30 псевдогенов [9]. Функциональные гены, кодирующие белки Hsp70 человека сопоставляются с несколькими хромосомами. Основные шапероны Hsp70s, индуцируемые стрессом, включают в себя белки Hsp70-1 (HspA1A) и Hsp70-2 (HspA1B), в совокупности называемые Hsp70 или Hsp70-1 и отличающиеся друг от друга только двумя аминокислотами. Экспрессия базальной мРНК HSPA1A/B варьируется в большинстве тканей и превышает уровни экспрессии других изоформ Hsp70 у людей. Hsp70-1t (Heat shock 70 kDa protein 1) является конститутивным, неиндуцируемым шапероном, который на 90% идентичен Hsp70-1 [10].

Известно, что Hsp70 состоит из двух основных доменов: N-концевой нуклеотидсвязывающий домен (NBD) (45 кДа) и домен, связывающий субстрат (SBD) (25 кДа). Первый представляет собой V-образную структуру, состоящую из двух поддоменов (долей), окружающих сайт связывания АТФ. Второй, также состоит из двух поддоменов: субстрат связывающий домен бета (SBDβ) и субстрат связывающего домена альфа – (SBDα) [11].

Более поздние данные показали, что шапероны выполняют двойную функцию в протеостазе, внося свой вклад в реализацию основных этапов деградации белка [12]. Взаимодействие конкретного шаперона с другими шаперонами или кошаперонами определяет судьбу первого через один из общих путей деградации белка, убиквитин-протеасомную систему (UPS) или аутофагию. Hsp70 у эукариот взаимодействует с двумя кошаперонами: J – доменным кошапероном, Hsp40 и фактором обмена нуклеотидов NEF. Известно, что Hsp40 стимулирует гидролиз АТФ Hsp70 и может участвовать в представлении субстратов Hsp70 [13, 14]. NEF способствует обмену нуклеотидов с помощью Hsp70, вызывая высвобождение АДФ (рис. 1) [15].

Доказано, что в норме Hsp70 играет несколько ролей в сигнальных каскадах, участвующих в росте и дифференцировке клеток. Молекулярный механизм регуляции индукции Hsp70 зависит от активности уникального фактора транскрипции теплового шока 1 (HSF1), который связывается с 5'-промоторными областями всех генов Hsp и запускает транскрипцию. В гомеостатических условиях Hsp70 находится внутриклеточно и связан с HSF1 [16]. Высокая температура, ишемия и другие причины накопления развернутых белков, приводит к диссоциации Hsp70 от HSF1, оставляя его свободным для связывания целевых белков. В напряженной клетке диссоциированный HSF1 транспортируется в ядро, где он фосфорилируется, возможно, протеинкиназой C, с образованием активированных тримеров. Образовавшиеся тримеры связываются с высоко консервативными регуляторными последовательностями гена теплового шока, известного как элементы теплового шока (HSEs). HSEs связываются с промоторной областью индуцибельного гена Hsp70, что приводит к увеличению генерации Hsp70 [17]. Hsp90, посредством связи с HSF1 также может влиять на Hsp70 – когда Hsp90 диссоциирует с HSF1, последний высвобождается для связывания HSEs и приводит к еще большей индукции Hsp70 [18].

Вновь сгенерированный Hsp70 в сочетании с АТФ, Hsp40 и Hsp90 связывает денатурированные белки и действует как молекулярный шаперон, способствуя восстановлению, свертыванию и транспортировке поврежденных пептидов внутри клетки. В дальнейшем образуется комплекс в состав которого входят протеины Hip (хантинг-взаимодействующий белок) и Hop (хантинг-организующий белок) связанные с N и

С концевыми доменами соответственно, за счет чего происходит свертывание, а затем рефолдинг денатурированных структур [19]. Если свертывание не происходит, BAG-1 связывается с N-концом Hsp70, а CHIP E3-убиквитин-лигазы связывается с C-концом Hsp70. Этот комплекс затем взаимодействует с денатурированным белком и рекрутирует его в протеасому [20]. Таким образом, Hsp70 участвует в рефолдинге поврежденных протеинов.

Взаимодействие hsp70 с некоторыми из про- и антиапоптотических белков

Стресс-индуцированная экспрессия Hsp70 позволяет клеткам справляться с большим количеством развернутых и/или денатурированных белков, образующихся в результате внешних стрессовых воздействий. Традиционно под такими типовыми патологическими процессами принимают воспаление, гипоксию, апоптоз, опухолевый рост [21].

Апоптоз, как реакция организма на патологические изменения, учувствует в патогенетических звеньях многих заболеваний таких как инсульт, гипоксия новорожденных, дегенеративные заболевания сетчатки, отторжение трансплантата, болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания [21, 22].

Выделяют каспазозависимый и каспазозависимый пути апоптоза. Каспазозависимый путь апоптоза делится на внутренний и внешний. В клетке происходят сложные сигнальные пути от инициации до запуска каскада сигнальных молекул, включающие множество белков. Очевидно, что воздействие на любой элемент этого каскада может являться терапевтической мишенью для фармакологической коррекции процессов апоптоза. Например, факторы роста нервов ингибируют апоптоз и, по-видимому, удовлетворяют терапевтическим потребностям при заболеваниях с обширным аутолизом. Увеличение экспрессии Bcl-2 может ингибировать патологический апоптоз нейронов в ответ на нейротоксические факторы. Кроме того, было доказано, что низкомолекулярные ингибиторы каспаз, например, Z-VAD-FMK, эффективны при лечении бокового амиотрофического склероза животных [23].

Апоптоз необходим для поддержания клеточного гомеостаза. Экспрессия Hsp70, повышает выживаемость клеток в условиях стресса. Клетки с нокдауном Hsp70 чувствительны к аутолизу [24], в то время как сверхэкспрессия Hsp70 ингибирует апоптоз, действуя либо по внутреннему Akt/PKB митохондриально-зависимому, либо по внешнему рецептор-зависимому пути [25].

Внешний апоптоз инициируется плазматическими мембраносвязанными белками семейства рецепторов TNF, которые приводят к активации каспазы-8/10 в сигнальном комплексе, индуцирующем смерть (DISC) [26]. Hsp70 также может ингибировать сборку сигнального комплекса DISC, ингибируя апоп-

тоз, индуцированный Fas, TRAIL и TNF. После индуцированного TNF образования DISC и активации каспазы 8 Hsp70 может ингибировать активацию BID [27]. При взаимодействии с внеклеточным лигандом мембранные рецепторы передают сигналы о смерти во внутриклеточное пространство через свои цитоплазматические домены. Мембранные рецепторы, участвующие в апоптозе, принадлежат к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), активация которых зависит от двух основных лигандов: TNF и Fas. TNF и его рецепторы, а именно TNFR-1 и TNFR-2, отвечают за инициирование основного пути апоптоза – пути TNF. Было показано, что взаимодействие между TNF и его рецепторами передает сигнал о смерти посредством рекрутирования двух адаптивных белков: домена смерти, связанного с рецепторами TNF (TRADD), и белка домена смерти, связанного с Fas (FADD). Каскад этих процессов влияет на запрограммированную гибель клеток через действие каспаз. Лиганды FNO образуют гомотриммеры, которые связываются с рецепторами FNO на мембране [28]. При TNF- α -индуцированном апоптозе Hsp70 взаимодействует с белком FANCC (Fanconianemia complementation group C, ингибитор PKR) через его АТФазный домен и образует тройной комплекс с FANCC и PKR [29,30]. Он также сопротивляется индуцированному TRAIL апоптозу и образованию сигнального комплекса, вызывающего смерть, с рецепторами смерти DR4 и DR5 [31]. Функция Hsp70 в Fas-индуцированном апоптозе плохо изучена, однако неблагоприятные эффекты зависят от клеточного контекста [32].

Внутренний апоптотический путь инициируется путем высвобождения различных факторов из митохондрий клетки. В ответ на повреждение головного мозга и на возникающий в результате этого окислительный стресс в митохондриях образуется переходная пора проницаемости, которая приводит к выделению цитохрома C в цитозоль, где ряд проапоптотических молекул в конечном итоге вызывают активацию эффекторных каспаз. Среди этих молекул есть белки семейства Bcl-2, некоторые из которых являются проапоптотическими. Эти молекулы являются основными регуляторами мембраны митохондрий. Bcl2 и Вах являются мишенями белка-супрессора опухоли p53. В ответ на повреждение ДНК транскрипция Bcl2 репрессируется, а Вах индуцируется [33, 34]. Опухолевые клетки часто имеют мутированный p53, который образует стабильный комплекс с Hsp70/Hsc70. Стресс-опосредованная экспрессия Hsp70 ингибирует ядерный импорт p53 [35]. Однако, как Hsp70 регулирует NF- κ B-функцию, до сих пор плохо изучено. Цитозольный Hsp70 может ингибировать экспрессию NF- κ B, а мембраносвязанный Hsp70 может индуцировать этот фактор транскрипции [36]. В нейрональных стволовых клетках индукция Hsp70 рекомбинационной плазмидой pEGFP-C2-HSP70 значительно блокирует каспазу-3 и снижает нейронную цитотоксичность, включая потерю нейронов

и повреждение синапсов, в кокультурных клетках [37]. После воспалительного стимула клетки-предшественники олигодендроцитов и зрелые олигодендроциты мышей с дефицитом Hsp70 вступают в апоптоз, вызванный активацией каспазы-3 [38]. На рисунке 2 представлены некоторые апоптотические белки, с которыми взаимодействует Hsp70.

Опыт фармакологического применения рекомбинантного Hsp70 Нейропротективное действие

Исследования, подтверждающие нейропротективную роль эндогенных белков теплового шока [39], стимулировали разработку фармакологических стратегий, основанных на применении рекомбинантного человеческого Hsp70 [40]. Так, Xinhua Zhan и соавт. продемонстрировали, что введение Fv-Hsp70 через 2 и 3 часа после очаговой церебральной ишемии приводило к уменьшению объема инфарктной зоны на 68% и значительно улучшало сенсомоторные функции по сравнению с контрольной группой [41]. Схожие результаты были представлены в публикации отечественной научной группы под руководством М.А. Шевцова. Авторы продемонстрировали, что как предварительное, так и постинфарктное внутривенное введение rhHsp70 дозозависимо уменьшало зону. Более того, длительное лечение ишемизированных крыс препаратом rhHsp70 в форме альгинатных гранул с замедленным высвобождением белка дополнительно уменьшало объем инфаркта, а также зону апоптоза [42].

Схожим образом, в исследовании на мышах с фототромботическим инсультом интраназальное введение rhHsp70 приводило к двукратному уменьшению объема локальной ишемии в префронтальной коре головного мозга. Кроме того, интраназальное введение rhHsp70 снижало уровень апоптоза в ишемической пенумбре, стимулировало аксоногенез и увеличивало количество нейронов, продуцирующих синаптофизин. В изолированном механорецепторе речного рака, состоящем из одного сенсорного нейрона, окруженного глиальной оболочкой, экзогенный Hsp70 значительно снижал фотоиндуцированный апоптоз и некроз глиальных клеток [43].

Более того, rhHsp70 также демонстрирует высокий потенциал в качестве терапевтического агента для замедления нейродегенеративных процессов. В исследовании Gifondorwa и соавт. рекомбинантный человеческий Hsp70 отсрочил манифестацию паралича в мышинной модели бокового амиотрофического склероза, вызванного гиперэкспрессией мутантного гена SOD1. При введении внутрибрюшинно три раза в неделю, начиная с 50-го дня жизни, rhHsp70 привел к увеличению продолжительности жизни, отсрочке появления симптомов, сохранению двигательной функции, а также увеличению количества иннервируемых нервно-мышечных соединений по сравнению с контрольной тканью [44].

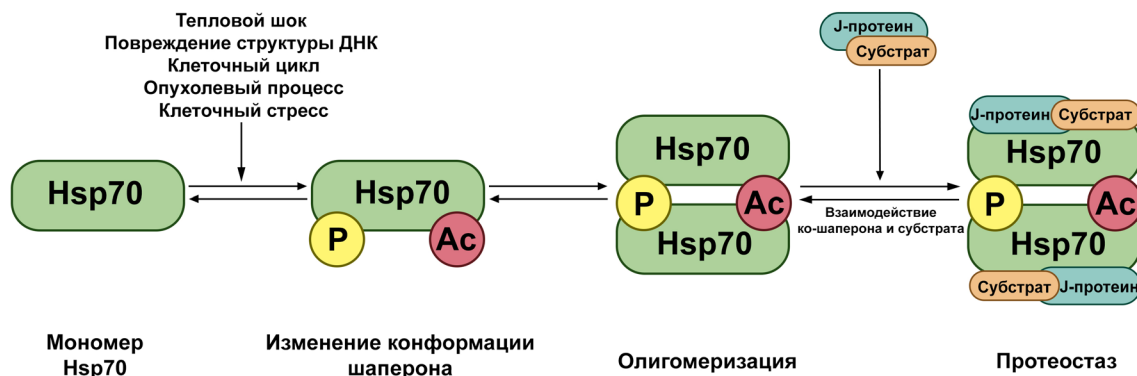


Рисунок 1 – Модель линии сборки олигомеризации Hsp70

Примечание: клеточный стресс изменяет конформацию шаперона, что способствует олигомеризации Hsp 70. Кошапероны и ассоциированные субстраты связываются с олигомером Hsp 70, образуя активный шаперонный комплекс

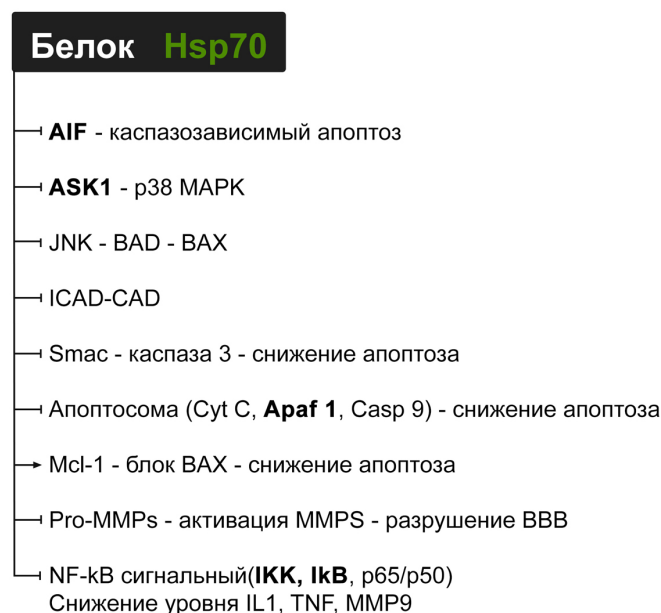


Рисунок 2 – Взаимодействие Hsp70 с белками-регуляторами апоптоза и воспаления

В трансгенной мышинной модели болезни Альцгеймера и у мышей с бульбэктомией, интраназально вводимый rhHsp70 быстро проникает в пораженные участки мозга и смягчает множественные морфологические и когнитивные аномалии, нормализуя плотность нейронов в гиппокампе и коре головного мозга и снижая накопление амилоида- β и амилоидных бляшек [45, 46].

Помимо прямой цитопротективной активности в отношении нейронов, rhHsp70 демонстрирует ГАМК-эргическое действие: предварительное интрацеребровентрикулярное введение Hsp70 снижает тяжесть судорог, вызванных NMDA- и пентилентетразолом. При этом, меченый Hsp70 в нейронах был совместно локализован с рецепторами NMDA, синаптофизин и декарбоксилазой L-глутаминовой кислоты [47].

Противовоспалительная активность

Превентивное введение Hsp70 снизило токсическое влияние эндотоксина *E. coli* на организм крыс и значительно увеличило выживаемость животных во время эксперимента [48, 49]. Кроме того, в моделях сепсиса, вызванного введением липотейхоевой кислоты, было показано, что профилактическое введение экзогенного Hsp70 человека значительно ослабляет многочисленные гомеостатические и гемодинамические нарушения и частично нормализует нарушения со стороны системы свертывания и многие биохимические параметры крови, включая концентрации альбумина и билирубина [50, 51].

Было показано, что как внутри, так и внеклеточный Hsp70 модулирует активацию ключевого провоспалительного фактора NF- κ B [52]. Так, сверхэкспрессированный Hsp70 блокирует активацию NF- κ B

и ядерную транслокацию p50/p65 посредством ингибирования IKK-опосредованного фосфорилирования IκB (ингибитор NF-κB). Интересно, что противоположный эффект возникает, когда Hsp70 находится вне клетки. Предполагается, что внеклеточный Hsp70 может действовать как молекулярный сигнал опасности (damage-associated molecular pattern, DAMP) через рецепторы врожденного иммунитета TLR2 и TLR4 и, таким образом, запускать провоспалительные каскады. [53] Также было отмечено усиление экспрессии/секреции NF-κB-зависимых провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин IL-1β, IL-6 и FNO-α, в ответ на внеклеточный Hsp70 в клетках рака легких человека, дендритных клетках и моноцитах. [54] Однако другие исследования показали, что в культурах синовиоцитов, полученных от пациентов с ревматоидным артритом, внеклеточный Hsp70 ингибирует сигнальный путь NF-κB, понижая уровень IL-6, IL-8 и MCP-1 [55]. Кроме того, было показано, что внеклеточный Hsp70 снижает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как FNO-α и IL-6, в моноцитах, подвергнутых воздействию агонистов TLR, и способствует ослаблению воспалительной реакции [56].

Таким образом, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что Hsp70 проявляет преимущественно противовоспалительную активность, однако при некоторых условиях может активировать провоспалительные каскады.

Современные способы получения рекомбинантных форм Hsp70

В настоящее время известно о создании рекомбинантных форм Hsp70A1. В частности выделяют два источника: выделение его из биомассы бактериальной культуры *E.coli*, экспрессирующем его в повышенных количествах и из трансгенных мышей продуцентов. Для анализа его активности определяют следующие параметры: субстратно-связывающую активность, анализ восстанавливающей активности белков, способность вытеснять эндогенную субстанцию из клеток, способность снижать индуцированную эндотоксином продукцию АФК и способность стимулировать естественную активность киллеров по отношению к раковым клеткам *in vitro*. Известно, что гликозилирование белка в процессе производства может осложнить результат его введения пациентам, особенно когда в организме находятся клетки экспрессирующие нативную форму, вызывая аутоиммунный ответ. Модифицированная версия белка была названа rhHsp70.128, который принципиально отличается от дикого типа белка (rhHsp70.135) в пяти предполагаемых N-гликозилирования сайтах: QGDRTTPSY, YFNDAQRQA, DLNKAINPD, KRNSAIPTK, и ILNVAATDK. Шаперонную активность рекомбинантного Hsp70 оценивали с использованием карбоксиметилированного лактальбумина в качестве белка-субстрата. Было показано, что активность мо-

дифицированного белка соответствует активности эталонной версии дикого типа и связывает денатурированный лактальбумин с аналогичной эффективностью. Следующей тест заключался в измерении активности люциферазы после ее денатурации и восстановления с помощью препарата Hsp70 с целью анализа ее свертываемости. Данные показывают, что все три исследованных образца были почти одинаково активны. Была также проведена серия экспериментов, подтверждающая способность модифицированного рекомбинантного Hsp70 вытеснять его эндогенный аналог из клеток. Модифицированный rhHsp70.128 а также зонд дикого типа вошли в клетки и вытеснили эндогенный Hsp70. Альтернативным способом получения рекомбинантного белка Hsp, аналогичный с созданным таковому в *E. coli*, явилось создание линии самок продуцентов, экспрессирующих его в молочных железах с содержанием 1–2 мг/мл протеина в молоке в зависимости от животного. Исследование его экспрессии осуществляли методом иммуноблоттинга. Было показано, что мутантный белок может быть эффективно выделен с использованием колонок АТФ в отличие от дикого типа, реагируя на коммерческие антитела. На основании полученных данных очевидно, что секреторная продукция белка технологически более выгодна по сравнению с цитоплазматической за счет простоты его очистки [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шапероны являются ключевыми регуляторами клеточного гомеостаза, выполняющими плеiotропные функции с вовлечением широкого спектра сигнальных путей. При этом белки теплового шока, наиболее изученное семейство шаперонов, обладают высоким фармакотерапевтическим потенциалом для лечения целого ряда заболеваний, связанных с воспалением, апоптозом и накоплением неправильно свернутых белков. В данном обзоре мы сфокусировались на фармакологии одного из ключевых представителей данного семейства – Hsp70. Литературный анализ подтверждает, что данная молекула является эндогенным регулятором многих физиологических процессов и демонстрирует тканезащитные эффекты при моделировании ишемических, нейродегенеративных и воспалительных процессов. Применение рекомбинантного экзогенного Hsp70 имитирует эндогенную функцию белка, свидетельствуя об отсутствии ряда типичных ограничений характерных для фармакотерапии высокомолекулярными соединениями, таких как иммуногенность, быстрое разрушение протеазами или низкая степень прохождения через гистогематические барьеры. Таким образом, Hsp70 может стать перспективным агентом для клинических испытаний в качестве препарата для лечения пациентов неврологического, иммунологического и кардиоваскулярного профилей.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование поддержано грантом Белгородской области на оказание государственной поддержки внедрения в производство инновационных технологий в рамках технологических проектов полного цикла.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

В.М. Покровский – планирование статьи, обзор литературных источников, написание статьи;
Е.А. Патраханов – обзор литературных источников, формирование списка литературы; О.В. Анциферов – обзор литературных источников, формирование списка литературы; И.М. Колесник – обзор литературных источников, формирование списка литературы; А.В. Белашова – обзор литературных источников, формирование списка литературы; В.А. Солдатов – обзор литературных источников, формирование списка литературы; О.Н. Покопейко – обзор литературных источников, формирование списка литературы; А.Ю. Карагодина – обзор литературных источников, формирование списка литературы; И.С. Архипов – обзор литературных источников, формирование списка литературы; Д.Г. Воронина – обзор литературных источников, формирование списка литературы; Д.Н. Сушкова – обзор литературных источников, формирование списка литературы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Schlesinger M.J. Heat Shock Proteins // The Journal of biological chemistry. – 1990. – Vol. 265, No. 21. – P. 12111–12114.
- Ferat-Orsorio E., Sánchez-Anaya A., Gutiérrez-Mendoza M., Boscó-Gárate I., Wong-Baeza I., Pastelin-Palacios R., Pedraza-Alva G., Bonifaz L.C., Cortés-Reynosa P., Pérez-Salazar E., Arriaga-Pizano L., López-Macías C., Rosenstein Y., Isibasi A. Heat shock protein 70 down-regulates the production of toll-like receptor-induced pro-inflammatory cytokines by a heat shock factor-1/constitutive heat shock element-binding factor-dependent mechanism // J Inflamm (Lond). – 2014. – Vol. 11. – Art. No.19. DOI: 10.1186/1476-9255-11-19.
- Meng W., Clerico E.M., McArthur N., Gierasch L.M. Allosteric landscapes of eukaryotic cytoplasmic Hsp70s are shaped by evolutionary tuning of key interfaces. Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2018. – Vol. 115, No.47. – P. 11970–11975. DOI: 10.1073/pnas.1811105115.
- Fernández-Fernández M.R., Gragera M., Ochoa-Ibarrola L., Quintana-Gallardo L., Valpuesta J.M. Hsp70 – a master regulator in protein degradation // FEBS Lett. – 2017. – Vol. 591, No.17 – P. 2648–2660. DOI: 10.1002/1873-3468.12751.
- Acebron S.P., Fernandez-Saiz V., Taneva S.G., Moro F., Muga A. DnaJ recruits DnaK to protein aggregates // J Biol Chem. – 2008. – Vol. 283, No.3. – P. 1381–1390. DOI: 10.1074/jbc.M706189200.
- Оценка Прогноза социально-экономического развития Российской Федерации на период 2019–2024 годов // Финансы: теория и практика. – 2018. – Т. 22, № 6. – С. 153–156. DOI: 10.26794/2587-5671-2018-22-6-153-156.
- Mitragotri S., Burke P.A., Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies // Nat Rev Drug Discov. – 2014. – Vol. 13, No.9. – P. 655–672. DOI: 10.1038/nrd4363.
- Craik D.J., Fairlie D.P., Liras S., Price D. The future of peptide-based drugs // Chem Biol Drug Des. – 2013. – Vol. 81, No.1. – P. 136–147. DOI: 10.1111/cbdd.12055.
- Broccieri L., de Conway M.E., Macario A.J. Hsp70 genes in the human genome: conservation and differentiation patterns predict a wide array of overlapping and specialized functions // BMC Evol Biol. – 2008. – Vol. 8 – Art. No.19. DOI: 10.1186/1471-2148-8-19.
- Daugaard M., Jäättelä M., Rohde M. Hsp70-2 is required for tumor cell growth and survival // Cell Cycle. – 2005. – Vol. 4, Issue 7. – P. 877–880. DOI: 10.4161/cc.4.7.1838.
- Taylor I.R., Ahmad A., Wu T., Nordhues B.A., Bhullar A., Gestwicki J.E., Zuiderweg E.R.P. The disorderly conduct of Hsc70 and its interaction with the Alzheimer's-related Tau protein. // J Biol Chem. – 2018. – Vol. 293, No.27. – P. 10796–10800. DOI:10.1074/jbc.RA118.002234.
- Doyle S.M., Genest O., Wickner S. Protein rescue from aggregates by powerful molecular chaperone machines // Nat Rev Mol Cell Biol – 2013. – Vol. 14. – P. 617–629. DOI: 10.1038/nrm3660.
- Acebron S.P., Fernandez-Saiz V., Taneva S.G., Moro F., Muga A. DnaJ recruits DnaK to protein aggregates // J Biol Chem. – 2008. – Vol. 283, No.3. – P. 1381–1390. DOI: 10.1074/jbc.M706189200.
- Ahmad A., Bhattacharya A., McDonald R.A., Cordes M., Ellington B., Bertelsen EB, Zuiderweg ER. Heat shock protein 70 kDa chaperone / DnaJ cochaperone complex employs an unusual dynamic interface // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Vol. 108, No.47. – P. 18966–18971. DOI: 10.1073/pnas.1111220108.
- Bracher A., Verghese J. The nucleotide exchange factors of Hsp70 molecular chaperones // Front Mol Biosci. – 2015. – Vol. 2. – Art. No.10. DOI: 10.3389/fmolb.2015.00010.
- Gao T., Newton A.C. The turn motif is a phosphorylation switch that regulates the binding of Hsp70 to protein kinase C // J Biol Chem. – 2002. – Vol. 277, No.35. – P. 31585–31592. DOI: 10.1074/jbc.M204335200.
- Wang M.L., Tuli R., Manner P.A., Sharkey P.F., Hall D.J., Tuan R.S. Direct and indirect induction of apoptosis in human mesenchymal stem cells in response to titanium particles // J Orthop Res. – 2003. – Vol. 21, No.4. – P. 697–707. DOI: 10.1016/S0736-0266(02)00241-3.
- Zhao H., Michaelis M.L., Blagg B.S. Hsp90 modulation for the treatment of Alzheimer's disease // Adv Pharmacol. – 2012. – Vol. 64. – P. 1–25. DOI: 10.1016/B978-0-12-394816-8.00001-5.
- Lanneau D., Wettstein G., Bonniaud P., Garrido C. Heat shock proteins: cell protection through protein triage // ScientificWorldJournal. – 2010. – Vol. 10. – P. 1543–1552. DOI: 10.1100/tsw.2010.152.
- Alberti S., Demand J., Esser C., Emmerich N., Schild H., Hohfeld J. Ubiquitylation of BAG-1 suggests a novel regulatory mechanism during the sorting of chaperone substrates to the proteasome // J Biol Chem. – 2002. – Vol. 277, No.48. – P. 45920–45927. DOI: 10.1074/jbc.M204196200.
- Okafor C.C., Haleem-Smith H., Laqueriere P., Manner P.A., Tuan R.S. Particulate endocytosis mediates biological

- responses of human mesenchymal stem cells to titanium wear debris // *J Orthop Res.* – 2006. – Vol. 24, No.3. – P. 461–473. DOI: 10.1002/jor.20075.
22. Kobayashi S.D., Voyich J.M., Whitney A.R., DeLeo F.R. Spontaneous neutrophil apoptosis and regulation of cell survival by granulocyte macrophage-colony stimulating factor // *J Leukoc Biol.* – 2005. – Vol. 78, No.6. – P. 1408–1418. DOI: 10.1189/jlb.0605289.
23. Lavrik I.N., Golks A., Krammer P.H. Caspases: pharmacological manipulation of cell death // *J Clin Invest.* – 2005. – Vol. 115, No.10. – P. 2665–2672. DOI: 10.1172/JCI26252.
24. Schmitt E., Parcellier A., Gurbuxani S., Cande C., Hammann A., Morales M.C., Hunt C.R., Dix D.J., Kroemer R.T., Giordanetto F., Jäättelä M., Penninger J.M., Pance A., Kroemer G., Garrido C. Chemosensitization by a non-apoptogenic heat shock protein 70-binding apoptosis-inducing factor mutant // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63, No.23. – P. 8233–8240.
25. Matsumori Y., Northington F.J., Hong S.M., Kayama T., Sheldon R.A., Vexler ZS, et al. Reduction of caspase-8 and -9 cleavage is associated with increased c-FLIP and increased binding of Apaf-1 and Hsp70 after neonatal hypoxic/ischemic injury in mice overexpressing Hsp70 // *Stroke* – 2006. – Vol. 37 – P. 507–512. DOI: 10.1161/01.STR.0000199057.00365.20.
26. Guo F., Sigua C., Bali P., George P., Fiskus W., Scuto A., Annavarapu S., Mouttaki A., Sondarva G., Wei S., Wu J., Djeu J., Bhalla K. Mechanistic role of heat shock protein 70 in Bcr-Abl-mediated resistance to apoptosis in human acute leukemia cells // *Blood.* – 2005. – Vol. 105, No.3. – P. 1246–1255. DOI: 10.1182/blood-2004-05-2041.
27. Joly A.L., Wettstein G., Mignot G., Ghiringhelli F., Garrido C. Dual role of heat shock proteins as regulators of apoptosis and innate immunity // *J Innate Immun.* – 2010. – Vol. 2, No.3. – P. 238–247. DOI: 10.1159/000296508.
28. Pitti R.M., Marsters S.A., Ruppert S., Donahue C.J., Moore A., Ashkenazi A. Induction of apoptosis by Apo-2 ligand, a new member of the tumor necrosis factor cytokine family // *J Biol Chem.* – 1996. – Vol. 271, No.22. – P. 12687–12690. DOI: 10.1074/jbc.271.22.12687.
29. Pang Q., Keeble W., Christianson T.A., Faulkner G.R., Bagby G.C. FANCC interacts with Hsp70 to protect hematopoietic cells from IFN-gamma/TNF-alpha-mediated cytotoxicity // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20, No.16. – P. 4478–4489. DOI: 10.1093/emboj/20.16.4478.
30. Pang Q., Christianson T.A., Keeble W., Koretsky T., Bagby G.C. The anti-apoptotic function of Hsp70 in the interferon-inducible double-stranded RNA-dependent protein kinase-mediated death signaling pathway requires the Fanconi anemia protein, FANCC // *J Biol Chem.* – 2002. – Vol. 277, No.51. – P. 49638–49643. DOI: 10.1074/jbc.M209386200.
31. Thirstrup K., Sotty F., Montezinho L.C., Badolo L., Thougard A., Kristjánsson M., Jensen T., Watson S., Nielsen S.M. Linking HSP90 target occupancy to HSP70 induction and efficacy in mouse brain // *Pharmacol Res.* – 2016. – Vol. 104. – P. 197–205. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.028.
32. Purandhar K., Jena P.K., Prajapati B., Rajput P., Seshadri S. Understanding the role of heat shock protein isoforms in male fertility, aging and apoptosis // *World J Mens Health.* – 2014. – Vol. 32, No.3. – P. 123–132. DOI: 10.5534/wjmh.2014.32.3.123.
33. Jiang B., Liang P., Deng G., Tu Z., Liu M., Xiao X. Increased stability of Bcl-2 in HSP70-mediated protection against apoptosis induced by oxidative stress // *Cell Stress Chaperones.* – 2011. – Vol. 16, No.2. – P. 143–152. DOI: 10.1007/s12192-010-0226-6.
34. Crowe D.L., Sinha U.K. p53 apoptotic response to DNA damage dependent on bcl2 but not bax in head and neck squamous cell carcinoma lines // *Head Neck.* – 2006. – Vol. 28, No.1. – P. 15–23. DOI: 10.1002/hed.20319.
35. Akakura S., Yoshida M., Yoneda Y., Horinouchi S. A role for Hsc70 in regulating nucleocytoplasmic transport of a temperature-sensitive p53 (p53Val-135) // *J Biol Chem.* – 2001. – Vol. 276, No.18. – P. 14649–14657. DOI: 10.1074/jbc.M100200200.
36. Tsukahara F., Maru Y. Identification of novel nuclear export and nuclear localization-related signals in human heat shock cognate protein 70 // *J Biol Chem.* – 2004. – Vol. 279, No.10. – P. 8867–8872. DOI: 10.1074/jbc.M308848200.
37. Lu D., Xu A., Mai H., Zhao J., Zhang C., Qi R., Wang H., Lu D., Zhu L. The synergistic effects of heat shock protein 70 and ginsenoside Rg1 against tert-butyl hydroperoxide damage model *in vitro* // *Oxid Med Cell Longev.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. No.437127. DOI: 10.1155/2015/437127.
38. Manucha W., Carrizo L., Ruete C., Vallés P.G. Apoptosis induction is associated with decreased NHE1 expression in neonatal unilateral ureteric obstruction // *BJU Int.* – 2007. – Vol. 100, No.1. – P. 191–198. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06840.x.
39. Manucha W., Kurbán F., Mazzei L., Benardón M.E., Bocanegra V., Tosi M.R., Vallés P. eNOS/Hsp70 interaction on rosuvastatin cytoprotective effect in neonatal obstructive nephropathy // *Eur J Pharmacol.* – 2011. – Vol. 650, No.2–3. – P. 487–495. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.09.059.
40. Mansilla M.J., Costa C., Eixarch H., Tepavcevic V., Castillo M., Martin R., Lubetzki C., Aigrot M.S., Montalban X., Espejo C. Hsp70 regulates immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No.8. – e105737. DOI: 10.1371/journal.pone.0105737.
41. Mazzei L., Docherty N.G., Manucha W. Mediators and mechanisms of heat shock protein 70 based cytoprotection in obstructive nephropathy // *Cell Stress Chaperones.* – 2015. – Vol. 20, No.6. – P. 893–906. DOI: 10.1007/s12192-015-0622-z.
42. Sharp F.R., Lu A., Tang Y., Millhorn D.E. Multiple molecular penumbras after focal cerebral ischemia // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2000. – Vol. 20, No.7. – P. 1011–1032. DOI: 10.1097/00004647-200007000-00001.
43. Doeppner T.R., Nagel F., Dietz G.P., Weise J., Tönges L., Schwarting S., Bähr M. TAT-Hsp70-mediated neuroprotection and increased survival of neuronal precursor cells after focal cerebral ischemia in mice // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2009. – Vol. 29, No.6. – P. 1187–1196. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.44.
44. Hulina A., Grdić Rajković M., Jakšić Despot D., Jelić D., Dojder A., Čepelak I., Rumora L. Extracellular Hsp70 induces inflammation and modulates LPS/LTA-stimulated inflammatory response in THP-1 cells // *Cell Stress Chaperones.* – 2018. – Vol. 23, No.3. – P. 373–384. DOI: 10.1007/s12192-017-0847-0.
45. Zhan X., Ander B.P., Liao I.H., Hansen J.E., Kim C., Clements D., Weisbart R.H., Nishimura R.N., Sharp F.R. Recombinant Fv-Hsp70 protein mediates neuroprotection after focal cerebral ischemia in rats // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41, No.3. – P. 538–543. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.572537.
46. Supko J.G., Hickman R.L., Grever M.R., Malspeis L. Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 1995. – Vol. 36, No.4. – P. 305–315. DOI: 10.1007/BF00689048.
47. Porter J.R., Fritz C.C., Depew K.M. Discovery and development of Hsp90 inhibitors: a promising pathway for cancer therapy // *Curr Opin Chem Biol.* – 2010. – Vol. 14, No.3. – P. 412–420. DOI: 10.1016/j.cbpa.2010.03.019.
48. Doeppner T.R., Ewert T.A., Tönges L., Herz J., Zechariah A., ElAli A., Ludwig A.K., Giebel B., Nagel F., Dietz G.P., Weise J., Hermann D.M., Bähr M. Transduction of neural precursor cells with TAT-heat shock protein 70 chaperone: therapeutic

- potential against ischemic stroke after intrastriatal and systemic transplantation // *Stem Cells*. – 2012. – Vol. 30, No.6. – P. 1297–1310. DOI: 10.1002/stem.1098.
49. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF- κ B signaling in inflammation // *Signal Transduct Target Ther.* – 2017. – Vol. 2. – Art. No.17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23.
 50. Christian F., Smith E.L., Carmody R.J. The Regulation of NF- κ B Subunits by Phosphorylation // *Cells*. – 2016. – Vol. 5, No.1. – Art. No.12. DOI: 10.3390/cells5010012.
 51. Hoese B., Schmid J.A. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer // *Mol. Cancer*. – 2013. – Vol. 12. – Art. No.86. DOI: 10.1186/1476-4598-12-86.
 52. Wang C.H., Chou P.C., Chung F.T. et al. Heat shock protein70 is implicated in modulating NF- κ B activation in alveolar macrophages of patients with active pulmonary tuberculosis // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – Art. No.1214. DOI: 10.1038/s41598-017-01405-z
 53. Hulina-Tomašević A., Somborac-Baćura A., Grdić Rajković M., Bosnar M., Samaržija M., Rumora L. Effects of extracellular Hsp70 and cigarette smoke on differentiated THP-1 cells and human monocyte-derived macrophages // *Mol Immunol*. – 2019. – Vol. 111. – P. 53–63. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.04.002.
 54. Somensi N., Brum P.O., de Miranda Ramos V., Gasparotto J., Zanotto-Filho A., Rostirolla D.C., da Silva Morrone M., Moreira J.C.F., Pens Gelain D. Extracellular HSP70 Activates ERK1/2, NF- κ B and Pro-Inflammatory Gene Transcription Through Binding with RAGE in A549 Human Lung Cancer Cells // *Cell Physiol Biochem*. – 2017. – Vol. 42, No.6. – P. 2507–2522. DOI: 10.1159/000480213.
 55. Luo X., Zuo X., Zhou Y., Zhang B., Shi Y., Liu M., Wang K., McMillian D.R., Xiao X. Extracellular heat shock protein 70 inhibits tumour necrosis factor- α induced proinflammatory mediator production in fibroblast-like synoviocytes // *Arthritis Res Ther*. – 2008. – Vol. 10, No.2. – R41. DOI: 10.1186/ar2399.
 56. Mortaz E., Redegeld F.A., Nijkamp F.P., Wong H.R., Engels F. Acetylsalicylic acid-induced release of HSP70 from mast cells results in cell activation through TLR pathway // *Exp Hematol*. – 2006. – Vol. 34, No.1. – P. 8–18. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.10.012.
 57. Gurskiy Y.G., Garbuz D.G., Soshnikova N.V., Krasnov A.N., Deikin A., Lazarev V.F., Sverchinsky D., Margulis B.A., Zatschina O.G., Karpov V.L., Belzhelarskaya S.N., Feoktistova E., Georgieva S.G., Evgen'ev M.B. The development of modified human Hsp70 (HSPA1A) and its production in the milk of transgenic mice // *Cell Stress Chaperones*. – 2016. – Vol. 21, No.6. – P. 1055–1064. DOI: 10.1007/s12192-016-0729-x.

АВТОРЫ

Покровский Владимир Михайлович – студент 6-го курса, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-3138-2075. E-mail: vmpokrovsky@yandex.ru

Патраханов Евгений Александрович – студент 6-го курса Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-8415-4562. E-mail: pateval7@gmail.com

Анциферов Олег Владимирович – старший преподаватель кафедры факультетской терапии НИУ «БелГУ». ORCID ID: 0000-0001-6439-2419. E-mail: antsiferov@bsu.edu.ru

Колесник Инга Михайловна – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: kolesnik_inga@mail.ru

Белашова Анастасия Владимировна – студентка 6-го курса Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0001-9737-6378. E-mail: belashova_av@mail.ru

Солдатова Валерия Андреевна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-9970-4109. E-mail: lorszoldatova@gmail.com

Покоейко Ольга Николаевна – студентка 4-го курса, Сеченовский Университет. E-mail: OPokorejko@mail.ru

Карагодина Анастасия Юрьевна – студентка 6-го курса Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0001-9440-5866. E-mail: anastasiavolmedic@gmail.com

Архипов Иван Александрович – студент 6-го курса Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0001-9440-5866. E-mail: iaarkhipovbsu@gmail.com

Воронина Диана Георгиевна – младший научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем. E-mail: diana0085@inbox.ru

Сушкова Дарья Николаевна – младший научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем. E-mail: maslova_d@bsu.edu.ru

УДК 615.322: 547.972 + 543.544



МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ПОЧКАХ ДУБА ЧЕРЕШЧАТОГО *QUERCUS ROBUR* L.

Н.А. Рябов, В.М. Рыжов, В.А. Куркин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Получено 24.05.2021

Принята к печати 05.10.2021

В настоящее время актуальной задачей современной фармации является изучение химического состава и фармакологических свойств растительных объектов. В рамках данного направления представляется интересным изучение почек дуба черешчатого *Quercus robur* L. Одной из перспективных групп биологически активных соединений почек дуба являются флавоноиды. Данная группа веществ обладает широким спектром фармакологической активности, что является значимым при создании новых лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья.

Цель. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого *Quercus robur* L.

Материалы и методы. Материалом исследования являлись водно-спиртовые извлечения почек дуба черешчатого *Quercus robur* L. на спирте этиловом 70%, которые анализировали методом дифференциальной УФ-спектрофотометрии на спектрофотометре «СФ 2000» (Россия).

Результаты. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого методом дифференциальной УФ-спектрофотометрии с использованием стандартного образца цинарозида при аналитической длине волны 400 нм. Установлены оптимальные параметры экстрагирования суммы флавоноидов из почек дуба черешчатого: оптимальный экстрагент – 70% спирт этиловый; соотношение «сырьё-экстрагент» – 1:50; время экстракции – 120 мин, степень измельчения – 2 мм.

Определено содержание суммы флавоноидов для почек дуба черешчатого, которое варьирует от $0,27\% \pm 0,01$ до $0,44\% \pm 0,02$. Данные результаты позволяют рекомендовать в качестве нижнего предела содержание суммы флавоноидов для данного вида сырья не менее 0,25%.

Заключение. Полученные в ходе эксперимента данные позволяют сделать вывод о перспективности дальнейшего изучения почек дуба черешчатого, а также способствуют внедрению лекарственного растительного сырья «Дуба черешчатого почки» в Государственную Фармакопею Российской Федерации.

Ключевые слова: Дуб черешчатый; *Quercus robur* L.; почки; флавоноиды; цинарозид; дифференциальная спектрофотометрия; стандартизация

Список сокращений: БАВ – биологически активные соединения; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ГФ РФ XIV изд. – Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания; ОФС – общая фармакопейная статья; СО – стандартный образец; УФ-спектроскопия – ультрафиолетовая спектроскопия; ФС – фармакопейная статья; SD – стандартное отклонение; RSD – относительное стандартное отклонение.

METHODS FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF TOTAL FLAVONOIDS IN *QUERCUS ROBUR* L. BUDS

N.A. Ryabov, V.M. Ryzhov, V.A. Kurkin

Samara State Medical University
89, Chapayevskaya St., Samara, Russia, 443099

E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Received 24 May 2021

Accepted 05 Oct 2021

Для цитирования: Н.А. Рябов, В.М. Рыжов, В.А. Куркин. Методика количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого *Quercus robur* L. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):356-366. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-356-366

© Н.А. Рябов, В.М. Рыжов, В.А. Куркин, 2021

For citation: N.A. Ryabov, V.M. Ryzhov, V.A. Kurkin. Methods for quantitative determination of total flavonoids in *Quercus robur* L. buds. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):356-366. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-356-366

Currently, the actual task of modern pharmacy is to study the chemical composition and pharmacological properties of plant objects. Within the framework of this concept, it seems interesting to study *Quercus robur* L. buds. One of the promising groups of biologically active compounds of *Quercus robur* L. buds are flavonoids. This group of substances has a wide range of a pharmacological activity, which is significant in the creation of new medicines based on medicinal plant raw materials.

The aim of the article was to work out methods for quantitative determination of total flavonoids in *Quercus robur* L. buds.

Materials and methods. The research materials were aqueous-alcoholic extracts from *Quercus robur* L. buds with 70% ethyl alcohol which were analyzed by differential UV spectrophotometry on spectrophotometer "SF 2000" (Russia).

Results. The methods for quantitative determination of total flavonoids in *Quercus robur* L. buds by differential UV spectrophotometry, has been developed using a standard sample of cynaroside at the analytical wavelength of 400 nm. The optimum parameters for the extraction of total flavonoids from *Quercus robur* L. buds have been determined. They are: the optimum extractant is 70% ethyl alcohol; the "raw material-extractant" ratio is 1:50; the extraction time is 120 min, the degree of atomization is 2 mm.

The content of total flavonoids for *Quercus robur* L. buds has been determined; it varies from $0.27\% \pm 0.01$ to $0.44\% \pm 0.02$. These results make possible to recommend the content of total flavonoids for this type of raw materials not less than 0.25% as a lower limit.

Conclusion. The data obtained in the course of the experiment, makes it possible to conclude that a further study of *Quercus robur* L. buds is promising, and it also contributes to the implementation of medicinal plant raw materials "*Quercus robur* L. buds" in the State Pharmacopoeia (Russia).

Keywords: *Quercus robur* L.; buds; flavonoids; cynaroside; differential spectrophotometry; standardization

Abbreviations: BASs – biologically active substances; HPLC – High Performance Liquid Chromatography; SP (Russia), XIVth ed. – State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIVth edition; GM – general monograph; SS – standard sample; UV spectroscopy –ultraviolet spectroscopy; PM –pharmacopoeial monograph; SD – Standard Deviation; RSD – Relative Standard Deviation.

ВВЕДЕНИЕ

Род *Quercus* L. (*Fagaceae*) представлен более 500 видами, большинство которых являются важнейшими образователями широколиственных и хвойно-широколиственных лесов в европейской части России и Западной Европы^{1,2}. В России в диком виде произрастают 19 видов, интродуцировано около 60 видов [1].

Дуб черешчатый (*Quercus robur* L.) – крупное дерево с широкопирамидальной, шатровидной кроной, достигающее более 50 метров в высоту³. Достаточно велико хозяйственное значение дуба черешчатого, благодаря чему он применяется во многих областях промышленности: в мебельной и кожевенной промышленности, в лесоразведении и др. Кора дуба черешчатого применяется в мировой медицинской практике, входит в состав таких фармакопей как Российская, Британская, Европейской и др. [6, 7]. Также кора дуба используется при производстве различных комплексных лекарственных препаратов, таких как «Стоматофит», «Тонзилгон Н», «Дентос» и др.^{4,5,6,7}.

Дуб черешчатый достаточно широко применяется в народной медицине в качестве средства при

профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, гинекологических заболеваний, а также при оториноларингологических и дерматологических заболеваниях [1].

В растительных объектах, в частности и в коре дуба, присутствует комплекс биологически активных веществ (БАВ), в состав которых входят флавоноиды. Данная группа веществ является одной из самых распространенных групп всех фенольных соединений растений, в химической структуре которых лежит $C_6-C_3-C_6$ углеродный скелет [2–6]. Это вещества фенольной природы, обладающие ценными фармакологическими свойствами, такими как противовоспалительное, диуретическое, желчегонное, спазмолитическое, противовирусное, антиоксидантное, антимикробное⁸ и др. [2–6]. В коре дуба также содержатся дубильные вещества (галловая, эллаговая кислоты), тритерпены (фриделин, фриделинол, 3-фриделанол)⁹ и ряд других ценных веществ [6–12].

Помимо изучения коры дуба черешчатого, интерес представляют почки данного растения в качестве источника флавоноидов. Важным направлением изучения почек дуба черешчатого и внедрения их в фармацевтическую и медицинскую практику является решение вопроса стандартизации сырья, а также разработка методов количественного анализа содержащихся в сырье БАВ. Почки как вид лекарственного растительного сырья входит в ГФ РФ XIV изд. в виде общей фармакопейной статьи (ОФС). Следует отметить, что к изучению почек некоторых растений привлекалось внимание отечественных и зарубежных

¹ Государственная Фармакопея Российской Федерации. Министерство здравоохранения РФ. XIV изд. Т. 1–4. М., 2018. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>

² Assessment report on *Quercus robur* L., *Quercus petraea* (Matt.) Liebl., *Quercus pubescens* Willd., cortex EMA/HMPC/3206/2009.

³ Там же.

⁴ Государственная Фармакопея Российской Федерации. Министерство здравоохранения РФ. XIV изд. Т. 1–4. М., 2018.

⁵ Assessment report on *Quercus robur* L., *Quercus petraea* (Matt.) Liebl., *Quercus pubescens* Willd., cortex EMA/HMPC/3206/2009.

⁶ European Pharmacopoeia – 8th. "01/2008:1887 corrected 6.0". 2013. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmeuropa.edqm.eu>

⁷ British Pharmacopoeia 2009. British Pharmacopoeia Herbal Drugs and Herbal Drug Preparations // Oak Bark. – 2009. – Vol. III. – 7203 p.

⁸ Assessment report on *Quercus robur* L., *Quercus petraea* (Matt.) Liebl., *Quercus pubescens* Willd., cortex EMA/HMPC/3206/2009.

⁹ Государственная Фармакопея Российской Федерации. Министерство Здравоохранения РФ. XIV изд. Т. 1–4. М., 2018.

ученых [13–16]. Для количественного определения соединений группы флавоноидов на сегодняшний день используется достаточно широкий перечень аналитических методов. Наиболее часто применяется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и метод УФ-спектроскопии [14–17]. Метод спектроскопии в УФ-свете позволяют провести количественное определение суммы биологически активных веществ в растительных объектах, тогда как с помощью метода ВЭЖХ, как правило, определяют отдельные компоненты изучаемых объектов [14, 17].

Так, проводилось исследование по изучению почек каштана конского обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.), в результате которого была разработана методика количественного определения рамноцитрина в почках каштана методом ВЭЖХ [14, 15]. Теми же учеными проводилось изучение химического состава почек каштана конского обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.) методом дифференциальной спектрофотометрии, в результате которого удалось установить доминирующее вещество в сырье [15]. Также проводилось исследование по изучению новых антимикробных агентов растительного происхождения для подавления образования микробных биопленок с целью выявления и количественной оценки фенольных соединений, экстрагированных из почек *Populus nigra* и *Populus alba*, а также для оценки их антимикробной и антибиотической активности методом ВЭЖХ [13].

Помимо изучения почек *Populus nigra* и *Populus alba* проводилось изучение почек тополя бальзамического (*Populus balsamifera* L.) в целях определения оптимального способа извлечения баротермическим способом, этанолом и сверхкритическим диоксидом углерода, выделения и очистки флавоноидных компонентов почек тополя бальзамического [13].

Метод дифференциальной УФ-спектроскопии достаточно широко применяется для качественной и количественной оценки БАВ в растительном сырье [1, 15, 17–21]. Сущность дифференциальной спектрофотометрии заключается в образовании комплекса между катионом алюминия, карбонилем и гидроксильными группами флавоноида с образованием стабильного комплекса, вследствие чего происходит так называемый батохромный сдвиг [1, 19]. Метод дифференциальной спектрофотометрии использовался при разработке методик количественного определения флавоноидов в сырье *Leontodon autumnalis* L. после образования окрашенного комплекса с раствором хлорида алюминия [20]. Также данный метод применялся в процессе разработки методики количественного определения суммы флавоноидов в листьях ореха грецкого (*Juglans regia* L.) с использованием стандартного образца рутина при аналитической длине волны 416 нм в целях решения вопросов стандартизации нового вида лекарственного растительного сырья [22]. Дифференциальная

спектрофотометрия использовалась при разработке методики количественного определения суммы флавоноидов в цветках бархатцев отклоненных с использованием стандартного образца патулитрина (7-О-β-D-глюкопиранозид 3,5,7,3',4'-пентагидрокси-6-метоксифлавона) при аналитической длине волны 428 нм [22]. В результате анализа вышеуказанных исследований можно сделать вывод о востребованности в современной фармацевтической практике метода дифференциальной спектрофотометрии при проведении стандартизации лекарственного растительного сырья [22].

Метод дифференциальной спектрофотометрии в количественном анализе флавоноидов обладает существенными преимуществами, такими как простота, доступность, точность, малое количество времени, затрачиваемое на анализ. Исходя из того, что метод дифференциальной спектрофотометрии позволяет определять содержание флавоноидов, их сумму или индивидуальное вещество в анализируемом сырье, логичным является использование данного метода при разработке нормативной документации на сырье – почки дуба черешчатого [19].

В ходе проведения обзора литературы касательно изучения почек дуба черешчатого обнаружены данные по исследованию морфолого-анатомических признаков почек дуба, которые являются важным звеном при стандартизации нового лекарственного растительного сырья [23]. Ранее нами проводилось исследование спиртовых экстрактов на основе почек дуба черешчатого, в ходе которого была выявлена антимикробная активность против ряда патогенных штаммов микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans* [24]. Дальнейшим направлением изучения почек дуба черешчатого является разработка методик количественного определения содержащихся в сырье БАВ.

ЦЕЛЬ. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого *Quercus robur* L.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись три образца почек дуба черешчатого *Quercus robur* L., заготовленные в зимне-весенний период с конца февраля по начало апреля 2021 г. Образец № 1 был заготовлен в Самарской области (Похвистневский район, с. Первомайск); образец № 2 – в Ботаническом саду Самарского университета (г. Самара); образец № 3 – в Природном лесопарке «Дубки» (г. Самара, Россия). Видовая специфичность, анализируемых объектов подтверждалась при помощи определителей средней полосы России [1].

Морфологически почки дуба черешчатого яйцевидные, многочешуйчатые, плотные, темно-коричневого цвета, завершающиеся в центре на окончании

побега одной или тремя верхушечными (терминальными) почками [1, 23]. Для анализа отбирались как вегетативные, так и генеративные почки у трех представителей данного вида. После сбора почки разваливали тонким слоем и сушили без нагрева в хорошо проветриваемом помещении без попадания прямых солнечных лучей. Окончание сушки определяли по ломкости почек. Для разработки методики использовался метод дифференциальной спектрофотометрии, который проводился в соответствии с Фармакопейной статьей Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV изд.)¹⁰.

В качестве стандартного образца (СО) использовался раствор цинарозида на спирте этиловом 70% (рис. 1). СО цинарозида соответствуют требованиям фармакопейной статьи (ФС) и был предоставлен для исследования Центром коллективного пользования Института фармации СамГМУ. При анализе водно-спиртовых извлечений почек дуба черешчатого и растворов СО цинарозида использовался прибор «СФ 2000» (Россия). Водно-спиртовые извлечения готовились с использованием спирта этилового 96% (марка ХЧ ООО «Гиппократ», Россия, г. Самара, серия: 360917). Концентрации спирта – 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% и 96% были получены путем разведения спирта этилового 96% по таблице № 5 приложения к ГФ РФ XIV издания¹¹.

Методика количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого.

Получение водно-спиртового извлечения из почек дуба черешчатого

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм. Около 1 г измельченного сырья (точная навеска) помещают в коническую термостойкую колбу (Колба Эрленмейера) со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл спирта этилового 70%. Колбу закрывают пробкой и взвешивают на лабораторных весах марки «Сарто ГОСМ» (ЛВ 210-А (RuLV-210-А) №23425181; 2008 г; Россия) с точностью до $\pm 0,001$. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане (умеренное кипение) в течение 120 мин. Затем колбу охлаждают в течение 30 мин, закрывают той же пробкой, снова взвешивают и восполняют недостающий экстрагент до первоначальной массы колбы. Извлечение фильтруют через бумажный фильтр (красная полоса)¹².

Приготовление испытуемого раствора

5 мл полученного извлечения помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл 3% спиртового раствора алюминия хлорида и доводят

объем раствора до метки спиртом этиловым 96% (испытываемый раствор А), перемешивают и оставляют на некоторое время (40 минут) для образования комплекса флавоноидов с алюминием. Затем измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 400 нм. В качестве раствора сравнения используют раствор, полученный следующим образом: 5 мл извлечения (1:50) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора спиртом этиловым 96% до метки.

Приготовление раствора стандартного образца цинарозида

Около 0,01 г (точная навеска) цинарозида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл спирта этилового 70% при нагревании на водяной бане. Использование спирта этилового 70% позволяет обеспечить наилучшее растворение СО цинарозида. После охлаждения содержимого колбы до комнатной температуры, его объем доводят спиртом этиловым 70% до метки (раствор А цинарозида). 2 мл раствора А цинарозида помещают в мерную колбу на 25 мл, прибавляют 1 мл 3% спиртового раствора алюминия хлорида и доводят объем раствора до метки спиртом этиловым 96% (испытываемый раствор Б цинарозида). Измеряют оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре при длине волны 400 нм.

Приготовление раствора сравнения

2 мл раствора А цинарозида помещают в мерную колбу на 25 мл и доводят объем раствора до метки спиртом этиловым 96% (раствор сравнения Б цинарозида). Поскольку при доведении до метки отобранной аликвоты водно-спиртового извлечения почек дуба использовался спирт этиловый 96%, то при доведении до метки раствора А цинарозида также использовался спирт данной концентрации.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид и абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D * m_0 * 50 * 25 * 2 * 100 * 100}{D_0 * m * 5 * 25 * 25 * (100 - W)},$$

где: D – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность раствора СО цинарозида; m – масса сырья, г; m_0 – масса СО цинарозида, г; W – потеря в массе при высушивании в процентах.

В случае отсутствия стандартного образца цинарозида целесообразно использовать теоретическое значение удельного показателя поглощения – 334.

$$X = \frac{D * 50 * 25 * 100}{m * 334 * 5 * (100 - W)},$$

где: D – оптическая плотность испытуемого раствора; m – масса сырья, г; 334 – удельный показатель погло-

¹⁰ Государственная Фармакопея Российской Федерации. Министерство Здравоохранения РФ. XIV изд. Т. 1–4. М., 2018.

¹¹ Там же.

¹² Там же.

щения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) СО цинарозида при 400 нм; W – потеря в массе при высушивании в процентах.

Значение удельного показателя поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) для СО цинарозида при 400 нм рассчитывалось экспериментально по формуле:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D * V_1 * V_2}{100 * q * m_0},$$

где: D – оптическая плотность испытуемого раствора; m_0 – масса СО цинарозида, г; V_1 – Объем колбы 1, мл; V_2 – Объем колбы 2, мл; q – объем аликвоты, мл;

Валидация аналитической методики

Валидационная оценка разработанной методики проводилась по показателям: специфичность, линейность, прецизионность (уровень повторяемости), внутрилабораторная прецизионность, правильность в соответствии с ГФ РФ XIV издания¹³. При выполнении расчетов использовалось программное обеспечение Microsoft Excel 2013.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В процессе выполнения эксперимента была разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого, в результате чего определены оптимальные условия экстрагирования и обоснован выбор оптимального экстрагента.

Так как на данный момент компонентный состав почек не изучен, нами при разработке методики определялась сумма веществ (флавоноидов) в исследуемых извлечениях.

Разработка методики проводилась поэтапно. На первом этапе были изучены спектры поглощения водно-спиртовых извлечений на основе почек дуба черешчатого. В ходе анализа полученных извлечений методом дифференциальной спектрофотометрии были определены максимумы поглощения спектральных кривых, характерных для веществ флавоноидной природы (рис. 2). Наблюдался bathochromный сдвиг электронного спектра поглощения водно-спиртового извлечения почек дуба черешчатого с максимумом поглощения, аналогичным раствору СО цинарозида (400 нм) (рис. 3). Поэтому при проведении количественного определения суммы флавоноидов в водно-спиртовых извлечениях на основе почек дуба черешчатого в качестве стандартного образца нами был выбран цинарозид (рис. 4 и 5). Наблюдаемая схожая картина спектральных кривых поглощения при анализе исследуемых образцов сырья и раствора стандартного образца цинарозида позволяет утверждать, что в водно-спиртовых извлечениях почек дуба черешчатого присутствуют флавоноиды, а метод дифференциальной спектро-

фотометрии позволяет провести их количественное определение.

На втором этапе разработки методики было установлено, что наиболее полное извлечение флавоноидов из почек дуба черешчатого достигается при экстракции 70% спиртом. Следующим этапом было проведение эксперимента по определению оптимального соотношения «сырье-экстрагент» (1:50). Затем были определены временные параметры экстракции, обнаружено, что в течение 120 минут происходит максимальное извлечение флавоноидов из сырья. Заключительным этапом являлось определение степени измельчения сырья (2 мм), способствующее полному извлечению флавоноидов экстрагентом (табл. 1).

На основании полученных результатов определены условия методики количественного определения: экстракция флавоноидов из почек дуба черешчатого, измельченных до 2 мм, спиртом этиловым 70% в соотношении «сырье-экстрагент» – 1:50 в течение 120 мин на кипящей водяной бане. Количественное определение флавоноидов в пересчете на цинарозид проводят методом дифференциальной спектрофотометрии при аналитической длине волны 400 нм с использованием стандартного образца или значения удельного показателя поглощения СО цинарозида (334).

Критерием оценки аналитической методики является валидационная оценка. Валидацию методики проводили в соответствии с ГФ РФ XIV издания¹⁴.

Специфичность методики определялась по соотношению максимумов поглощения комплекса флавоноидов почек дуба черешчатого и раствора СО цинарозида с алюминием хлоридом и дифференциального пика СО цинарозида.

Линейность методики определяли для серии из десяти растворов цинарозида (с концентрациями в диапазоне от 0,00225 до 0,0225 мг/мл: 0,00225, 0,00325; 0,00425; 0,00525; 0,00625, 0,00725; 0,00825; 0,00925; 0,0125; 0,0225) с алюминием хлоридом при длине волны 400 нм. На основании полученных данных строили график зависимости значений оптической плотности растворов цинарозида с алюминия хлоридом от концентрации цинарозида и затем рассчитывали уравнение линейной регрессии (рис. 6; табл. 2).

При изучении линейной зависимости вида $y = bx + a$, коэффициент корреляции составил 0,99957, следовательно, данную методику можно использовать для анализа суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого в пересчете на цинарозид в указанном диапазоне концентраций (рис. 6; табл. 2).

Прецизионность методики (уровень повторяемости) оценивали путем анализа исследуемого образца лекарственного растительного сырья в 10-кратной повторности (табл. 3).

¹³ Государственная Фармакопея Российской Федерации. Министерство Здравоохранения РФ. XIV изд. Т. 1–4. М., 2018.

¹⁴ Государственная Фармакопея Российской Федерации. Министерство Здравоохранения РФ. XIV изд. Т. 1–4. М., 2018.

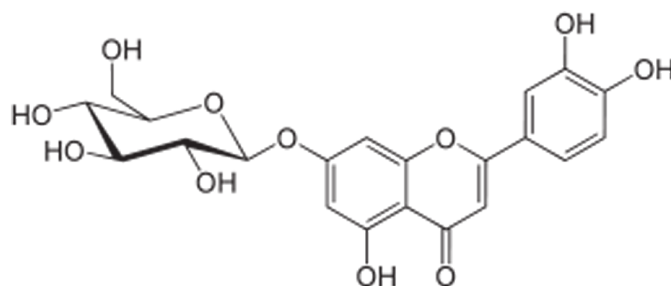


Рисунок 1 – Формула цинарозида

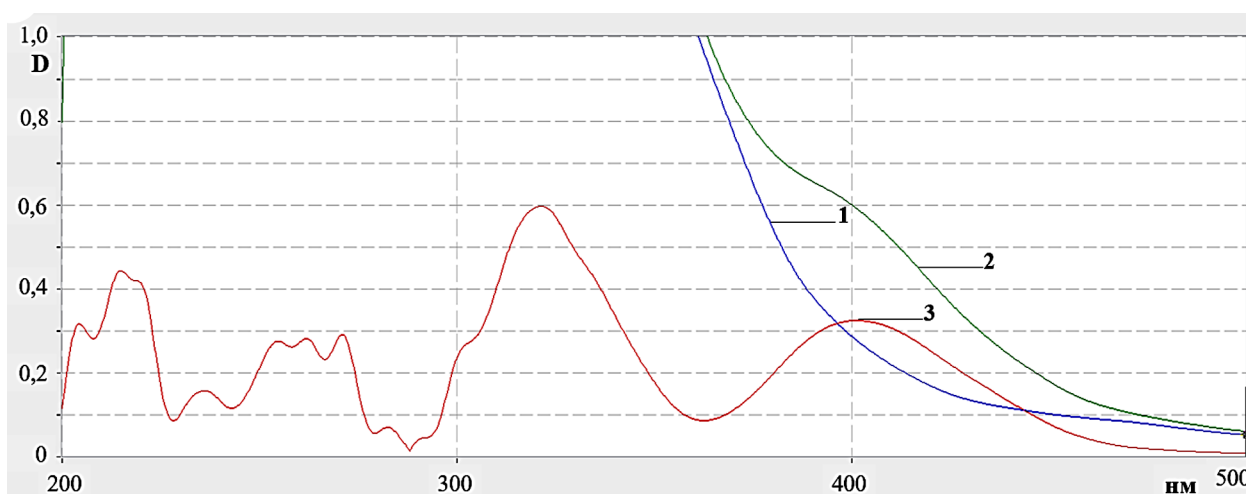


Рисунок 2 – Электронные спектры растворов водно-спиртового извлечения из почек дуба черешчатого

Примечание: 1 – раствор извлечения (прямая спектрофотометрия); 2 – раствор извлечения с добавлением алюминия хлорида;
3 – дифференциальная кривая

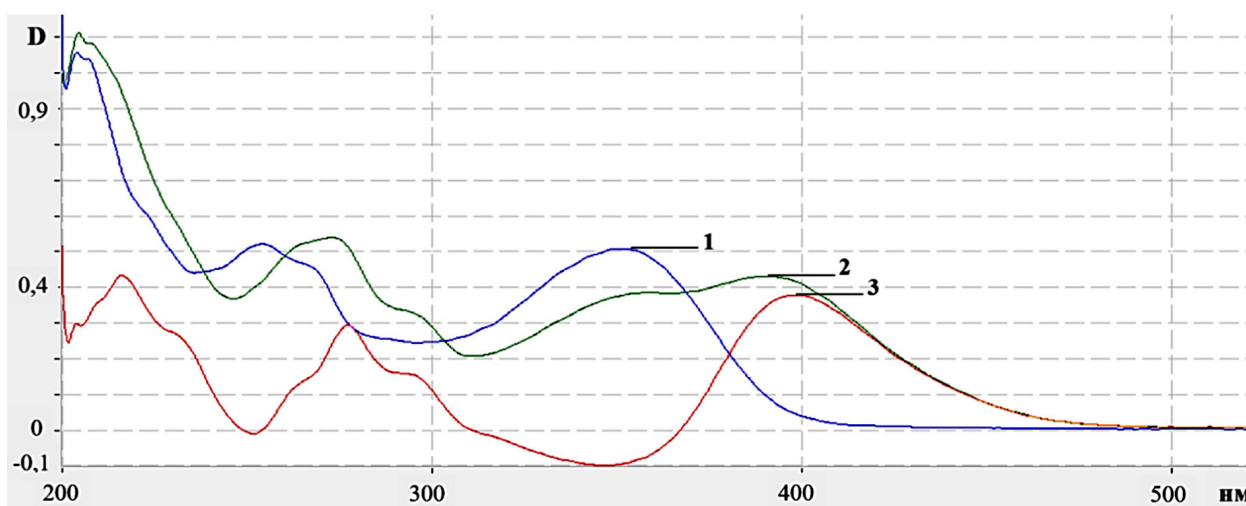


Рисунок 3 – Электронные спектры водно-спиртовых растворов стандартного образца цинарозида

Примечание: 1 – исходный раствор цинарозида (прямая спектрофотометрия); 2 – раствор цинарозида с добавлением алюминия хлорида; 3 – дифференциальная кривая цинарозида (батохромный сдвиг коротковолновой и длинноволновой полосы)

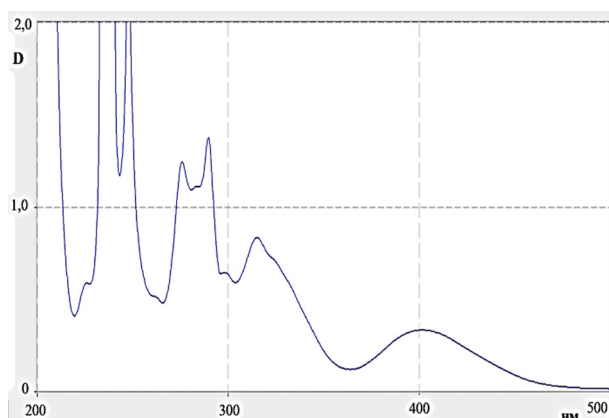


Рисунок 4 – Дифференциальный спектр раствора водно-спиртового извлечения из почек дуба черешчатого

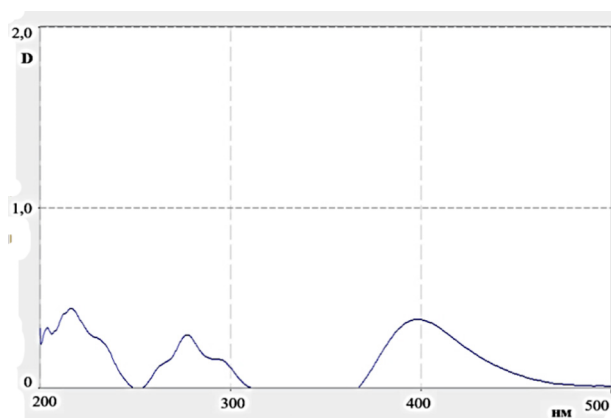


Рисунок 5 – Дифференциальный спектр раствора стандартного образца цинарозида

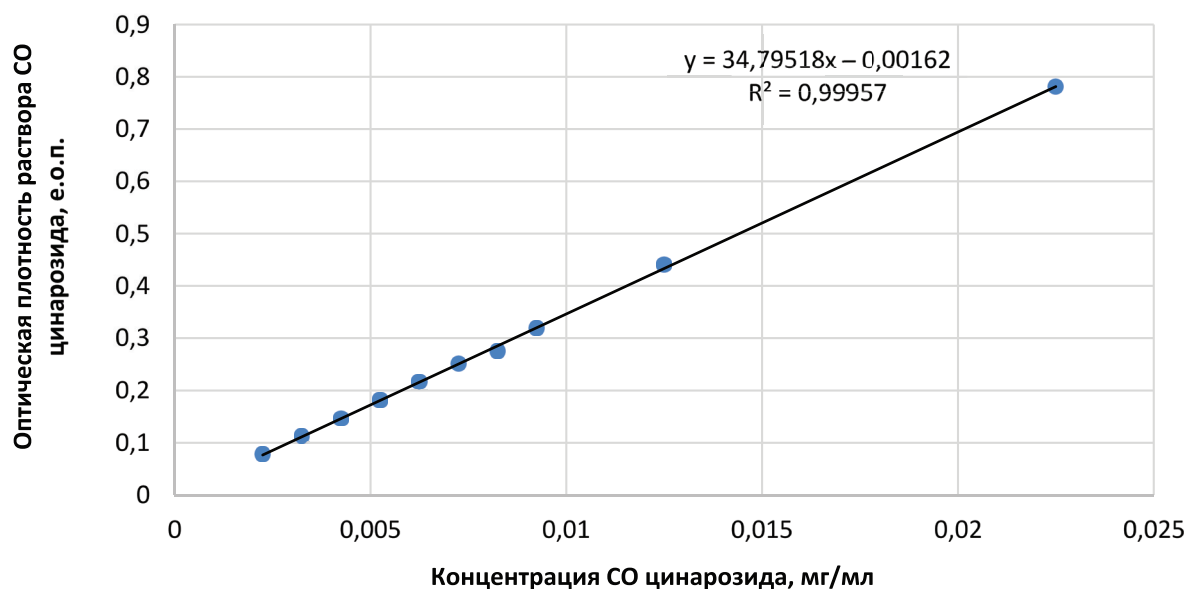


Рисунок 6 – Зависимость значений оптической плотности растворов цинарозида с алюминия хлоридом от концентрации цинарозида (дифференциальный вариант)

Таблица 1 – Оптимальные показатели экстрагирования суммы флавоноидов из почек дуба черешчатого при длине волны 400 нм

№ п/п	Экстрагент	Соотношение «сырье: экстрагент»	Время экстракции, мин	Степень измельчения, мм	Значение оптической плотности, D	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид и абсолютно сухое сырье, %
1	спирт этиловый 40%	1:30	60 мин	2	0,3918	0,23±0,012
2	спирт этиловый 50%	1:30	60 мин	2	0,4116	0,24±0,012
3	спирт этиловый 60%	1:30	60 мин	2	0,4417	0,24±0,012
4	спирт этиловый 70%	1:30	60 мин	2	0,4705	0,25±0,013
5	спирт этиловый 80%	1:30	60 мин	2	0,4866	0,24±0,012
6	спирт этиловый 90%	1:30	60 мин	2	0,4771	0,22±0,011
7	спирт этиловый 96%	1:30	60 мин	2	0,4725	0,23±0,012
8	спирт этиловый 70%	1:30	30 мин	2	0,4845	0,20±0,01
9	спирт этиловый 70%	1:30	45 мин	2	0,5236	0,21±0,01
10	спирт этиловый 70%	1:30	60 мин	2	0,4742	0,23±0,012

№ п/п	Экстрагент	Соотношение «сырье: экстрагент»	Время экстракции, мин	Степень измельчения, мм	Значение оптической плотности, D	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид и абсолютно сухое сырье, %
11	спирт этиловый 70%	1:30	90 мин	2	0,383	0,23±0,012
12	спирт этиловый 70%	1:30	120 мин	2	0,3883	0,26±0,013
13	спирт этиловый 70%	1:30	150 мин	2	0,388	0,25±0,013
14	спирт этиловый 70%	1:20	120 мин	2	0,3169	0,14±0,01
15	спирт этиловый 70%	1:30	120 мин	2	0,6121	0,16±0,01
16	спирт этиловый 70%	1:50	120 мин	2	0,4399	0,27±0,012
17	спирт этиловый 70%	1:100	120 мин	2	0,6121	0,26±0,013
18	спирт этиловый 70%	1:50	120 мин	1	0,5843	0,23±0,012
19	спирт этиловый 70%	1:50	120 мин	2	0,6649	0,27±0,013
20	спирт этиловый 70%	1:50	120 мин	3	0,6063	0,23±0,011

Таблица 2 – Исходные данные для оценки линейности методики

№ п/п	Концентрация раствора стандартного образца цинарозида, мг/мл	Значение оптической плотности, е.о.п. (среднее значение из трех последовательных измерений)
1	0,00225	0,078411
2	0,00325	0,112547
3	0,00425	0,146935
4	0,00525	0,181541
5	0,00625	0,216048
6	0,00725	0,250947
7	0,00825	0,275401
8	0,00925	0,318974
9	0,0125	0,440864
10	0,0225	0,780564

Таблица 3 – Результаты оценки прецизионности методики количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого (уровень повторяемости)

Метрологические характеристики	f	$\bar{X}$, %	S^2	SD	RSD	P, %	t (табл.)	$\Delta\bar{X}$, %	$\bar{\epsilon}$, %
Значения	9	0,24	0,00011738	0,011738	4,81%	95	2,262	±0,01	±3,44

Таблица 4 – Валидационная оценка внутрилабораторной прецизионности методики определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого

Аналитик 1	Аналитик 2	Метрологические характеристики	
X, %	X, %	Аналитик 1	Аналитик 2
0,24	0,26	$\bar{X} = 0,24$	$\bar{X} = 0,25$
0,24	0,25	$S^2 = 0,000057$	$S^2 = 0,000080$
0,23	0,26	$SD = 0,00753$	$SD = 0,00894$
0,25	0,24	$RSD = 3,16\%$	$RSD = 3,58\%$
0,23	0,24	$\bar{\epsilon} = 3,63\%$	$\bar{\epsilon} = 4,11\%$
0,24	0,25	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 0,24 \pm 0,01$	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 0,25 \pm 0,01$

Примечание: $t_{\text{выч}} = 2,44 < t(95\%; 10)$; $F_{\text{выч}} = 1,19 < F(95\%; 5; 5)$ – различия между полученными результатами случайны

Таблица 5 – Схема приготовления водно-спиртовых извлечений почек дуба черешчатого с добавками растворов стандартного образца цинарозида

Исходное содержание цинарозида, мг/мл водно-спиртового извлечения	Добавка цинарозида, мг/мл	Суммарное расчетное содержание цинарозида, мг/мл	Уровень концентрации относительно номинального, %
2,30	1,84	4,14	80
2,30	2,30	4,60	100
2,30	2,76	5,06	120

Таблица 6 – Результаты оценки правильности методики количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого

Внесено цинарозида, мг/мл	Найдено, мг/мл	Открываемость, %	Характеристики, рассчитанные для величины открываемости, %
0,84	0,80	95,24	$\bar{X} = 100,30\%$ $SD = 2,76\%$ $RSD = 2,75\%$
0,84	0,86	102,38	
0,84	0,83	98,81	
2,30	2,32	100,87	
2,30	2,26	98,26	
2,30	2,38	103,48	
2,76	2,81	101,81	
2,76	2,72	98,55	
2,76	2,85	103,26	

Таблица 7 – Содержание суммы флавоноидов в образцах почек дуба черешчатого (в %) в пересчете на цинарозид

№ п/п	Характеристика образца сырья	Содержание суммы флавоноидов в абсолютно сухом сырье (в %) в пересчете на цинарозид
1	Самарская область, Похвистневский р-н, с. Первомайск (март 2021 г.)	0,27±0,01
2	Ботанический сад Самарского университета, г. Самара (март 2021 г.)	0,44±0,02
3	Природный лесопарк «Дубки», г. Самара (март 2021 г.)	0,35±0,02

Для оценки внутрилабораторной прецизионности анализ испытуемого образца проводился другим аналитиком в другие дни с использованием того же оборудования (табл. 4). Для каждого образца проводились исследования в количестве шести повторностей. Из таблицы 4 видно, что расчетное значение F-критерия Фишера 1,19 меньше табличной величины 5,05. Следовательно, дисперсии результатов анализа обоих химиков статистически эквивалентны и различия между полученными значениями являются случайными. Таким образом, разработанная методика соответствует требованиям валидации по показателю внутрилабораторная прецизионность.

Правильность методики определяли методом добавок. Растворы цинарозида с известной концентрацией (80%, 100% и 120%) добавляли к аликвоте испытуемого образца. При этом средний процент открываемости составил $100,30 \pm 2,12\%$ (табл. 5 и 6). Для каждой концентрации проводили по три определения. Погрешность, определяемая для проб с добавками стандартных образцов, находилась в пределах погрешности единичного определения, что свидетельствует об отсутствии систематической погрешности. Величина среднего процента открываемости эксперимента $100,30 \pm 2,12\%$ укладывается в нормируемый диапазон значений и находится в пределах $100 \pm 5\%$ (табл. 5 и 6).

Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной прецизионности предлагаемой методики количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого в пересчете на цинарозид на уровнях повторяемости и внутрилабораторной прецизионности.

Установлено, что среднее содержание флавоноидов в исследуемом образце сырья составило $0,24 \pm 0,01\%$ (относительная погрешность определения составила $\pm 3,60\%$).

Таким образом, исходя из результатов валидационной оценки результатов эксперимента, можно сделать вывод о пригодности использования данной методики для количественной оценки суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид.

С использованием этой методики было проанализировано три образца почек дуба черешчатого, заготовленных в одно и то же время – май-июнь 2021 года (табл. 7). Определено, что содержание суммы флавоноидов в анализируемых образцах варьирует от $0,27 \pm 0,01$ до $0,44 \pm 0,02$ в зависимости от места произрастания (табл. 7).

Наличие в почках дуба черешчатого флавоноида цинарозида позволяет позиционировать их в качестве лекарственного растительного сырья, лекарственные препараты на основе которых могут назначаться при заболеваниях хронического гломерулонефрита и пиелонефрита, осложненных почечной недостаточностью с гиперазотемией [25]. Показаниями для назначения цинарозида могут служить гипертоническая болезнь, вазоренальная гипертензия, осложненная нефросклерозом и хронической почечной недостаточностью, поскольку флавоноид цинарозид в индивидуальном виде оказывает вышеперечисленные фармакологические эффекты [25]. Ранее проведенные исследования по изучению антимикробной активности позволяют рекомендовать почки дуба в качестве сырья для создания антимикробных препаратов [24].

Полученные результаты коррелируются с данными, полученными для почек других видов растительных объектов, если учитывать тот факт, что пересчет определяемой суммы флавоноидов для почек разных видов ведется на разные вещества (содержание суммы флавоноидов в почках каштана конского обыкновенного в пересчете на рамноцитрин на варьирует от 1,24% до 2,31%; содержание суммы флавоноидов в почках тополя бальзамического в пересчете на ди-гидрокверцетин от 7,5 до 11,1%) [13–15].

Таким образом, полученные в ходе эксперимента данные позволяют сделать вывод о целесообразности использования метода дифференциальной спектрофотометрии для количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого. Данные результаты позволяют рекомендовать в качестве нижнего предела содержание суммы флавоноидов для данного вида сырья не менее 0,25%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования была разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием стандартного образца цинарозида при аналитической длине волны 400 нм. Определено содержание суммы флавоноидов для почек дуба черешчатого, которое варьирует от 0,27%±0,01 до 0,44%±0,02. Погрешность единичного определения с доверительной вероятностью 95% со-

ставляет ±3,6%. Установлены оптимальные значения экстракции суммы флавоноидов почек дуба черешчатого. В качестве нижнего предела содержание суммы флавоноидов для почек дуба черешчатого можно рекомендовать не менее 0,25%.

проведена валидационная оценка разработанной методики по показателям специфичность, линейность, прецизионность (уровень повторяемости), внутрилабораторная прецизионность, правильность в соответствии с ГФ РФ XIV издания. Исходя из результатов валидационной оценки результатов эксперимента, можно говорить о пригодности использования данной методики для количественной оценки суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид.

Данным исследованием положено начало изучению химического состава почек дуба, количественной оценки содержащихся в них суммы БАВ методом дифференциальной спектрофотометрии. Результаты исследования могут быть использованы при создании лекарственных растительных препаратов на основе почек дуба черешчатого, применяемых при лечении заболеваний почек и дерматологических заболеваний за счет содержания в сырье суммы биологически активных веществ и отдельно вещества цинарозида.

Полученные результаты способствуют разработке нормативной документации на перспективный вид сырья «Дуба черешчатого почки» для внедрения в Государственную фармакопею Российской Федерации.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Н.А. Рябов – сбор данных, проведение эксперимента, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи, анализ литературы, написание рукописи; В.М. Рыжов – планирование исследования, участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор растительного материала для анализа; В.А. Куркин – окончательное утверждение для публикации рукописи, обработка полученных результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, статистическая обработка полученных результатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. 11-е изд. – М.: Товарищество научных изданий КМК. – 2014. – 635 с.
2. Grotewold E. The Science of Flavonoids. New York: Springer. – 2006. – Vol. 35. DOI: 10.1007/978-0-387-28822-2.
3. Cushnie T.P., Lamb A.J. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2011. – P. 38:99–107. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.02.014.
4. Magnus S., Gazdik F., Anjum N.A., Kadlecova E., Lackova Z., Cernei N., Brtnicky M., Kynicky J., Klejdus B., Necas T., Zitka O. Assessment of Antioxidants in Selected Plant Rootstocks // Antioxidants (Basel). – 2020. – Vol. 9, No. 3. – Art. No. 209. DOI: 10.3390/antiox9030209.
5. Dureshahwar K., Mubashir M., Upaganlwar A.B., Sangshetti J., Upasani C., Une H. Quantitative assessment of tactile allodynia and protective effects of flavonoids of *Ficus carica* Lam. leaves in diabetic neuropathy // Pharmacognosy Magazine. – 2019. – Vol. 15, Issue 62. – P. 128–134. DOI: 10.4103/pm.pm_553_18.
6. Макарова Н.В., Игнатова Д.Ф., Еремеева Н.Б. Влияние технологии экстрагирования на содержание фенолов, флавоноидов и уровень антиоксидантной активности для плодов шиповника (*Rosa* L.), коры дуба (*Quercus robur* L.), корня ревеня (*Rheum officinale*), корня женьшеня (*Panax* L.), почек березы (*Betula* L.) // Химия растительного сырья. – 2020. – № 3. – С. 271–278. DOI: 10.14258/jcprm.2020036608.
7. Eaton E., Caudullo G., Oliveira S., de Rigo D. *Quercus robur*

- and *Quercus petraea* in Europe: distribution, habitat, usage and threats. European Atlas of Forest Tree Species. Publi.: Public Office of the European Union, Luxembourg. – 2016. – С. 162–163.
8. Буданцев А.Л., Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Том. 1. Семейства *Actinidiaceae-Malvaceae*, *Euphorbiaceae-Haloragaceae*. / отв. ред. А.В. Буданцев. СПб.; М., Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 158 с.
 9. Okuda T. Systematics and health effects of chemically distinct tannins in medicinal plants. *Phytochemistry*. – 2005. – Vol. 66. – P. 2012–2031.
 10. Elansary O.H., Szopa A., Kubica P., Ekiert H., Mattar A.M., Al-Yafrasi M.A., et al. Polyphenol Profile and Pharmaceutical Potential of *Quercus* spp. Bark Extracts // *Plants*. – 2019. – Vol. 8, No.11. – Art. No.486. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants8110486>.
 11. Milton Prabu S. Quercetin: a flavonol with universal therapeutic use and its interactions with other drugs. *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. – 2019. – Vol. 106. – P. 256–271. DOI: 10.1016 / B978-0-12-812491-8.00010-2.
 12. Pérez A.J., Pecio Ł., Kowalczyk M., Kontek R., Gajek G., Stopinsek L., Mirt I., Oleszek W., Stochmal A. Triterpenoid Components from Oak Heartwood (*Quercus robur*) and Their Potential Health Benefits // *J Agric Food Chem*. – 2017. – Vol. 65, No.23. – P. 4611–4623. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b01396.
 13. Nassima B., Behidj-Benyounes N., Ksouri R. Antimicrobial and antibiofilm activities of phenolic compounds extracted from *Populus nigra* and *Populus alba* buds (Algeria) // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 55. DOI: 10.1590/s2175-97902019000218114.
 14. Куркин В.А., Павел П.В., Рыжов В.М. Количественное определение суммы флавоноидов в почках каштана конского обыкновенного // *Химиико-фармацевтический журнал*. – 2019. – Т. 53, №2. – С. 47–51. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-2-47-51.
 15. Куркин В.А., Белов П.В., Рыжов В.М., Браславский В.Б. Определение содержания рамноцитрина в почках каштана конского обыкновенного методом ВЭЖХ // *Химиико-фармацевтический журнал*. – 2019. – Т. 53, №12. – С. 21–25. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-12-21-25.
 16. Куркина А.В., Савельева А.Е., Куркин В.А. Количественное определение суммы флавоноидов в цветках бархатцев отклоненных // *Химиико-фармацевтический журнал*. – 2021. – Т. 55, №2. – С. 46–50. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-2-46-50.
 17. Lysiuk R., Hudz N. Differential Spectrophotometry: Application for Quantification of Flavonoids in Herbal Drugs and Nutraceuticals Editorial // *International Journal of Trends in Food and Nutrition*. – 2017. – Vol. 1. – Art. No. 102.
 18. Адекенов С.М., Байсаров Г.М., Хабаров И.А., Поляков В.В. Флавоноиды почек тополя бальзамического *Populus balsamifera* L. и способы их выделения // *Химия растительного сырья*. – 2020. – Т. 2. – С. 181–188. DOI: 10.14258/jcprm.2020027602.
 19. Bunaciu A.A., Vu Dang H., Hassan Y. Aboul-Enein. Applications of Differential Spectrophotometry in Analytical Chemistry // *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. – 2013. – Vol. 43, No.3. – P. 25–130. DOI: 10.1080/10408347.2013.803357.
 20. Бубенчиков Р.А., Гончаров Н.Н. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в траве кульбабы осенней (*Leontodon autumnalis* L.) // *Фармация и фармакология*. – 2016. – Т. 4, №1(14). – С. 26–35. DOI: 10.19163/2307-9266-2016-4-1(14)-26-35.
 21. Бубенчикова В.Н., Старчак Ю.А. Изучение фенольных соединений тимьяна мелового (*Thymus cretaceus* Klok. et Schost.) // *Scientific Bulletin of Belgorod State University*. – 2011. – Vol. 16/2, No.22. – P. 203–206.
 22. Зименкина Н.И., Куркин В.А. Разработка подходов к стандартизации листьев ореха грецкого // *Фармация*. – 2020. – Т. 69, №7. – С. 23–28. DOI: 10.29296/25419218-2020-07-04.
 23. Рябов Н.А., Рыжов В.М., Тарасенко Л.В., Сохина А.А. Анатомо-морфологическое исследование почек дуба черешчатого *Quercus robur* L. Фармацевтическая ботаника: современность и перспективы: Сб. мат. конф. ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России; Изд-во Самарский государственный медицинский университет, 2017. – С. 149–158.
 24. Рябов Н.А., Куркин В.А., Рыжов В.М., Лямин А.В., Жестков А.В., Сохина А.А. Определение антимикробной активности спиртовых извлечений коры и почек дуба черешчатого // *Аспирантский Вестник Поволжья*. – 2020. – №1–2. – С. 152–157. DOI: 10.17816/2072-2354.2020.20.1.152-157.
 25. Халилов Р.М., Адилов З.Х., Юсупова С.М., Сулейманова З.Р., Маматханов А.У., Турахожаев М.Т., Котенко Л.Д., Сыров В.Н. Технология получения очищенной суммы флавоноидов из корней *Pseudosophora alopecuroides* и оценка ее гепатопротекторной и желчсекреторной активности // *Химиико-фармацевтический журнал*. – 2005. – Т. 39, №2. – С. 25–27. DOI: 10.30906/0023-1134-2005-39-2-25-27.

АВТОРЫ

Рябов Николай Анатольевич – аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1332-953X. E-mail: ryabov.nikolay.2014@mail.ru

Рыжов Виталий Михайлович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделом координации и мониторинга научно-исследователь-

ской работы, г. Самара ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8399-9328. E-mail: lavr_rvm@mail.ru

Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7513-9352. E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

УДК 547.814.1:542.06



СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ (Е)-3-(3-(4-ОКСО-4Н-ХРОМЕН-3-ИЛ) АКРИЛОИЛ)-2Н-ХРОМЕН-2-ОНА

С.С. Шатохин¹, В.А. Тускаев^{2,3}, С.Ч. Гагиева², Д.И. Поздняков¹, Э.Т. Оганесян¹

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 11

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова» Российской академии наук (ИНЭОС РАН)
119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 28

E-mail: shatohin.stanislav95@yandex.ru

Получено 02.07.2021

Принята к печати 12.09.2021

Цель. На основе результатов прогноза *in silico* получить и охарактеризовать ряд производных (Е)-3-(3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акрилоил)-2Н-хромен-2-она, а также изучить их антиоксидантную активность.

Материалы и методы. Синтез целевых соединений осуществляли конденсацией замещенных 3-формилхромонов и 3-ацетилкумаринов в условиях кислотного катализа. ЯМР¹H спектры регистрировали на приборе Bruker Avance-400 (400 МГц) и Bruker Avance-300 (300 МГц) в растворах в дейтерированном хлороформе (CDCl₃) или дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO-d₆). Масс-спектры (ESI) были получены на масс-спектрометре Finnigan LCQ Advantage (США). Температуры плавления соединений определяли на приборе ПТП (М). Квантово-химические расчеты проводили на основе теории функционала плотности с помощью программы Gaussian 09 методом B3LYP/6-311G (d,p), а также с помощью онлайн-сервиса Way2Drug PASS Online. Антирадикальная активность соединений изучена методом DPPH-теста, а хелатирующие свойства оценены о-фенантролиновым методом.

Результаты. Получено и охарактеризовано 15 производных (Е)-3-(3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акрилоил)-2Н-хромен-2-она. Расчеты на основе теории функционала плотности показали, что высшая занятая молекулярная орбиталь, проявляющая электронодонорные свойства, локализована на пропеноновом фрагменте, что подтверждает вероятность проявления антирадикальных свойств. По данным прогноза вероятного спектра биологической активности, полученные соединения с большей вероятностью могут проявлять прямую антиоксидантную активность. По результатам проведенного *in vitro* изучения антиоксидантной активности установлено, что соединения 1-15 проявляют наибольшую активность в отношении DPPH-радикала, что подтверждает полученные прогностические данные.

Заключение. Таким образом, на основании данных *in silico* прогноза получено и охарактеризовано 15 производных (Е)-3-(3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акрилоил)-2Н-хромен-2-она, для которых методом *in vitro* изучена антиоксидантная активность. Установлено, что соединения 1-15 в значительной степени проявляют антирадикальную активность.

Ключевые слова: 3-формилхромон; 3-ацетилкумарин; халконы; DFT расчеты; антиоксидантная активность

Список сокращений: DFT – теория функционала плотности; ТГФ – тетрагидрофуран; ДМФА – диметилформамид; ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь; НСМО – низшая свободная молекулярная орбиталь; ПОЛ – перекисное окисление липидов; ТБК-АП – активные продукты, взаимодействующие с 2-тиобарбитуровой кислотой; АФК – активные формы кислорода.

Для цитирования: С.С. Шатохин, В.А. Тускаев, С.Ч. Гагиева, Д.И. Поздняков, Э.Т. Оганесян. Синтез и антиоксидантная активность производных (Е)-3-(3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акрилоил)-2Н-хромен-2-она. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):367-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-367-376

© С.С. Шатохин, В.А. Тускаев, С.Ч. Гагиева, Д.И. Поздняков, Э.Т. Оганесян, 2021

For citation: S.S. Shatohin, V.A. Tuskaev, S.Ch. Gagieva, D.I. Pozdnyakov, E.T. Oganessian. Synthesis and antioxidant activity of (E)-3-(3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)acryloyl)-2H-chromen-2-one derivatives. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):367-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-367-376

SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF (*E*)-3-(3-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)acryloyl)-2*H*-chromen-2-one DERIVATIVES

S.S. Shatokhin¹, V.A. Tuskaev^{2,3}, S.Ch. Gagieva², D.I. Pozdnyakov¹, E.T. Oganessian¹

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

² Lomonosov Moscow State University, Bldg. 3, 1, Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991

³ Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, 28, Vavilov St., Moscow, Russia, 119991

E-mail: shatokhin.stanislav95@yandex.ru

Received 2 July 2021

Accepted 12 Sep 2021

The aim is based on the results of the *in silico* prediction, to obtain and characterize a number of (*E*)-3-(3-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)acryloyl)-2*H*-chromen-2-one derivatives, and also to study their antioxidant activity.

Materials and methods. The synthesis of the target compounds was carried out by condensation of substituted 3-formylchromones and 3-acetylcoumarins under the acid catalysis conditions. ¹HNMR spectra were recorded on the instruments of Bruker Avance-400 (400 MHz) and Bruker Avance-300 (300 MHz) in the solutions of CDCl₃ or DMSO-*d*₆. Mass spectra (ESI) were obtained on a Finnigan LCQ Advantage mass spectrometer (USA). The melting points of the compounds were determined on a PTP (M) instrument. Quantum-chemical calculations were carried out on the basis of a density functional theory using the Gaussian 09 program using the B3LYP/6-311G (d, p) method, as well as using the Way2Drug (PASS Online) online service. The antiradical activity of the compounds was studied by the DPPH test, and the chelating properties were assessed by the o-phenanthroline method.

Results. 15 derivatives of (*E*)-3-(3-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)acryloyl)-2*H*-chromen-2-one have been obtained and characterized. The calculations based on the density functional theory showed that the highest occupied molecular orbital exhibiting electron-donating properties is localized on the propenone fragment, which confirms the likelihood of the manifestation of antiradical properties. According to the prediction of the probable spectrum of the biological activity, the obtained compounds are more likely to exhibit their direct antioxidant activity. According to the results of the *in vitro* study of the antioxidant activity, it was found out that compounds **1-15** are the most active in relation to the DPPH radical, which confirms the obtained prognostic data.

Conclusion. Thus, based on the *in silico* prediction data, 15 derivatives of (*E*)-3-(3-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)acryloyl)-2*H*-chromen-2-one have been obtained and characterized, for which the method antioxidant activity has been studied *in vitro*. It was found out that compounds **1-15** exhibit the antiradical activity to a large extent.

Keywords: 3-formylchromone; 3-acetylcoumarin; chalcones; DFT calculations; antioxidant activity

Abbreviations: DFT – density functional theory; THF – tetrahydrofuran; DMF – dimethylformamide; HOMO – highest occupied molecular orbital; LUMO – lowest unoccupied molecular orbital; LPO – lipid peroxidation; TBA-AP – active products interacting with 2-thiobarbituric acid; ROS – reactive oxygen species.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время однозначно установлена взаимосвязь между уровнем свободных радикалов в организме и развитием ряда патологий [1, 2], в том числе и злокачественных новообразований [3], что может быть связано с нарушением репликации ДНК, а также нормального функционирования мембранных рецепторов, ионных каналов и фосфолипидов мембран [4].

Флавоноиды – обширный класс природных полифенольных соединений, обладающих широким спектром биологической активности (в том числе и антиоксидантной) и низкой токсичностью [5–11]. За счет антиоксидантных свойств реализуются основные виды активности флавоноидов [12–15]. К флавонои-

дам относятся и халконы – соединения с раскрытым пирановым циклом, в которых два ароматических кольца А и В соединены α,β-ненасыщенным пропеноновым фрагментом, проявляющие в частности антиметотическую активность [16]. Одним из возможных механизмов проявления антирадикальной активности халконов является взаимодействие виниленовой группы пропенонового фрагмента с активными формами кислорода, протекающее благодаря переносу электронов по цепи сопряжения. С этой точки зрения перспективным направлением является изучение влияния замены одного или обоих из ароматических колец халконов на гетероциклические соединения.

В работе [17] конденсацией 3-ацетилкумарина и замещенных бензальдегидов в бутаноле в при-

сутствии уксусной кислоты и пиперидина синтезированы аналоги халкона, в которых одно из колец замещено остатком 2H-хромен-2-она. Полученные соединения проявили пролонгированную антиоксидантную активность на системах перекисного окисления олеиновой кислоты и липидов гомогената печени.

ЦЕЛЬ. Синтез и *in vitro* изучение антиоксидантных свойств аналогов халконов, в которых одно из колец замещено остатком бенз-γ-пирона, а второе – остатком бенз-α-пирона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез и определение

физико-химических характеристик

Синтез целевых соединений осуществляли конденсацией замещенных 3-формилхромонов и 3-ацетилкумаринов в условиях кислотного катализа. ЯМР ^1H спектры регистрировали на приборе Bruker Avance-400 (400 МГц) в растворах в CDCl_3 или $\text{DMSO}-d_6$. Масс-спектры при атмосферном давлении с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI) были получены при полном сканировании положительных и отрицательных ионов на динамическом тандемном масс-спектрометре Finnigan LCQ Advantage (США), оснащенный масс анализатором с ионной ловушкой MS Surveyor, автосемплером Surveyor, генератором азота Schmidlin-Lab (Германия) и системой сбора и анализа информации X Calibur (version 1.3, Finnigan) на компьютере. Температура капилляра 150°C , напряжение поля между иглой и противoeлектродом 4,5 кВ. Образцы вводили в источник ионов растворенными в ацетонитриле с помощью шприца через инжектор Reodyne 5 mL, при скорости потока газа-носителя – 50 мл/мин. Температуры плавления соединений определяли в запаянных с одного конца стеклянных капиллярах с помощью прибора ПТП (М)¹.

Общая методика получения производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она (1-15).

Смесь 0,01 моль замещенного 3-формилхромона и 0,01 моль соответствующего 3-ацетилкумарина в 10 мл ледяной AsOH кипятили в течение 30 мин в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты. Полученный после охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ТГФ-ДМФА (7:3).

(E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (1)

Выход – 56%. Тпл $267\text{--}268^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82–7.75 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 190.38, 162.11, 161.83, 161.68,

161.25, 160.82, 156.51, 155.04, 152.14, 138.76, 136.64, 136.27, 131.19, 127.54, 126.66, 126.42, 123.23, 119.41, 118.98, 117.23, 113.21, 110.38. Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (344.32): Вычислено: C, 73.3; H, 3.5; O, 23.2. Найдено: C, 73.21; H, 3.53; O, 23.26. ESI-MS (m/z) 344 [M + H]⁺

(E)-6-метил-8-нитро-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (2)

Выход – 55%. Тпл $254\text{--}256^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.24–8.20 (m, 1H), 8.16–8.11 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88–7.82 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60–7.52 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 187.40, 175.20, 161.70, 155.01, 145.84, 144.74, 137.30, 135.55, 134.67, 129.33, 126.53, 126.26, 125.51, 123.56, 120.17, 118.38, 19.87. Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{O}_7$ (403.34): Вычислено: C, 65.5; H, 3.2; N, 3.5; O, 27.8. Найдено: C, 65.63; H, 3.42; N, 3.39; O, 27.56. ESI-MS (m/z) 403 [M + H]⁺

(E)-6-бром-8-метил-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (3)

Выход – 54%. Тпл $264\text{--}266^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 16.8, 9.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61–7.50 (m, 2H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 188.18, 175.64, 162.03, 158.30, 155.46, 152.38, 146.41, 137.40, 135.10, 130.25, 128.44, 126.69, 126.54, 125.96, 124.01, 120.28, 119.03, 118.88, 116.39, 15.13. Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{BrO}_5$ (437.24): Вычислено: C, 60.4; H, 3; Br, 18.3; O, 18.3. Найдено: C, 60.29; H, 3.12; Br, 18.45; O, 18.14. ESI-MS (m/z) 437 [M + H]⁺

(E)-6-хлор-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (4)

Выход – 59%. Тпл $231\text{--}233^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.18–8.13 (m, 1H), 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89–7.83 (m, 1H), 7.80–7.71 (m, 2H), 7.60–7.52 (m, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 187.64, 175.20, 161.63, 157.90, 155.01, 153.11, 145.71, 136.93, 134.65, 133.55, 129.22, 128.55, 126.68, 126.39, 126.25, 125.50, 123.57, 119.77, 118.58, 118.42, 118.25. Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{ClO}_5$ (378.76): Вычислено: C, 66.6; H, 2.9; Cl, 9.4; O, 21.1. Найдено: C, 66.57; H, 3.07; Cl, 9.52; O, 20.84. ESI-MS (m/z) 378 [M + H]⁺

(E)-3-(3-(6-метил-4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (5)

Выход – 52%. Тпл $235\text{--}237^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 8.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04–8.00 (m, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (358.34): Вычислено: C, 73.7; H, 3.9; O, 22.3. Найдено: C, 73.67; H, 3.87; O, 22.46. ESI-MS (m/z) 358 [M + H]⁺

(E)-6-метил-3-(3-(6-метил-4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-8-нитро-2H-хромен-2-он (6)

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации, 14 изд. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 16.05.2020)

Выход – 54%. Тпл 248–251°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 8.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{O}_7$ (417.37): Вычислено: C, 66.2; H, 3.6; N, 3.4; O, 26.8. Найдено: C, 66.15; H, 3.57; N, 3.48; O, 26.8. ESI-MS (m/z) 417 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(Е)-6-бром-8-метил-3-(3-(6-метил-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акрилоил)-2Н-хромен-2-он (7)

Выход – 57%. Тпл 256–258°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.60–8.43 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.81–7.59 (m, 4H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162.27, 161.84, 161.40, 160.96, 150.65, 139.80, 138.86, 137.98, 137.35, 130.36, 129.02, 125.23, 119.42, 118.42, 115.62, 112.79, 109.97, 20.55, 14.26. Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{BrO}_5$ (451.27): Вычислено: C, 61.2; H, 3.4; Br, 17.7; O, 17.7. Найдено: C, 61.15; H, 3.38; Br, 17.58; O, 17.89. ESI-MS (m/z) 451 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(Е)-6-хлор-3-(3-(6-метил-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акрилоил)-2Н-хромен-2-он (8)

Выход – 54%. Тпл 236–238°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 19.6$ Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.82–7.63 (m, 4H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClO}_5$ (392.79): Вычислено: C, 67.3; H, 3.3; Cl, 9; O, 20.4. Найдено: C, 67.23; H, 3.35; Cl, 8.89; O, 20.53. ESI-MS (m/z) 392 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(Е)-3-(3-(6-метил-8-нитро-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акрилоил)-2Н-хромен-2-он (9)

Выход – 56%. Тпл 261–263°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84–7.67 (m, 3H), 7.55–7.44 (m, 2H), 2.61 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 189.55, 176.52, 161.56, 161.13, 160.70, 160.09, 155.07, 151.63, 138.58, 137.57, 136.55, 136.33, 132.42, 132.04, 127.97, 126.42, 124.98, 123.64, 120.27, 118.55, 117.21, 115.93, 113.10, 20.91. Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{NO}_7$ (403.34): Вычислено: C, 65.5; H, 3.2; N, 3.5; O, 27.8. Найдено: C, 65.44; H, 3.27; N, 3.24; O, 28.05. ESI-MS (m/z) 403 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(Е)-6-метил-3-(3-(6-метил-8-нитро-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акрилоил)-8-нитро-2Н-хромен-2-он (10)

Выход – 56%. Тпл 213–216°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_9$ (462.37): Вычислено: C, 59.7; H, 3.1; N, 6.1; O, 31.1. Найдено: C, 59.63; H, 3.12; N, 6.18; O, 31.07. ESI-MS (m/z) 462 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(Е)-6-бром-8-метил-3-(3-(6-метил-8-нитро-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акрилоил)-2Н-хромен-2-он (11)

Выход – 49%. Тпл 275–276°C (с разложением). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s,

1H), 7.75 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrNO}_7$ (496.26): Вычислено: C, 55.7; H, 2.8; Br, 16.1; N, 2.8; O, 22.6. Найдено: C, 55.68; H, 2.77; Br, 16.21; N, 2.83; O, 22.51. ESI-MS (m/z) 496 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(Е)-6-хлор-3-(3-(6-метил-8-нитро-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акрилоил)-2Н-хромен-2-он (12)

Выход – 47%. Тпл 283–284°C (с разложением). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClNO}_7$ (437.79): Вычислено: C, 60.4; H, 2.8; Cl, 8.1; N, 3.2; O, 25.6. Найдено: C, 60.42; H, 2.74; Cl, 8.15; N, 3.13; O, 25.56. ESI-MS (m/z) 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(Е)-3-(3-(6-метил-8-нитро-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-4-оксо-4Н-хромен-7-ил ацетат (13)

Выход – 51%. Тпл 284–286°C (с разложением). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{NO}_9$ (461.38): Вычислено: C, 62.5; H, 3.3; N, 3; O, 31.2. Найдено: C, 62.52; H, 2.93; N, 3.11; O, 31.44. ESI-MS (m/z) 461 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(Е)-3-(3-(6-бром-8-метил-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-4-оксо-4Н-хромен-7-ил ацетат (14)

Выход – 52%. Тпл 243–246°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.39 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{BrO}_7$ (495.28): Вычислено: C, 58.2; H, 3.1; Br, 16.1; O, 22.6. Найдено: C, 58.13; H, 3.12; Br, 16.18; O, 22.57. ESI-MS (m/z) 495 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(Е)-3-(3-(6-хлор-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-4-оксо-4Н-хромен-7-ил ацетат (15)

Выход – 53%. Тпл 251–252°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.88 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{ClO}_7$ (436.79): Вычислено: C, 63.2; H, 3; Cl, 8.1; O, 25.6. Найдено: C, 63.15; H, 3.06; Cl, 7.96; O, 25.83. ESI-MS (m/z) 436 $[\text{M} + \text{H}]^+$

In vitro изучение антиоксидантной активности

Исследование антирадикальных свойств соединений **1-15** проведено методом DPPH-теста [18]. В ходе анализа к 0,05 мл метанольного 0,4 мМ раствора DPPH (Sigma-Aldrich) добавляли 0,1 мл раствора изучаемого соединения в ДМСО в концентрациях 1000 мкг/мл; 500 мкг/мл; 250 мкг/мл; 125 мкг/мл и 62,5 мкг/мл. Полученные растворы инкубировали при ком-

натной температуре 30 мин. По истечение указанного временного промежутка производили спектрофотометрическое детектирование при длине волны 518 нм против чистого метанола. Оптическую плотность раствора DPPH в метаноле принимали за положительный контроль (A_0). В качестве вещества сравнения использовали Trolox в аналогичных концентрациях. Процент ингибирования образования DPPH радикала рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ инг.} = \frac{A_x}{A_0} \times 100,$$

где: A_x – оптическая плотность пробы образца экстракта; A_0 – оптическая плотность пробы положительного контроля.

IC_{50} рассчитывали исходя из зависимости концентрация-ингибирующая способность методом пробит-анализа.

Исследование хелатирующих свойств соединений **1-15** проведено о-фенантролиновым методом [19]. Инкубационная среда состояла из 1 мл 0,05% метанольного раствора о-фенантролина, 2 мл железа (II) хлорида (200 мкМ) и 2 мл различных концентраций изучаемых веществ. Полученную смесь инкубировали 10 мин. при комнатной температуре. Оптическую плотность образцов измеряли при 510 нм. Положительным контролем выступала среда инкубации без добавления изучаемых веществ. Процент ингибиции рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ инг.} = \frac{B_x}{B_0} \times 100,$$

где: B_x – оптическая плотность пробы образца; B_0 – оптическая плотность пробы положительного контроля.

При изучении Fe^{2+} -аскорбат индуцированного ПОЛ инкубационная среда состояла из 100 мМ трис HCl буфера с pH 7,4; 0,5 мМ аскорбата, 12 мкМ сульфата железа (II) и 100 мкл гомогената головного мозга крыс. Реакцию проводили 45 мин на водяной бане при 37°C. Для определения интенсивности ПОЛ в нулевое время и через 60 минут инкубации отбирали по 0,5 мл суспензии, смешивали на холоде с 1 мл 30% раствора трихлоруксусной кислоты. Полученную смесь центрифугировали при 3 тыс. об./мин 15 минут. К надосадочной жидкости добавляли 0,1 мл 5 М раствора HCl и 1 мл 0,6% раствора тиобарбитуровой кислоты и нагревали на водяной бане 15 минут при 100°C. Количество ТБК-АП рассчитывали, используя коэффициент молярной экстинкции малонового диальдегида $-1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Производные (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она получают конденсацией 3-формилхромена с 3-ацетилкумарином в спирте с использованием в качестве катализатора органиче-

ских оснований – N,N-диметиламинопиридина [21] или пиперидина [22]. Для этой реакции в различных условиях изучены каталитические свойства кислот Льюиса [23, 24]. Однако, на наш взгляд, данный синтетический подход не может быть применен при введении во взаимодействие 3-формилхромена ввиду высокой реакционной способности положения C(2): в присутствии даже слабых нуклеофилов происходит раскрытие пиранового цикла с формированием замещенных фенолов.

Производные (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она **1-15** синтезировали кипячением эквимольных количеств соответствующих замещенных 3-формилхроменов и 3-ацетилкумаринов в ледяной уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты (схема 1).

$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ (**1**); $R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = NO_2$, $R^5 = Me$ (**2**); $R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = Me$, $R^5 = Br$ (**3**); $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R^5 = Cl$ (**4**); $R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ (**5**); $R^1 = R^5 = Me$, $R^2 = R^3 = H$, $R^4 = NO_2$ (**6**); $R^1 = R^4 = Me$, $R^2 = R^3 = H$, $R^5 = Br$ (**7**); $R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R^5 = Cl$ (**8**); $R^1 = Me$, $R^3 = NO_2$, $R^2 = R^4 = R^5 = H$ (**9**); $R^1 = R^5 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = R^4 = NO_2$ (**10**); $R^1 = R^4 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = NO_2$, $R^5 = Br$ (**11**); $R^1 = Me$, $R^2 = R^4 = H$, $R^3 = NO_2$, $R^5 = Cl$ (**12**); $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OAc$, $R^4 = NO_2$, $R^5 = Me$ (**13**); $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OAc$, $R^4 = Me$, $R^5 = Br$ (**14**); $R^1 = R^3 = R^4 = H$, $R^2 = OAc$, $R^5 = Cl$ (**15**)

Сведения о некоторых физико-химических параметрах соединений **1-15** представлены в таблице 1.

В настоящее время для прогнозирования реакционной способности соединений активно применяют квантово-химические методы расчетов, одним из наиболее перспективных из которых является расчет на основе теории функционала плотности (DFT), позволяющий проанализировать распределение граничных молекулярных орбиталей в молекуле. С точки зрения поиска новых антиоксидантных средств применение данного метода является оправданным ввиду того, что гидроксильный радикал, проявляющий электрофильные свойства [25], будет взаимодействовать прежде всего с высшей занятой молекулярной орбиталью.

Оценка распределения граничных молекулярных орбиталей соединений **1-15** проведена на основе анализа структуры граничных орбиталей. Все необходимые расчеты проведены с помощью программы Gaussian 09 на основе теории функционала плотности (DFT) с использованием базисного набора B3LYP/6-311 G(d, p) [26].

Параметры распределения электронной плотности (участки молекулы, на которых сконцентрированы высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО) и низшая свободная молекулярная орбиталь (НСМО)) для соединения **1** приведены на рисунке 1. Для расчетов в качестве растворителя была выбрана вода, поскольку все биологические процессы протекают в водной среде организма.

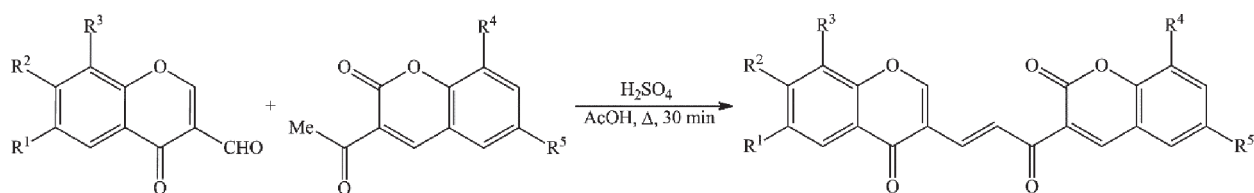
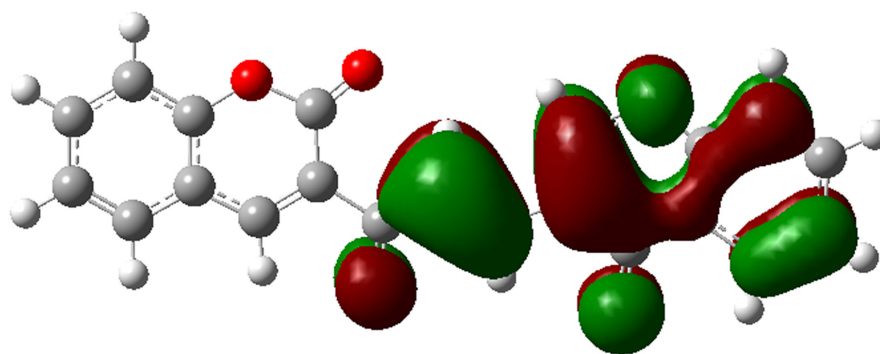
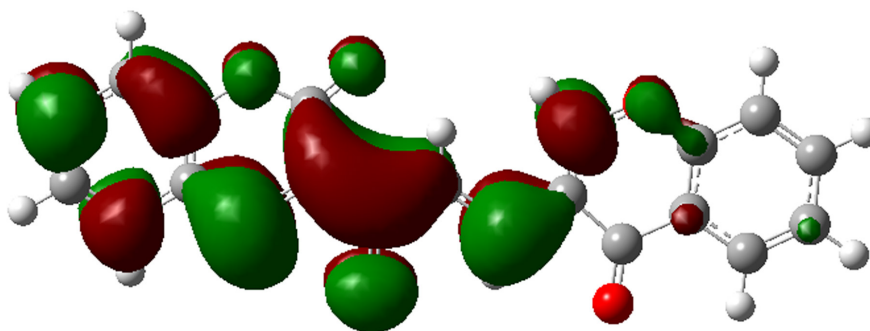


Схема 1 – Синтез производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она



А



Б

Рисунок 1 – Распределение граничных орбиталей в соединении 1

Примечание: А – высшая занятая молекулярная орбиталь; Б – низшая свободная молекулярная орбиталь

Таблица 1 – Физико-химические характеристики производных
(E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она

Соединение	Выход, %	Т.пл (ТГФ:ДМФА)	Мол. масса*	Брутто-формула**
1	56	267–268 (лит. 270–272 [21])	344	C ₂₁ H ₁₂ O ₅
2	55	257–259	403	C ₂₂ H ₁₃ O ₇
3	54	258–260	437	C ₂₂ H ₁₃ BrO ₅
4	59	231–233	378	C ₂₁ H ₁₁ ClO ₅
5	52	235–237	358	C ₂₂ H ₁₄ O ₅
6	54	248–251	417	C ₂₃ H ₁₅ O ₇
7	57	256–258	451	C ₂₃ H ₁₅ BrO ₅
8	54	236–238	392	C ₂₂ H ₁₃ ClO ₅
9	56	261–263	403	C ₂₂ H ₁₃ NO ₇
10	56	213–216	462	C ₂₃ H ₁₄ N ₂ O ₉
11	49	275–276 (разл)	496	C ₂₃ H ₁₄ BrNO ₇
12	47	283–284 (разл)	437	C ₂₂ H ₁₂ ClNO ₇
13	51	284–286 (разл)	461	C ₂₄ H ₁₅ NO ₉
14	52	243–245	495	C ₂₄ H ₁₅ BrO ₇
15	53	247–249	436	C ₂₃ H ₁₃ ClO ₇

Примечание: * – по данным масс-спектропии (полученные значения соответствуют расчетным); ** – данные элементного анализа соответствуют расчетным значениям

Таблица 2 – Прогноз антиоксидантной активности производных 1-15

Соединение	Вид активности	
	Непрямая антиоксидантная	Прямая антиоксидантная
1	0,372	0,426
2	0,259	0,271
3	0,326	0,397
4	0,278	0,286
5	0,330	0,418
6	0,265	0,280
7	0,327	0,398
8	0,274	0,293
9	0,259	0,271
10	0,259	0,268
11	0,255	0,245
12	0,215	0,202
13	0,395	0,574
14	0,377	0,567
15	0,310	0,455

Таблица 3 – Антирадикальная активность соединений 1-15

Соединение	IC ₅₀ , ммоль/мл	Соединение	IC ₅₀ , ммоль/мл	Соединение	IC ₅₀ , ммоль/мл
1	1,22±0,002	6	2,49±0,002	11	1,28±0,003
2	3,29±0,001	7	2,46±0,001	12	2,3±0,001
3	1,24±0,001	8	1,21±0,002	13	1,23±0,001
4	3,2±0,001	9	2,34±0,003	14	2,39±0,001
5	2,39±0,002	10	1,45±0,003	15	1,31±0,001
Trolox					0,15±0,002

Таблица 4 – Хелатирующие свойства соединений 1-15

Соединение	IC ₅₀ , ммоль/мл	Соединение	IC ₅₀ , ммоль/мл	Соединение	IC ₅₀ , ммоль/мл
1	2,9±0,161	6	3,03±0,183	11	3,05±0,069
2	2,11±0,224	7	3,15±0,089	12	3,36±0,128
3	2,47±0,235	8	3,55±0,26	13	3,64±0,185
4	2,86±0,13	9	2,73±0,168	14	3,16±0,13
5	3,58±0,202	10	3,26±0,098	15	4,98±0,097
ЭДТА					1,52±0,014

Таблица 5 – Значения IC₅₀ (ммоль/мл), характеризующие способность исследуемых соединений влиять на Fe²⁺-аскорбат индуцированное ПОЛ

Соединение	IC ₅₀ , ммоль/мл	Соединение	IC ₅₀ , ммоль/мл	Соединение	IC ₅₀ , ммоль/мл
1	9,88±0,197	6	7,16±0,145	11	9,6±0,058
2	8,73±0,183	7	7,76±0,137	12	7,34±0,158
3	9,84±0,07	8	7,32±0,199	13	7,03±0,091
4	8,27±0,047	9	9,8±0,125	14	8,19±0,122
5	8,8±0,091	10	9,78±0,101	15	9,42±0,073
Trolox					2,3±0,003

Как видно из рисунка 1, высшая занятая молекулярная орбиталь сконцентрирована главным образом на фрагменте бенз-γ-пирона и пропеноновом фрагменте. Соединения **2-15** имеют аналогичные параметры распределения граничных орбиталей.

Помимо этого, *in silico* нами проведен расчет вероятного спектра фармакологической активности с помощью онлайн-сервиса PASS Online [27]. Из полученного массива данных нами отобраны только те виды активности, которые характеризуют антиоксидантные свойства молекул. Полученные значения приведены в таблице 2.

Как видно из табл. 2, производные **1-15** в большей степени могут проявлять прямую антиоксидантную активность. Наибольшей вероятностью проявления данного вида активности ($P_a > 0,5$) характеризуются соединения **13** и **14**, содержащие в структуре ацетоксигруппы.

Исследование антирадикальных свойств соединений **1-15** проведено методом DPPH-теста. Полученные данные представлены в таблице 3.

Основываясь на данных таблицы 3 можно предположить, что наиболее высокой антирадикальной активностью обладают соединения **1, 3, 11, 13** и **15**. Учитывая особенность проведения DPPH – теста также можно предполагать наличие у исследуемых веществ водород-акцепторных свойств.

Данные о хелатирующих свойствах соединений **1-15** представлены в таблице 4.

Наиболее выраженными хелатирующими свойствами в отношении Fe^{2+} обладают соединения **1-4**, что особенно важно в процессах перекисного окисления липидов, индуцируемое ионами двухвалентных металлов.

Значения IC_{50} (ммоль/мл), характеризующие способность исследуемых соединений влиять на Fe^{2+} -аскорбат индуцированное ПОЛ, представлены в таблице 5.

Учитывая высокую патологическую роль Fe^{2+} – зависимых окислительных процессов в органах с высокой метаболической активностью, например, головного мозга, подавление ПОЛ на фоне изучаемых веществ, преимущественно **12** и **13** может играть существенную роль в выживаемости нейронов и клеток глии при поражении головного мозга различной этиологии.

Окислительный стресс представляет собой практически универсальный патофизиологический процесс, который играет роль в развитии и прогрессировании целого ряда заболеваний, начиная от атеросклеротического поражения интимы сосудов и заканчивая хронической обструктивной болезнью легких [28]. Современные представления об окислительном стрессе базируются на двух основных постулатах: повреждение макромолекул опосредуется активными формами кислорода (АФК) или возникает в результате нарушения двуэлектронных окислительно-восстановительных реакций тиоловых цепей. При этом считается, что преобладающим механизмом развития окислительного стресса является окисли-

тельная модификация структур клетки под влиянием АФК в присутствии следовых количеств ионов двухвалентных металлов, преимущественно Fe^{2+} , известного как перекисное окисление липидов (ПОЛ). АФК представляют собой небольшие молекулы, имеющие неспаренный электрон и легко диффундирующие через мембранный липидный бислой. АФК – очень лабильные структуры, которые спонтанно и без существенных затрат энергии могут подвергаться взаимными превращениям, что в большинстве случаев и определяет их патогенетическую значимость в развитии заболеваний, сопряженных с окислительным стрессом [29]. В настоящее время установлено, что АФК чаще имеют внутриклеточное происхождение и генерируются в процессах клеточного дыхания и метаболизма. В процессе клеточного дыхания в ходе последовательной передачи одиночных электронов в электронтранспортной цепи митохондрий, интермедиаты с нечетным числом электроном могут «выпадать» из цепи, образуя АФК. В тоже время большое количество ферментов (ксантиноксидаза, синтазы оксида азота, цитохромы, НАДФ-оксидазы) производят АФК в качестве побочного продукта метаболизма. Стоит учитывать, что АФК приобретают цитотоксические свойства только при превышении критической физиологической концентрации или дисфункции систем антиоксидантной защиты [30].

Естественная защита от АФК состоит из скэвенджеров АФК и антиоксидантных ферментов. Ферменты эндогенной антиоксидантной защиты представлены прежде всего тремя изоферментами супероксиддисмутазы, различающиеся субклеточным расположением и катализирующих реакцию дисмутации супероксида до кислорода и перекиси водорода. Каталаза также является важным защитным фактором от АФК и разлагает пероксид водорода до воды. Тиоредоксины, включающие несколько изоформ, позволяют восстанавливать окисленные белки за счет тиол-дисульфидного обмена цистеина. Глутатионпероксидазы восстанавливают гидропероксиды липидов до спиртов и перекись водорода до воды; глутатионсинтетаза отвечает за синтез основного клеточного антиоксиданта глутатиона и, следовательно, также играет важную роль в детоксикации АФК. Скэвенджеры АФК имеют преимущественно экзогенное происхождение и представлены активными биомолекулами, такими как: токоферол, аскорбиновая кислота, каротиноиды, мочевая кислота и полифенолы [31].

Основным вектором терапии окислительного стресса является применение веществ, обладающих прямой антиоксидантной активностью, как природного, так и синтетического происхождения. Так, González et al., 2015 было показано, что эффективным прямым антиоксидантом является прополис [32]. Mai W, et al., 2020 показано, что берберин – алкалоид изохинолинового ряда существенно уменьшает концентрацию внутриклеточного пероксида водорода за счет наличия радикал-связывающих свойств [33].

Наиболее известным синтетическим скэвенджером АФК является N-ацетилцистеин [34]. Также прямые антиоксидантные свойства были установлены и для некоторых производных хрома [35]. Однако, несмотря на наличие достаточно большого количества соединений с установленными антиоксидантными свойствами, расширение списка данных веществ, особенно за счет целенаправленного синтеза эффективных антиоксидантов является актуальной задачей современной медицинской химии, на что указывает Yang CS, et al., 2018. [36]. В этой связи было проведено исследование, посвященное синтезу и изучению антиоксидантных свойств производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она, которое показало, что анализируемые соединения демонстрируют высокий уровень антирадикальной активности, что подтверждалось данными, полученными в ходе проведения DPPH-теста. Также немало важно наличие у исследуемых соединений хелатирующих свойств в отношении Fe^{2+} , что может играть критическую роль в терминеции железо-индуциро-

ванного ПОЛ и также было подтверждено в ходе данной работы. Также анализ токсичности родственных соединений позволяет предполагать низкую системную токсичность анализируемых соединений [37] что с совокупности с высокой антиоксидантной активностью делает дальнейшее изучение данных веществ перспективным с позиции разработки лекарственного средства для длительной системной коррекции окислительного стресса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы осуществлен синтез 15 производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она, структура которых подтверждена методами ядерного магнитного резонанса, элементного анализа, масс-спектрометрии. По данным *in silico* прогноза для изучаемых соединений наиболее характерна прямая антиоксидантная активность. При этом данные прогноза в целом согласуются с результатами *in vitro* изучения антиоксидантных свойств полученных соединений.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ВКЛАД АВТОРОВ

С.С. Шатохин – поиск и анализ литературы, выполнение квантово-химических расчетов, синтез и установление структуры полученных соединений, написание текста рукописи; В.А. Тускаев – синтез и установление структуры полученных соединений; С.Ч. Гагиева – синтез и установление структуры полученных соединений; Д.И. Поздняков – проведение фармакологических исследований и интерпретация полученных данных; Э.Т. Оганесян – поиск и анализ литературы, интерпретация полученных результатов, написание текста рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Чугунова Е.А., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Юсупова Л.М., Пудовик М.А., Синяшин О.Г. Бензофуруксаны: синтез, свойства и биологическая активность // Известия Академии Наук: Серия химическая. – 2019. – Т. 11. – С. 887–910.
- Olennikov D.N., Kashchenko N.I., Chirikova N.K. A Novel HPLC-Assisted Method for Investigation of the Fe^{2+} -Chelating Activity of Flavonoids and Plant Extracts // Molecules. – 2014. – Vol. 19, No.11. – P. 18296–18316. DOI: 10.3390/molecules191118296.
- Waris G., Ahsan H. Reactive oxygen species: Role in the development of cancer and various chronic conditions // J. Carcinog. – 2006. – Vol. 5. – P. 14–21. DOI: 10.1186/1477-3163-5-14.
- Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M. T. D., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2007. – Vol. 39, No.1. – P. 44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
- Ahmad A., Kaleem M., Ahmed Z., Shafiq H. Therapeutic potential of flavonoids and their mechanism of action against microbial and viral infections-A review // Food Research International. – 2015. – Vol. 77. – P. 221–235. DOI: /10.1016/j.foodres.2015.06.021.
- de Araújo F.F., de Paulo Farias D., Neri-Numa I.A., Pastore G.M. Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential // Food Chemistry. – 2021. – Vol. 338. – 127535. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127535.
- Шатохин С.С., Тускаев В.А., Гагиева С.Ч., Оганесян Э.Т. Синтез гетероциклических аналогов изофлавоноидов и гомоизофлавоноидов на основе 3-формилхромона // Известия Академии Наук: Серия химическая. – 2021. – Т. 6. – С. 1011–1045.
- Lichota A., Gwozdziński L., Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency // Eur J Med Chem. – 2019. – Vol. 176. – P. 68–91. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.075.
- Loh Y. C., Chan S.Y., Tew W.Y., Oo C.W., Yam M.F. New flavonoid-based compound synthesis strategy for antihypertensive drug development // Life Sciences. – 2020. – Vol. 249. – Art. No. 117512. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117512.
- Perez-Vizcaino F., Fraga C. G. Research trends in flavonoids and health // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2018. – Vol. 646. – P. 107–112. DOI: 10.1016/j.abb.2018.03.022.
- Raffa D., Maggio B., Raimondi M.V., Plescia F., Dainone G. Recent discoveries of anticancer flavonoids // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 142. – P. 213–228. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.07.034.
- Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships // Journal of Nutritional Biochemistry. – 2002. – Vol. 13, No.10. – P. 572–584. DOI: 10.1016/S0955-2863(02)00208-5.

13. Mladěnka P., Zatloukalová L., Filipský T., Radomír Hrdina. Cardiovascular effects of flavonoids are not caused only by direct antioxidant activity // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2010. – Vol. 49, No.6. – P. 963–975. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.010.
14. Procházková D., Boušová I., Wilhelmová N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids // *Fitoterapia*. – 2011. – Vol. 82. – P. 513–523. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.01.018.
15. Agati G., Azzarello E., Pollastri S., Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance // *Plant Science*. – 2012. – Vol. 196. – P. 67–76. DOI: 10.1016/j.plantsci.2012.07.014.
16. Самет А.В., Сильянова Е.А., Ушкарев В.И., Семенова М.Н., Семенов В.В. Синтез 3,4-диарил- и 3-арил-4-а-цилпирролов и изучение их антимитотической активности // *Известия Академии Наук: Серия химическая*. – 2018. – Т. 5. – С. 858–865.
17. Осипова В.П., Половинкина М.А., Телекова Л.Р., Велкородов А.В., Степкина Н.Н., Берберова Н.Т. Синтез и антиоксидантная активность новых гидроксипроизводных халконов // *Известия Академии Наук: Серия химическая*. – 2020. – Т. 5. – С. 504–509.
18. Foti M.C. Use and Abuse of the DPPH• Radical // *J. Agricult. Food Chem.* – 2015. – Vol. 63, No.40. – P. 8765–8776.59. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b03839.
19. Benzie I.F., Choi S.W. Antioxidants in food: Content, Measurement, Significance, Action, Cautions, Caveats, and Research Needs // *Adv. Food Nutr. Res.* – 2014. – Vol. 71. – P. 1–53. DOI: 10.1016/B978-0-12-800270-4.00001-8.
20. Soren S. Antioxidant Potential and Toxicity Study of the Cerium Oxide Nanoparticles Synthesized by Microwave-Mediated Synthesis // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2015. – Vol. 177, No.1. – P. 148–161. DOI: 10.1007/s12010-015-1734-8.
21. Mansour E., Nassar E.M., El-Farag A.F., Abdelrazek F.M. An Eco-Friendly Synthesis of Some Novel Chromene-Based Heterocyclic Compounds of Biological Interest // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2020. – Vol. 46, No.4. – P. 582–589.
22. Mourad A.K., Mohamed F.K., Essawy A.E.-N. I., Sayed S.M. A comprehensive synthesis and antimicrobial evaluation of some fused heterocycles based on coumarin moiety // *Arkivoc*. – 2018. – No.7. – P. 407–422. DOI: 10.24820/ark.5550190.p010.674.
23. Siddiqui Z.N. A convenient synthesis of coumarinyl chalcones using HClO₄–SiO₂: A green approach // *Arab. J. Chem.* – 2019. – Vol. 12, No.8. – P. 2788–2797. DOI: 10.1016/J.ARABJC.2015.06.013.
24. Siddiqui Z.N., Musthafa T.N.M. An efficient and novel synthesis of chromonyl chalcones using recyclable Zn(I-proline)₂ catalyst in water // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, No.31. – P. 4008–4013. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.05.118.
25. De Vleeschouwer F., Van Speybroeck V., Waroquier M., Geerlings P., De Proft F. Electrophilicity and nucleophilicity index for radicals // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, No.14. – P. 2720–2724. DOI: 10.1021/ol071038k.
26. Becke A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior // *Phys. Rev. A*. – 1988. – Vol. 38, No.6. – P. 3098–3100. DOI: 10.1103/PhysRevA.38.3098.
27. Филимонов Д.А., Дружиловский Д.С., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дмитриев А.В., Погодин П.В., Поройков В.В. Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. – 2018. – Т. 1, №1. – e00004. DOI: 10.18097/bmcr000004.
28. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
29. Forrester S.J., Kikuchi D.S., Hernandez M.S., Xu Q., Griendling K.K. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling // *Circ Res.* – 2018. – Vol. 122, No.6. – P. 877–902. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311401.
30. Al-Shehri S.S. Reactive oxygen and nitrogen species and innate immune response // *Biochimie*. – 2021. – Vol. 181. – P. 52–64. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.11.022.
31. Alkadi H. A Review on Free Radicals and Antioxidants. Infect Disord Drug Targets. 2020. – Vol. 20, No.1. – P. 16–26. DOI: 10.2174/1871526518666180628124323.
32. González M., Tereschuk M.L., Criado S. The activity of propolis in the scavenging of vitamin B2-photogenerated ROS // *Redox Rep.* – 2015. – Vol. 20, No.6. – P. 246–253. DOI: 10.1179/1351000215Y.00000000033.
33. Mai W., Xu Y., Xu J. Berberine Inhibits Nod-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3 Inflammasome Activation and Pyroptosis in Nonalcoholic Steatohepatitis via the ROS/TXNIP Axis // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 185. DOI: 10.3389/fphar.2020.00185.
34. Hosseini E., Ghasemzadeh M., Atashibarg M., Haghsheenas M. ROS scavenger, N-acetyl-L-cysteine and NOX specific inhibitor, VAS2870 reduce platelets apoptosis while enhancing their viability during storage // *Transfusion*. – 2019. – Vol. 59, No.4. – P. 1333–1343. DOI: 10.1111/trf.15114.
35. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Руковицина В.М., Вселова О.Ф., Олохова Е.А., Оганесян Э.Т. Антирадикальные и хелатирующие свойства производных хромон-3-альдегида // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2019. – Т. 82, № 12. – С. 32–35. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-12-32-35.
36. Yang C.S., Ho C.T., Zhang J., Wan X., Zhang K., Lim J. Antioxidants: Differing Meanings in Food Science and Health Science // *J Agric Food Chem.* – 2018. – Vol. 66, No.12. – P. 3063–3068. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b05830.
37. Mohsin N.U., Irfan M., Hassan S.U., Saleem U. Current Strategies in Development of New Chromone Derivatives with Diversified Pharmacological Activities: A Review // *Pharm Chem J.* – 2020. – Vol. 1. – P. 17. DOI: 10.1007/s11094-020-02187-x.

АВТОРЫ

Шатохин Станислав Сергеевич – аспирант кафедры органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7891-8338. E-mail: Shatohin.stanislaw95@yandex.ru

Тускаев Владислав Алиханович – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник химического факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; ведущий научный сотрудник ИНЭОС РАН. ORCID ID: 0000-0001-7182-462X. E-mail: tuskaev@yandex.ru

Гагиева Светлана Черменовна – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник химического факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный

университет имени М.В. Ломоносова». ORCID ID: 0000-0003-4654-9974. E-mail: sgagieva@yandex.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0889-7855. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Оганесян Эдуард Тониович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2756-9382. E-mail: edwardov@mail.ru

УДК 616.379-008.64:615.03



ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ ФОРМА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Е.А. Санина, М.А. Хачумова,
С.О. Паненко, И.И. Кузнецов, А.А. Кивва, В.И. Полякова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

E-mail: gantsgorn@inbox.ru

Получено 23.05.2021

Принята к печати 07.10.2021

Цель. Анализ схем фармакотерапии декомпенсированной формы сахарного диабета 2 типа (СД2) и оценка их соответствия клиническим рекомендациям.

Материалы и методы. Был выполнен фармакологический ретроспективный анализ 54 историй болезни пациентов с декомпенсированной формой СД2. В 1 группу (n=24; 44%) вошли пациенты, у которых по окончании 3-х месяцев гипогликемической терапии наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 50% и более, а во 2 группу (n=30; 56%) – у которых уровень HbA1c снизился менее, чем на 50%.

Результаты. Уровень HbA1c в 1-й группе составил 10,4%, во 2-й группе 13,2% (p<0,001). Однако целевой уровень глюкозы плазмы венозной крови и HbA1c не были достигнуты ни в одной из групп пациентов. Общее количество назначаемых лекарственных средств составляло от 4 (в 25% (n=6) и 10% (n=3) случаев в 1 и 2 группах, соответственно) до 8 (в 12,5% (n=3) и 20% (n=6) случаев в 1 и 2 группах, соответственно), то есть полипрагмазия наблюдалась в абсолютном большинстве случаев. В ряде случаев были зафиксированы нарушения клинических рекомендаций: пациентам при наличии ожирения назначались препараты инсулина; при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза – производные сульфонилмочевины, но при этом редко назначались современные сахароснижающие лекарственные средства (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4), обладающие доказанными преимуществами в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков.

Заключение. Тактика лечения данной медико-социально значимой патологии в реальной клинической практике не в полной мере соответствует актуальным клиническим рекомендациям и требует дальнейшей оптимизации контроля эффективности.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин; инсулин; полипрагмазия; сахарный диабет 2 типа; сахароснижающие лекарственные средства

Список сокращений: HbA1c – гликированный гемоглобин; СД – сахарный диабет; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ЛС – лекарственное средство; ИМТ – индекс массы тела; иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; арГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4; БАБ – бета-адреноблокатор; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов; БКК – блокатор кальциевых каналов; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; p – уровень статической значимости; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; Q1–Q3 – интерквартильный размах; М – медиана; SD – стандартное отклонение.

TYPE 2 DIABETES MELLITUS'S DECOMPENSATED FORM: ON THE PROBLEM OF EFFECTIVE PHARMACOTHERAPY IN REAL CLINICAL PRACTICE

A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn, E.A. Sanina, M.A. Khachumova,
S.O. Panenko, I.I. Kuznetsov, A.A. Kivva, V.I. Polyakova

Rostov State Medical University
29, Nakhichevansky st, Rostov-on-Don, Russia, 344022

E-mail: gantsgorn@inbox.ru

Received 23 May 2021

Accepted 7 Oct 2021

Для цитирования: А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Е.А. Санина, М.А. Хачумова, С.О. Паненко, И.И. Кузнецов, А.А. Кивва, В.И. Полякова. Декомпенсированная форма сахарного диабета 2 типа: к вопросу об эффективной фармакотерапии в реальной клинической практике. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):377-386. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-377-386

© А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Е.А. Санина, М.А. Хачумова, С.О. Паненко, И.И. Кузнецов, А.А. Кивва, В.И. Полякова, 2021

For citation: A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn, E.A. Sanina, M.A. Khachumova, S.O. Panenko, I.I. Kuznetsov, A.A. Kivva, V.I. Polyakova. Type 2 diabetes mellitus's decompensated form: on the problem of effective pharmacotherapy in real clinical practice. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):377-386. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-377-386

The aim of this retrospective study was to analyze the pharmacotherapy regimens of the decompensated form of type 2 diabetes mellitus (DM2) and to evaluate its effectiveness, its compliance with clinical recommendations.

Materials and methods. A retrospective analysis of 54 medical cards of patients with decompensated DM2 was conducted. The 1st group (n=24; 44%) included the patients who had a decrease in glycated hemoglobin (HbA1c) by 50% or more in 3 months after hypoglycemic therapy; and the 2nd group (n=30; 56%) – the patients whose HbA1c level decreased by less than 50%.

Results. A HbA1c level was 10.4% in the 1st group and 13.2% in the 2nd group (p<0.001). However, the target levels of venous blood plasma glucose and HbA1c were not achieved in any of the patient groups. The total number of the drugs prescribed to the patients ranged from 4 (in 25% (n=6) and 10% (n=3) cases in the 1st and the 2nd groups, respectively) to 8 (in 12.5% (n=3) and 20% (n=6) cases in the 1st and the 2nd, groups, respectively). However, in a number of cases some violations of clinical recommendations were recorded: the prescription to the obese patients of insulin drugs, the administration of sulfonylureas derivatives to patients with a history of cardiovascular diseases of the atherosclerotic origin, but modern hypoglycemic drugs with proven benefits in reducing cardiovascular risks were rarely prescribed.

Conclusion. The tactics of pharmacotherapy in the patients with a decompensated form of DM2 does not fully comply with the approved clinical guidelines, which requires the effectiveness of treatment optimization of this medically and socially significant pathology.

Keywords: glycated hemoglobin; hypoglycemic drugs; insulin; polypragmasia; type 2 diabetes mellitus

Abbreviations: HbA1 – glycated hemoglobin; DM – diabetes mellitus; DM1 – type 1 diabetes mellitus; DM2 – type 2 diabetes mellitus; BMI – body mass index; iSGLT-2 – sodium glucose cotransporter inhibitor type 2; GLP-1 – glucagon-like peptide-1 receptor agonist; DPP-4 – dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; BAs – beta-adrenoblocker; ACEi – angiotensin converting enzyme inhibitor; MRA – mineralocorticoid receptor antagonist; CCB – calcium channel blocker; HDL – high density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein; p-value – level of static significance; OR – odds ratio; CI – confidence interval; Q1–Q3 – interquartile range; M – median; SD – standard deviation; QoL – quality of life.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – одна из наиболее важных медико-социальных проблем общественного здравоохранения в мире, поскольку является хроническим, неизлечимым заболеванием, терапевтические аспекты которого требуют от пациента существенного изменения своего образа жизни [1].

Общая численность пациентов с СД в Российской Федерации по данным на январь 2019 г. составила 4584575 (3,12% населения РФ), в том числе: СД1 типа (СД1) – 5,6% (256,2 тыс.), СД2 типа (СД2) – 92,4% (4,24 млн.), другие типы СД – 2% (89,9 тыс.). В настоящее время средняя распространенность СД 1 составляет 174,4 на 100 тыс. населения, СД2 – 2885,7 на 100 тыс., других типов СД – 61,2 на 100 тыс. населения¹. С 2000 г. численность пациентов с СД в РФ выросла в 2,2 раза: с 2,043 млн. до 4,58 млн. человек. Как и во многих странах мира, в РФ продолжается рост распространенности преимущественно СД2, с ежегодным увеличением более чем на 250–300 тыс. пациентов. В течение 2018 г. выявлено 10805 новых случаев СД1 и 298628 – СД2 [2]. Однако и эти цифры не в полной мере отражают истинные масштабы неинфекционной эпидемии. Дело в том, что в регистре² фиксируются только официально зарегистрированные случаи заболевания. При этом, по данным национального эпидемиологического исследования NATION [3], включившего более 26 тыс. человек в 63 субъектах РФ, доля не выявленного СД2 в среднем составляет 54%. Таким образом, фактическая

распространенность СД2 при активном скрининге по уровню HbA1c почти в 2 раза выше официально регистрируемой и может достигать 8–9 млн. человек [2].

Высокая медико-социальная значимость СД обусловлена, в том числе, высоким риском развития ассоциированных микро- (нефропатия, ретинопатия) и макроангиопатий (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания артерий нижних конечностей). В частности, СД является одним из ведущих факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения, в клинической практике приводящих к так называемым «сосудистым катастрофам» в 3–4 раза чаще, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [4–6].

HbA1c – интегральный показатель гликемии, служащий незаменимым диагностическим критерием в мониторинге углеводного обмена, оценке эффективности сахароснижающей терапии и прогнозе течения СД, поэтому его определение в настоящее время является обязательным [7, 8]. Так, снижение уровня HbA1c на 1% у больных с СД2 снижает риск смерти на 21%, острого инфаркта миокарда – на 14%, микрососудистых осложнений – на 37% [9, 10]. Согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения, выделяют компенсированный диабет (6,0–6,5% HbA1c), субкомпенсированный диабет (6,6–7,0% HbA1c) и декомпенсированный диабет (> 7,0% HbA1c) [9].

Лечение СД – одна из наиболее затратных статей бюджета здравоохранения во многих странах мира. Так, в 2017 г. объем рынка сахароснижающих препаратов в РФ составил примерно 11612,5 млн. рублей. В США в 2012 г. на лечение СД было потрачено 245

¹ Федеральный регистр сахарного диабета РФ. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://sd.diaregistry.ru/content/epidemiologiya.html>

² Там же.

миллиардов долларов, в Италии в 2014 г. – около 20,3 миллиардов евро [6, 11]. При эффективной терапии на ранней стадии заболевания уменьшаются осложнения болезни, инвалидизация и смертность. При этом, отмечается увеличение расходов на первоначальной стадии, а затем – их снижение за счет предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями [12].

Пациенты с СД2, особенно старших возрастных групп, часто имеют сопутствующие хронические заболевания, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, депрессивные расстройства, хроническое заболевание почек, что требует одновременного назначения нескольких, как правило, более 5–7 лекарственных средств (ЛС), что подвергает больных данного профиля высокому риску полипрагмазии [13, 14].

С позиций фундаментальной и клинической фармакологии, полипрагмазия является основной причиной развития нежелательных побочных реакций у людей пожилого и старческого возраста [15, 16]. Полипрагмазия увеличивает вероятность побочных эффектов ЛС, «дублирование» фармакотерапии, обостряет вопросы лекарственных взаимодействий, снижает приверженность пациентов к антидиабетической терапии, зачастую обуславливает неоптимальный гликемический контроль. Наличие полипрагмазии также связано с каскадом назначения ЛС, при котором их побочные эффекты ошибочно интерпретируются как новые патологические состояния, что может привести к назначению новых ЛС. Полифармация имеет и другие негативные последствия для здоровья, такие как повышенный риск госпитализации, ухудшение клинического статуса, низкое качество жизни пациентов и значительные экономические последствия [13, 14].

ЦЕЛЬ. Анализ схем фармакотерапии декомпенсированной формы сахарного диабета 2 типа в условиях эндокринологического стационара и оценка их соответствия клиническим рекомендациям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование было основано на анализе медицинских карт 54 пациентов с СД2, в плановом порядке госпитализированных в стационар эндокринологического профиля в 2019 г. В нашем исследовании изучались исключительно официальные документы (истории болезни), их анализ не включал прямой идентификации личности пациентов, поэтому конфиденциальность персональных данных ни в коей мере не была нарушена. Таким образом, планирование и проведение исследования полностью соответствовали положениям об этической корректности выполнения биомедицинских работ³ [17, 18].

Критерии включения пациентов в исследование: СД2 в стадии декомпенсации, длительность заболевания более 10 лет, длительный и регулярный прием сахароснижающих ЛС. Критерии исключения пациентов из исследования: СД1 и иные нарушения углеводного обмена, прием гипогликемических ЛС менее 3 месяцев, неорганическое и/или функциональное поражение головного мозга, синдром старческой астении (по критериям Fried), отягощенная наследственность, заболевания щитовидной железы, заболевания печени, органов брюшной полости, возраст пациентов до 45 лет.

Анамнез жизни, модифицируемые, не модифицируемые факторы риска, биохимические показатели, терапевтические схемы и их модификации для лечения гипергликемии и сопутствующей патологии были подвергнуты фармакологической оценке, в том числе и на соответствие существующим клиническим рекомендациям с целью выбора наиболее оптимальной с позиции лечащего врача и пациента. В качестве критерия эффективности проводимой терапии был выбран уровень HbA1c.

Исходя из оценки уровня HbA1c (целевые уровни варьировали от 6,5% до 8%, исходные – от 13% до 17,2%) в динамике через 3 месяца после госпитализации среди пациентов были выделены две группы: в 1 группу (n=24) вошли пациенты, у которых наблюдалось снижение уровня HbA1c на 50% и более, во 2 группу (n=30) – больные, у которых уровень HbA1c снизился менее, чем на 50%.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, исходным показателям клинического статуса ($p>0,05$). Общая клиническая характеристика пациентов 1 и 2 групп представлена в таблицах 1 и 2.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа: критерий Шапиро-Уилка, t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, критерий Фишера, V-критерий Крамера, коэффициент корреляции Спирмена (значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока), F-критерий Фишера, критерий Шеффе. Различия принимали статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, нами был оценен статус пациентов по основному заболеванию по окончании 3 месяцев гипогликемической терапии. Было выявлено, что целевой уровень глюкозы плазмы венозной кро-

³ Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ.

ви и HbA1c не были достигнуты ни в одной из групп пациентов. При сравнении средних величин уровня HbA1c с помощью t-критерия Стьюдента в 1-й и во 2-й группе были обнаружены статистически значимые отличия ($p < 0,001$): уровень HbA1c (%) в 1-й группе составил 10,4%, во 2-й группе 13,2%. Сопоставление показателей глюкозы в группах выявило статистически незначимую разницу ($p = 0,264$): уровень глюкозы плазмы венозной крови 8,5 ммоль/л и в 1-й группе и 9,2 ммоль/л во 2-й, соответственно.

В последующем были детально проанализированы фармакотерапевтические схемы гипогликемической терапии. В таблице 3 представлены зарегистрированные нами схемы и частота их назначения в 1 и 2 группах пациентов.

Таким образом, мы обнаружили 18 используемых схем гипогликемической терапии. В обеих группах несовместимые друг с другом гипогликемические средства не назначались. Также соблюдены рекомендации относительно назначения представителя группы бигуанидов – метформина в качестве инициации терапии у больных СД2 и использования его в основе дальнейшей терапии у большинства пациентов, что соответствует, как российским, так и международным рекомендациям [19, 20].

Однако, детальная оценка этих схем (таблица 4) позволила выявить в ряде случаев нарушения актуальных в настоящее время клинических рекомендаций [19].

Таблица 1 – Общая клиническая характеристика (количественные показатели) пациентов

Показатель	1 группа (n=24)				2 группа (n=30)				p
	Мужчины (n=10)		Женщины (n=14)		Мужчины (n=14)		Женщины (n=16)		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Возраст	61,0	60,5–62,5	62	58,0–66,0	62,0	61,0–68,0	68,0	67,0–68,5	0,15
Исходный уровень глюкозы плазмы крови	12,8	10,9–14,0	12,5	12,0–13,6	16,0	14,0–16,0	15,0	14,0–16,6	0,10
Исходный уровень HbA1c	17,0	16,2–17,1	13,7	13,6–15,3	16,6	13,2–16,7	14,4	13,9–14,8	0,40
Целевой уровень HbA1c	7,0	6,8–7,3	7,0	6,8–7,5	7,0	7,0–7,5	7,0	6,8–7,5	0,80
ИМТ	Me±SD	95% ДИ	Me±SD	95% ДИ	Me±SD	95% ДИ	Me±SD	95% ДИ	p
	32,0±2,4	30,4–30,7	34,3±0,8	31,9–36,7	38,7±4,4	35,3–42,1	34,9±0,7	33,9–39,9	0,61

Примечание: 1 группа (n=24) – пациенты со снижением уровня HbA1c на 50% и более; 2 группа (n=30) – пациенты со снижением HbA1c менее, чем на 50%; HbA1c – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; Me – медиана; Q1–Q3 – интерквартильный размах; SD – стандартное отклонение; p – уровень статистической значимости (критерий Шапиро-Уилка)

Таблица 2 – Общая клиническая характеристика (качественные показатели) пациентов

Показатель	Группы пациентов								p*	V**	ОШ; 95% ДИ
	1 группа (n=24)				2 группа (n=30)						
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Пол	Мужской		Женский		Мужской		Женский		0,417	0,125	0,60; 0,20–1,8
	9	37,5	15	62,5	15	50	15	50			
Социальный статус	Работает		Не работает		Работает		Не работает		0,692	0,178	–
	0	0	24	100	2	6,7	28	93,3			
Ожирение	Имеется		Отсутствует		Имеется		Отсутствует		0,097	0,309	2,4; 1,6–3,4
	20	83,3	4	16,7	15	50	15	50			
Артериальная гипертензия	Имеется		Отсутствует		Имеется		Отсутствует		–	–	–
	24	100	0	0	30	100	0	0			
Ишемическая болезнь сердца	Имеется		Отсутствует		Имеется		Отсутствует		1,00	<0,001	1,0; 0,33–3,0
	12	50	12	50	15	50	15	50			
Наследственная предрасположенность к СД	Имеется		Отсутствует		Имеется		Отсутствует		0,558	0,098	0,67; 0,21–2,2
	18	75	6	25	21	70	9	30			
Школа пациентов с СД	Посещали		Не посещали		Посещали		Не посещали		0,637	0,158	0,45; 0,07–2,7
	18	75	6	25	26	86,7	4	13,3			

Примечания: 1 группа (n=24) – пациенты со снижением уровня HbA1c на 50% и более; 2 группа (n=30) – пациенты со снижением HbA1c менее, чем на 50%; n – абсолютное значение; p-value – уровень статической значимости (статистически значимо при $p < 0,05^*$; критерий Фишера); V^{**} – критерий Крамера; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал (имеет значение при выходе за границу 1)

Таблица 3 – Используемые схемы гипокликемической терапии в 1 и во 2 группах

Схема гипокликемической терапии		Количество пациентов, получающих/ не получающих данную схему								p*	V**
		1 группа (n=24)				2 группа (n=30)					
		Использу- ющие		Не использую- щие		Использу- ющие		Не использую- щие			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
1	Инсулин аспарт бифазный	0	0	24	100	3	10	27	90	<0,001	0,884
2	Инсулин детемир + Инсулин лизпро	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
3	Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] + Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
4	Инсулин детемир + Метформин	0	0	24	100	2	6,7	28	93,3		
5	Метформин + Глибенкламид	2	8,4	22	91,6	1	3,4	29	96,6		
6	Метформин + Гликлазид	0	0	24	100	7	23,4	23	76,6		
7	(Дапаглифлозин + Метформин) + Глибенкламид	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
8	(Дапаглифлозин + Метформин) + Гозоглиптин + Глибенкламид	1	4,2	23	95,8	0	0	30	100		
9	Инсулин детемир + Инсулин аспарт + Метформин	1	4,2	23	95,8	3	10	27	90		
10	Инсулин гларгин + Инсулин аспарт + Метформин	1	4,2	23	95,8	0	0	30	100		
11	Инсулин детемир + Метформин + (Антитела к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина и антитела к эндотелиальной NO-синтазе аффинно очищенные)	0	0	24	100	3	10	27	90		
12	Инсулин гларгин + Метформин + Гозоглиптин	3	12,5	21	87,5	1	3,4	29	96,6		
13	Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] + Метформин + Глибенкламид	0	0	24	100	2	6,7	28	93,3		
14	Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] + Метформин + (Антитела к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина и антитела к эндотелиальной NO-синтазе аффинно очищенные)	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
15	Метформин + Глибенкламид + Алоглиптин	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
16	Инсулин гларгин + (Дапаглифлозин + Метформин) + Метформин	1	4,2	23	95,8	3	10	27	90		
17	Инсулин детемир + Метформин + Глибенкламид	0	0	24	100	3	10	27	90		
18	Метформин + Гозоглиптин	0	0	24	100	2	6,7	28	93,3		

Примечание: 1 группа (n=24) – пациенты со снижением уровня HbA1c на 50% и более; 2 группа (n=30) – пациенты со снижением HbA1c менее, чем на 50%; n – абсолютное значение; p-value – уровень статической значимости (статистически значимо при p<0,05*; критерий Фишера); **V – критерий Крамера

Таблица 4 – Используемые группы гипогликемических ЛС в 1 и во 2 группах

Группы гипогликемических ЛС	Количество пациентов, имеющих ЛС данной группы в качестве компонента терапии								p*	V **	ОШ; 95% ДИ
	1 группа (n=24)				2 группа (n=30)						
	Наличие ЛС в терапии		Отсутствие ЛС в терапии		Наличие ЛС в терапии		Отсутствие ЛС в терапии				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Бигуаниды	14	58,4	10	66,7	26	86,7	4	13,3	0,028	0,321	0,215; 0,06–0,82
Препараты инсулина	19	79,2	5	20,8	19	63,4	11	36,6	0,243	0,172	2,2; 0,64–7,6
Препараты сульфонилмочевины	15	62,5	9	37,5	17	56,7	13	43,3	0,783	0,059	0,78; 0,26–2,35
арГПП-1	3	12,5	21	87,5	1	3,3	29	96,7	0,312	0,174	4,14; 0,4–42,66
иНГЛТ-2	0	0	24	100	3	10	27	90	0,245	0,217	0,59; 0,41–0,69
идПП-4	4	16,7	20	83,3	2	6,7	28	93,3	0,389	0,158	2,8; 0,47–16,8

Примечание: 1 группу (n=24) – пациенты со снижением уровня HbA1c на 50% и более; 2 группа (n=30) – пациенты со снижением HbA1c менее, чем на 50%; n – абсолютное значение; p-value – уровень статической значимости (статистически значимо при $p < 0,05^*$; критерий Фишера); ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал (имеет значение при выходе за границу 1); **V – критерий Крамера; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; идПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Таблица 5 – Используемые терапевтические схемы для антигипертензивных ЛС в 1 и 2 группах

Схема антигипертензивной терапии		Количество пациентов, получающих/ не получающих данную схему								p*	V**
		1 группа (n=24)				2 группа (n=30)					
		Использу- ющие		Не использую- ющие		Использу- ющие		Не использую- ющие			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
1	Бисопролол + Индапамид + Периндоприл	0	0	24	100	9	30	21	70	<0,001	0,942
2	Бисопролол + Индапамид + Лозартан	0	0	24	100	3	10	27	90		
3	Бисопролол + Амлодипин + Периндоприл	0	0	24	100	3	10	27	90		
4	Бисопролол + Индапамид	0	0	24	100	3	10	27	90		
5	Периндоприл + Индапамид	3	12,5	21	87,5	3	10	27	90		
6	Индапамид + Лозартан	0	0	24	100	3	10	27	90		
7	Бисопролол	0	0	24	100	3	10	27	90		
8	Бисопролол + Индапамид +Амлодипин +Кандесартан	0	0	24	100	3	10	27	90		
9	Бисопролол + Моксонидин + Нифелипин	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
10	Индапамид	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
11	Бисопролол + Моксонидин +Лозартан + Спиринолактон	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
12	Метопролол + Индапамид + Кандесартан	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
13	Амлодипин + Лозартан	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
14	Индапамид + Периндоприл +Моксонидин +Бисопролол	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		
15	Индапамид + Лизиноприл + Амлодипин + Бисопролол	3	12,5	21	87,5	0	0	30	100		

Примечание: 1 группа (n=24) – пациенты со снижением уровня HbA1c на 50% и более; 2 группа (n=30) – пациенты со снижением HbA1c менее, чем на 50%; n – абсолютное значение; p-value – уровень статической значимости (статистически значимо при $p < 0,05^*$; критерий Фишера); **V – критерий Крамера.

Таблица 6 – Используемые группы антигипертензивных ЛС в 1 и 2 группах

Группы антигипертен- зивных ЛС	Количество пациентов, имеющих ЛС данной группы в качестве компонента терапии								p*	V **	ОШ; 95% ДИ
	1 группа (n=24)				2 группа (n=30)						
	Наличие ЛС в терапии		Отсутствие ЛС в терапии		Наличие ЛС в терапии		Отсутствие ЛС в терапии				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Селективные БАБ	15	62,5	9	37,5	24	80	6	20	0,223	0,194	0,417; 0,12–1,4
иАПФ	15	62,5	9	37,5	15	50	15	50	0,417	0,125	0,60; 0,2–1,8
Диуретики	18	75	6	35	24	80	6	20	0,748	0,06	0,75; 0,2–2,7
Сартаны	9	37,5	15	62,5	9	30	21	70	0,577	0,079	1,4; 0,45–4,4
Статины	12	50	12	50	18	60	12	40	0,584	0,100	0,67; 0,23–1,9
АМР	9	37,5	15	62,5	0	0	30	100	<0,001	0,50	0,34; 0,22–0,51
БКК	9	37,5	15	62,5	6	20	24	80	0,223	0,194	2,4; 0,71–8,1

Примечание: 1 группа (n=24) – пациенты со снижением уровня HbA1c на 50% и более; 2 группа (n=30) – пациенты со снижением HbA1c менее, чем на 50%; n – абсолютное значение; p-value – уровень статической значимости (статистически значимо при $p < 0,05^*$; критерий Фишера); ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал (имеет значение при выходе за границу 1); **V – критерий Крамера; БАБ – бета-адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БКК – блокаторы кальциевых каналов.

В 1-й группе 62,5% (n=15) пациентам были назначены ЛС из группы производных сульфонилмочевины при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. При этом имеются данные о том, что более «старые» представители производных сульфонилмочевины – глибенкламид, гликлазид, толбутамид – нарушают ишемическое preconditioning, то есть процесс адаптации миокарда к ишемии после ряда повторяющихся эпизодов преходящей ишемии средней тяжести, это может служить причиной увеличения риска инфаркта миокарда и худшего прогноза после перенесенного инфаркта миокарда [19]. Назначение пациентам с ожирением препаратов инсулина, который усугубляет течение данного заболевания (повышает экспрессию переносчика Glut4 и активность ацетил-коА-карбоксилазы в адипоцитах, а также синтазы жирных кислот и липопротеинлипазы, что приводит к быстрому клиренсу из циркуляции и депонированию глюкозы и липидов [19]), также вызывает вопросы: из 20 человек с ожирением они были назначены 17 больным (85%). При этом, в ходе ряда клинических исследований в странах Европы (Германия, Франция, Испания) пациенты, имеющие уровень HbA1c более 7%, на фоне базальной инсулинотерапии, не смогли достигнуть целевого уровня глюкозы плазмы венозной крови и HbA1c [21]. Кроме этого, никто из пациентов 1-й группы не получал ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и в меньшем соотношении по сравнению

с другими ЛС из групп агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) (12,5% (n=3)) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) (16,7% (n=4)), обладающих доказанными преимуществами у пациентов СД 2 с ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями в аспекте снижения кардиоваскулярных и почечных рисков [19, 22]. Так, в ходе мета-анализа было обнаружено, что по сравнению с контрольной группой в группе с иНГЛТ-2 частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ=0,86, 95% ДИ 0,80-0,93, $p < 0,0001$), таких как инфаркт миокарда (ОШ=0,86, 95% ДИ 0,79-0,94, $p = 0,001$), и смертности от них (ОШ=0,74, 95% ДИ 0,67-0,81, $p < 0,0001$) была статистически ниже [23]. Что касается группы идПП-4, то по результатам одного из клинических исследований, ее значимость в профилактике кардиоваскулярных осложнений по сравнению с иНГЛТ-2 не была столь выражена [24].

Во 2-й группе количество пациентов, получавших иНГЛТ-2, арГПП-1 и идПП-4 также незначительно: 10% (n=3), 3,3% (n=1) и 6,7% (n=2) пациентов, соответственно. Назначенная терапевтическая схема пациентам, имеющим сопутствующую риск-ассоциированную патологию, также вызывает вопросы: 56,7% (n=17) пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза были назначены препараты сульфонилмочевины; 66,7% (n=10) с ожирением – препараты инсулина. Так, согласно результатам мета-анализа (2016) [25] было установлено, что монотерапия метформином сопровождалась

более низкой (≥ 2 года) смертностью от кардиоваскулярных осложнений по сравнению с монотерапией сульфонилмочевинной: частота смертельного исхода от инфаркта миокарда была ниже в группе, где в качестве монотерапии был использован метформин (2 из 1454 участников (0,1%); среднее время наблюдения, 4 года), чем в группе глибутида (3 из 1441 участника (0,2%); медиана наблюдения – 3,3 года).

При оценке вклада той или иной группы ЛС в достижение целевого уровня HbA1c с помощью точного критерия Фишера и критерия V-Крамера статистически значимый уровень ($p=0,028$) с относительно сильной силой связью был получен в отношении представителя группы бигуанидов – метформина. С целью определения роли вышеуказанного ЛС в схеме фармакотерапии был выполнен однофакторный (ANOVA), в ходе которого было установлено статистически значимое влияние его применения ($p=0,018$) на исход лечения в обеих группах. Вклад в дисперсию метформина, как компонента терапии, составил 10,3%.

При сопоставлении уровней глюкозы плазмы венозной крови и HbA1c с количеством назначенных гипогликемических ЛС была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь слабой тесноты и обнаружено отсутствие корреляционной связи, соответственно, по шкале Чеддока. Таким образом, целесообразность назначения более 2-х представителей сахароснижающих ЛС отсутствовала.

Коморбидность пациентов, представленных в исследовании, также требовала оценки полипрагматизации, которая наносит существенный вред здоровью человека, ведет к экономическим потерям, а также отрицательно влияет на репутацию врача. Кроме того, большое количество назначенных ЛС негативно отражается на комплаентности больных. Проблема полипрагматизации во многом связана с недостаточной осведомленностью врачей о принимаемых пациентом ЛС, рекомендованных другими специалистами.

В качестве коморбидной патологии, имеющейся у 100% пациентов в 1 и 2 группах пациентов, была рассмотрена артериальная гипертензия. Используемые частные схемы фармакотерапии и группы антигипертензивных средств, назначенные пациентам отражены в таблицах 5 и 6, соответственно.

При анализе фармакотерапии артериальной гипертензии были получены следующие данные. Пациенты 1 группы в 62,5% ($n=15$) случаев получали селективный бета-адреноблокатор (БАБ) – бисопролол. По данным литературы [26, 27], применение высокоселективных БАБ существенно не изменяют метаболизм липидов (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды) в сравнении с неселективными БАБ, которые нарушают толерантность к углеводам, повышают инсулинорезистентность, обладают гиперлипидемическим эффектом. В 37,5% ($n=9$) случаев было назначено 4 препарата в качестве лечения повышенного артериального давления и его ослож-

нений. Пациентам 2 группы в 50% случаев ($n=15$) для лечения повышенного артериального давления назначались 3 препарата. В 30% ($n=9$) случаев была назначена двухкомпонентная схема (БАБ в данные схемы не входили).

При сопоставлении уровней глюкозы плазмы венозной крови и HbA1c с количеством назначенных гипотензивных ЛС (по показателю полипрагматизации артериальной гипертензии) была установлена отрицательная корреляционная связь слабой тесноты ($p=0,058$) и обнаружено отсутствие корреляционной связи ($p=0,292$), соответственно, по шкале Чеддока.

При сравнении уровней глюкозы плазмы венозной крови и HbA1c с количеством назначенных гипогликемических и гипотензивных ЛС обнаружено отсутствие корреляционной связи ($p=0,878$) и установлена отрицательная корреляционная связь слабой тесноты ($p=0,114$), соответственно, по шкале Чеддока.

Общее количество ЛС, назначенных больным 1 группы (гипогликемические ЛС + антигипертензивные ЛС + статины) составило: 4 препарата в 25% ($n=6$) случаев; 5 – в 12,5% ($n=3$); 6 – в 12,5% ($n=3$); 7 – в 37,5% ($n=9$); 8 – в 12,5% ($n=3$). Общее количество ЛС, назначенных пациентам 2 группы (гипогликемические ЛС + антигипертензивные ЛС + статины) составило: 4 препарата 10% ($n=3$); 5 препаратов 30% ($n=9$); 6 препаратов 20% ($n=6$); 7 препаратов 20% ($n=6$); 8 препаратов 20% ($n=6$). Таким образом, явление полипрагматизации наблюдалось в абсолютном большинстве случаев. При этом, следует еще раз отметить, что целевой уровень глюкозы плазмы венозной крови и HbA1c не были достигнуты ни в одной из групп пациентов, поэтому имеющая место полифармация не была оправданной с точки зрения эффективности проводимой фармакотерапии.

Однако стоит отметить, что данное исследование, ввиду его ретроспективного характера, имело некоторые ограничения, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам, полученным нами в ходе данного ретроспективного анализа, мы пришли к выводу, что тактика фармакотерапии больных с декомпенсированной формой СД2 зачастую не в полной мере соответствует утвержденным клиническим рекомендациям. В частности, пациентам назначаются потенциально не рекомендованные ЛС, существенно снижающие качество жизни и увеличивающие риск развития нежелательных побочных реакций и/или, наоборот, в схеме лечения не используются потенциально рекомендованные препараты, необходимые для улучшения прогноза, снижения риска развития осложнений, уменьшения количества госпитализаций.

Для решения сложившейся ситуации мы считаем необходимым учет следующих тезисов:

1. Назначаемая фармакотерапия должна быть основана на действующих клинических рекомендациях по лечению СД2.

2. Улучшить прогноз течения СД2, повысить качество жизни пациентов возможно лишь при комплексном подходе, включающем, в первую очередь, назначение адекватной патогенетической и персонализированной терапии, особенно в случае наличия коморбидных риск-ассоциированных патологий.

3. Каждый случай полипрагмазии должен

быть оправдан в аспекте соотношения «эффективность-безопасность», а выбор конкретных ЛС для совместного использования – основан на учете вопросов их взаимодействия с точки зрения фундаментальной фармакологии.

4. При курации пациентов с СД2 крайне важен высокий профессиональный уровень и тесное сотрудничество специалистов различных профилей: эндокринологов, кардиологов, неврологов, нефрологов, офтальмологов, клинических фармакологов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн – работа над концепцией и дизайном исследования, интерпретация результатов и окончательная редакция статьи; Е.А. Санина, М.А. Хачумова – набор и первичная обработка клинического материала, подготовка черновика статьи; С.О. Паненко – участие в интерпретации полученных результатов, перевод статьи на английский язык; И.И. Кузнецов – статистическая обработка первичных данных, интерпретация результатов; А.А. Кивва, В.И. Полякова – участие в поиске литературной справки и подготовке чернового варианта статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Lin X., Xu Y., Pan X., Xu J., Ding Y., Sun X., Song X., Ren J., Shan P.F. Global, regional and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025 // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, No.1 – P. 14790. DOI: 10.1038/s41598-020-71908-9.
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив.* – 2019. – Т. 91, № 10 – С. 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет.* – 2016. – Т. 19, № 2 – С. 104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17.
- Ганцгорн Е.В., Алексеев А.Н. Клинический случай: «Трудный пациент» и проблема полиморбидности и полипрагмазии // *Медицина.* – 2018. – № 4 – С. 99–108. DOI: 10.29234/2308-9113-2018-6-4-99-108.
- Ганцгорн Е.В., Насырова В.А., Шахбанов А.Ш., Алексеев А.Н. Сердечно-сосудистая коморбидность и сахарный диабет (клинический случай) // *Медицина.* – 2020. – № 1. – С. 34–50. DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-34-50.
- Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В., Краснов Г.С., Кочетков А.И., Переверзев А.П. Депрескрейпинг сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста: современное состояние вопроса и обзор доказательной базы // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2019. – Т. 28, № 3 – С. 62–67. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-62-67.
- Бирюкова Е.В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета // *Медицинский совет.* – 2017. – № 3 – С. 48–53. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-3-48-53.
- Kassahun T., Eshetie T., Gesesew H. Factors associated with glycemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional survey in Ethiopia // *BMC research notes.* – 2016. – Vol. 9. – P. 78. DOI: 10.1186/s13104-016-1896-7.
- Зубова А.В., Потеряева О.Н., Русских Г.С., Геворгян М.М. Содержание проинсулина и гликозилированного гемоглобина в зависимости от стадии компенсации сахарного диабета // *Journal of Siberian Medical Sciences.* – 2015. – № 3 – С. 93.
- Mamo Y., Bekele F., Nigussie T., Zewudie A. Determinants of poor glycemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus in Jimma University Medical Center, Jimma zone, south west Ethiopia: a case control study // *BMC endocrine disorders.* – 2019. – Vol. 19, No.1 – P. 91. DOI: 10.1186/s12902-019-0421-0.
- Keresztes P., Peacock-Johnson A. CE: type 2 diabetes: a pharmacologic update // *The American journal of nursing.* – 2019. – Vol. 119, No.3 – P. 32–40. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000554008.77013.cf.
- Breuker C., Abraham O., di Trapanie L., Mura T., Macioce V., Boegner C., Jalabert A., Villiet M., Castet-Nicolas A., Avignon A., Sultan A. Patients with diabetes are at high risk of serious medication errors at hospital: Interest of clinical pharmacist intervention to improve healthcare // *Eur. J. Int. Med.* – 2017. – No. 38 – P. 38–45. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.12.003.
- Alwhaibi M., Balkhi B., Alhawassi T.M., Alkofide H., Alduhaim N., Alabdulali R., Drweesh H., Sambamoorthi U. Polypharmacy among patients with diabetes: a cross-sectional retrospective study in a tertiary hospital in Saudi Arabia // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, No. 5 – P. e020852.
- Artasensi A., Pedretti A., Vistoli G., Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, No.8 – P. 1987. DOI: 10.3390/molecules25081987.

15. Rodrigues M.C., Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review // *Revista latino-americana de enfermagem* 24. – 2016. – e2800. DOI: 10.1590/1518-8345.1316.2800.
16. Кочетков А.И. Анализ соответствия назначений лекарственных средств «stopp/start» критериям у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара // *Российский журнал гериатрической медицины*. – 2020. – № 1 – С. 47–56. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-47-56.
17. Belousov Yu.V. Ethical review of biomedical research. Practical recommendations. – М.: Publishing House of the Society of Clinical Researchers. – 2005. – 156 p.
18. Declaration of Helsinki, World Medical Association, Department of Health and Social Security. Great Britain. Committee of Inquiry into Human Fertilization and Embryology. Mary Warnock, Chair. A Question of Life: The Warnock Report on Human Fertilization and Embryology New York: Basil Blackwell, 1985. Text of 1984 Report, with added introduction and conclusion by Mary Warnock. – 2001.
19. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 2019. DOI: 10.14341/DM20171S8.
20. Qaseem A., Barry M.J., Humphrey L.L., Forciea M.A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 166, No.4 – P. 279–290. DOI: 10.7326/M16-1860.
21. Cieriello A., deValck H.W., Guerici B., Haak T., Owens D., Canonobio M., Fritzen K., Stauter C., Schnell O. The burden of type 2 diabetes in Europe: Current and future aspects of insulin treatment from patient and healthcare spending perspectives // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – No. 161 – P. 108053. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108053.
22. Ismail-Beigi F., Moghissi E., Kosiborod M., Inzucchi S.E. Shifting Paradigms in the Medical Management of Type 2 Diabetes: Reflections on Recent Cardiovascular Outcome Trials // *J. Gen. Intern. Med.* – 2017. – No.32 – P. 1044–1051. DOI: 10.1007/s11606-017-4061-7.
23. Zou C.Y., Liu X.K., Sang Y.Q., Wang B., Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, No.49 – P. e18245. DOI: 10.1097/MD.00000000000018245.
24. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G., Rossing P., Tsapas A., Wexler D.J., Buse J.B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, No.12 – P. 2669–2701. DOI: 10.2337/dci18-0033.
25. Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., Wilson L.M., Suarez-Cuervo C., Berger Z., Chu Y., Iyoha E., Segal J.B., Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 164, No. 11 – P. 740–51. DOI: 10.7326/M15-2650.
26. Radchenko G.D. The place of beta-blockers in the treatment of arterial hypertension in 2017: is all so bad? // *Arterial hypertension*. – 2017. – No.52 – P. 9–34. DOI: 10.22141/2224-1485.2.52.2017.101292.
27. Standl E., Schnell O., McGuire D.K. Heart Failure Considerations of Antihyperglycemic Medications for Type 2 Diabetes // *Circulation research*. – 2016. – Vol. 118, No. 11 – P. 1830–1843. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306924.

АВТОРЫ

Сафроненко Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID ID: 0000-0003-4625-6186. E-mail: andrejsaf@mail.ru

Ганцгорн Елена Владимировна – кандидат медицинских наук; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0627-8372. E-mail: gantsgorn@inbox.ru

Санина Екатерина Александровна – студент 6-го курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9154-0154. E-mail: katyameskhi17@mail.ru

Хачумова Марина Артуровна – студент 6-го курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9334-9062. E-mail: khachumovamarina@gmail.com

Паненко Станислав Олегович – аспирант каф. внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7794-7134. E-mail: stasrostov555@gmail.com

Кузнецов Игорь Игоревич – студент 6-го курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3678-0427. E-mail: igork1997@yandex.ru

Кивва Анастасия Андреевна – студент 5-го курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6938-4677. E-mail: kivvaanastasia@yandex.ru

Полякова Виктория Игоревна – студент 4-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8886-8984. E-mail: polyakowa.vi@yandex.ru

УДК 658.8+614.2



АНАЛИЗ МИНИМИЗАЦИИ ЗАТРАТ ПРИМЕНЕНИЯ СТИМУЛЯТОРОВ ЭРИТРОПОЭЗА КОРОТКОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

И.С. Крысанов^{1,2}, В.Ю. Ермакова^{2,3}, Л.Б. Васькова³, М.В. Тяпкина³

¹ Медицинский институт непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства образования и науки Российской Федерации
125080, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11

² ООО «Институт клинично-экономической экспертизы и фармакоэкономики»
141008, Россия, Московская обл., г. Мытищи, Новомытищинский пр-кт, 21/6

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Получено 10.09.2021

Принята к печати 22.10.2021

Клинические исследования, проведенные в различных странах, свидетельствуют о том, что применение эпоэтина альфа у пациентов с нефрогенной анемией при хронической болезни почек может повысить эффективность лечения, снизить число случаев сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений, а также смертность у пациентов с хронической болезнью почек.

Цель. Провести сравнительную клинично-экономическую оценку затрат на терапию нефрогенной анемии у взрослых пациентов, находящихся на диализе, рекомбинантными человеческими эритропоэтинами: эпоэтином альфа, дарбэпоэтином и эпоэтином бета (метоксиполиэтиленгликоль) длительного действия.

Методы. В исследовании были учтены прямые медицинские затраты на фармакотерапию нефрогенной анемии из расчета 1 года поддерживающей терапии по схеме: эпоэтин альфа – 3 раза в неделю, дарбэпоэтин альфа – 1 раз в неделю, эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) – 1 раз в 2 недели или 4 недели. Проведен анализ «минимизация затрат» для эквивалентных поддерживающих доз эпоэтинов для внутривенного и подкожного применения. Эквивалентные эпоэтины альфа дозы были рассчитаны для среднестатистического пациента с массой тела 75 кг, путем пересчета недельной дозы эпоэтинов короткого действия (7500 МЕ) в эквивалентные через коэффициенты конвертации доз.

Результаты. У исследуемой гипотетической когорты больных эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа и эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) не отличаются по эффективности в достижении целевых значений Hb и безопасности. При равной эффективности исследуемых препаратов, эпоэтин альфа внутривенно может являться у исследуемых больных менее затратной лекарственной терапией относительно эквивалентных доз, полученных расчетным путем: дарбэпоэтин на 14–24% и эпоэтина бета (метоксиполиэтиленгликоль) – на 4–30%. Перевод больных на подкожное введение позволяет снизить недельную дозу эпоэтина альфа на 20–30% за счет снижения частоты приема препарата до 2 раз в неделю, и сократить стоимость лекарственной терапии на треть.

Заключение. Эпоэтин альфа 2500 МЕ при внутривенном и подкожном введении может являться более экономичной лекарственной терапией в сравнении с эквивалентными дозами дарбэпоэтина и эпоэтина бета (метоксиполиэтиленгликоль).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; анемия; средства, стимулирующие эритропоэз; эпоэтин альфа; экономическая оценка

Список сокращений: в/в – внутривенный; ДА – дарбэпоэтин; ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; ЗПТ – заместительная почечная терапия; КИ – клинические исследования; ЛП – лекарственный препарат; ЛФ – лекарственная форма; МНН – международное непатентованное наименование; НДС – налог на добавленную стоимость; п/к – подкожный; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; рчЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин; ССЭ – средства стимуляторы эритропоэза; ХБП – хроническая болезнь почек; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ЭПО – эпоэтин.

Для цитирования: И.С. Крысанов, В.Ю. Ермакова, Л.Б. Васькова, М.В. Тяпкина. Анализ минимизации затрат применения стимуляторов эритропоэза короткого и длительного действия для коррекции нефрогенной анемии на фоне заместительной терапии. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):387-399. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-387-399

© И.С. Крысанов, В.Ю. Ермакова, Л.Б. Васькова, М.В. Тяпкина, 2021

For citation: I.S. Krysanov, V.Yu. Ermakova, L.B. Vaskova, M.V. Tiapkina. Cost-minimization analysis of using short and long-acting erythropoiesis-stimulating agents for correction of nephrogenic anemia against the background of substitution therapy. *pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):387-399. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-387-399

COST-MINIMIZATION ANALYSIS OF USING SHORT AND LONG-ACTING ERYTHROPOESIS-STIMULATING AGENTS FOR CORRECTION OF NEPHROGENIC ANEMIA AGAINST THE BACKGROUND OF SUBSTITUTION THERAPY

I.S. Krysanov^{1,2}, V.Yu. Ermakova^{2,3}, L.B. Vaskova³, M.V. Tyapkina³

¹ Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production
11, Volokolamsk Hwy., Moscow, Russia, 125080

² LLC "Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics"
Bld. 6, 21, Novomytishchinsky Ave., Mytishchi, Moscow region, Russia, 141008

³ Sechenov First Moscow State Medical University
Bld. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, Russia 119991

E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Received 10 Sep 2021

Accepted 22 Oct 2021

Clinical trials conducted in various countries indicate that the use of epoetin alfa in patients with nephrogenic anemia in chronic kidney disease can increase the effectiveness of treatment, reduce the incidence of cardiovascular and infectious complications, and reduce mortality in patients with chronic kidney disease.

The aim of the article was to conduct a comparative clinical and economic assessment of the treatment costs of nephrogenic anemia in adult dialysis patients with recombinant human erythropoietins: epoetin alfa, darbepoetin and long-acting methoxy polyethylene glycol – epoetin beta.

Materials and methods. The study took into account direct medical costs of nephrogenic anemia pharmacotherapy on the basis of 1 year maintenance therapy according to the following scheme: epoetin alfa – 3 times per week, darbepoetin alfa – once per week, methoxy polyethylene glycol – epoetin beta – once per 2 or 4 weeks. A "costs minimization" analysis was performed for equivalent maintenance epoetins doses for intravenous and subcutaneous administrations. Epoetin alpha equivalents were calculated for an average patient weighing 75 kg by converting a weekly dose of short-acting epoetin (7500 IU) into equivalent doses using dose conversion factors.

Results. In the hypothetical cohort of patients under study, epoetin alfa, darbepoetin alfa, and methoxy polyethylene glycol – epoetin beta not differ in effectiveness in achieving target Hb values and in safety. With the equal effectiveness of the investigated drugs, in the studied patients, intravenous epoetin alfa can be less expensive drug therapy relative to the equivalent doses obtained by the calculation: darbepoetin by 14–24% and methoxy polyethylene glycol – epoetin beta by 4–30%. The change-over of patients to the subcutaneous administration makes it possible to decline a weekly dose of epoetin alfa by 20–30% by reducing the frequency of taking the drug to twice a week, and to reduce the cost of drug therapy by a third.

Conclusion. Intravenous and subcutaneous administrations of epoetin alfa 2500 IU may be a more economical drug therapy in comparison with the equivalent doses of darbepoetin and methoxy polyethylene glycol – epoetin beta.

Keywords: chronic kidney disease; anemia; erythropoiesis stimulating agent(s); epoetin alfa; economic assessment

Abbreviations: i.v. – intravenous; DA – darbepoetin; VEDs – vital and essential drugs; RRT – renal replacement therapy; CTs – clinical trials; MP – medicinal preparation; DF – dosage form; INN – international non-proprietary name; VAT – value added tax; s/c – subcutaneous; RCT – randomized controlled trial; r-HuEPO – recombinant human erythropoietin; ESA – erythropoiesis stimulating agent; CKD – chronic kidney disease; CKF – chronic kidney failure; EPO – epoetin.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время остро стоит вопрос высокой распространенности хронической болезни почек в общей популяции, отмечается, что она в среднем может достигать 13,4%, а по уровню охвата сопоставима с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Хронической болезни почек (ХБП) зачастую сопутствует нефрогенная анемия, которая осложняет течение ХБП и имеет тенденцию усугубляться по мере прогрессирования ХБП. В современной клинической практике анемия почечного генеза является частым осложнением и наблюдается при снижении клиренса креатинина до 40–60 мл/мин, она широко распространена при всех видах заместительной почечной терапии, но особенно выражена у пациентов на диализе (при отсутствии лечения уровень гемоглобина

ниже 10 г/дл может наблюдаться у 90% диализных пациентов)^{1,2}. Анемия ассоциируется с ухудшением качества жизни больных, ростом сердечно-сосудистых осложнений и частоты госпитализаций больных с ХБП³. Ключевым фактором в патогенезе нефрогенной анемии является дефицит выработки эндогенного эритропоэтина в почках. В клинической практике для лечения нефрогенной анемии широко используются препараты рекомбинантного человеческого

¹ Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). – 2019. – 169 с.

² Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года. Москва. – 2014. – 34 с. (дата обращения 08.09.2020 г.)

³ Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012 // Нефрология и диализ. 2013. – Т. 15, №1. – С. 14–53.

эритропоэтина (рчЭПО). Своевременная коррекция анемии до рекомендуемых целевых показателей позволяет повысить эффективность лечения в целом и снизить число случаев сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений у больных с ХБП⁴.

Диагноз нефрогенная анемия, согласно национальным Российским Рекомендациям, ставится больным с ХБП при снижении концентрации гемоглобина ниже среднего уровня на 2 стандартных отклонения с учетом возраста и пола. Анемией у больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ) считается снижение гемоглобина менее 11,5 г/дл у женщин и 13,5 г/дл у мужчин, а также менее 12,0 г/дл у лиц старше 70 лет⁵. В настоящее время согласно большинству рекомендаций целью лечения является достижение уровня гемоглобина 10–12 г/дл и в преддиализных стадиях ХБП, и у больных на диализе и после трансплантации почки. Международные рекомендации KDIGO 2012⁶ и российские клинические рекомендации по ХБП⁷ рекомендуют начинать лечение рчЭПО лишь при снижении уровня гемоглобина до 9–10 г/дл, при этом верхняя граница для большинства пациентов определена на уровне 11,5 г/дл. Достижение более высоких целевых показателей Hb не ассоциируется с существенно большей клинической эффективностью в отношении рисков смерти или сердечно-сосудистых осложнений, напротив, может ассоциироваться с большим риском неблагоприятных исходов (повышение артериального давления, тромбоза сосудистого доступа). Таким образом, использование максимально низких доз средств стимуляторов эритропоэза (ССЭ) для лечения нефрогенной анемии у пациентов с ХБП позволяет избежать рисков неблагоприятных сосудистых исходов, а также улучшить качество жизни [1], устранить анемический синдром и снизить частоту гемотрансфузий у пациентов, находящихся на гемодиализе⁸.

Принято считать, что частота побочных эффектов, таких как судороги, головная боль, увеличение потребности в гепарине во время гемодиализа, нарушение клиренса диализатора, гиперкалиемия не увеличивается существенно при использовании ССЭ. Одним из частых и серьезных нежелательных эффектов при терапии рчЭПО является возникновение или прогрессирование артериальной гипертензии – до 30% больных могут нуждаться в увеличении доз антигипертензивных препаратов. При лечении больных с ХБП, осложненной сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инсультом, ишемическим поражением сердца или поражением периферических сосудов рекомендуется с осторож-

ности назначать ССЭ, целевой диапазон гемоглобина может быть снижен до 10–11 г/дл.

В российских базах данных имеется ряд опубликованных работ по фармакоэкономическому анализу применения в условиях отечественного здравоохранения эпоэтинов короткого, промежуточного и длительного действия при нефрогенной анемии у больных с ХБП на заместительной терапии. Публикация Ягудиной Р.И. и соавт., 2009 [2], посвящена оценке эффективности ЭПО альфа (Эпрекс), ЭПО бета (Рекормон) и дарбэпоэтина (ДА) (Аранесп) у диализных и додиализных пациентов. В публикации Авксентьевой М.В. проводился сравнительный анализ затрат на терапию ДА и ЭПО альфа (оригинальный препарат Эпрекс) [3]. Работа Крысанова И.С. и соавт., 2016 [4] посвящена сравнительной оценке применения в реальной клинической практике ЭПО альфа (Эпрекс, Эральфон), ДА (Аранесп) и ЭПО длительного действия (Мирцера) у больных, находящихся на диализе. В данных работах показаны высокие затраты на ведение таких пациентов, однако они были проведены в период 2009–2016 гг. и не во всех работах отражены исследуемые лекарственные препараты, что обуславливает актуальность проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ. Сравнительный клинико-экономический анализ рчЭПО короткого, промежуточного и длительного действия, назначаемых для коррекции нефрогенной анемии у взрослых пациентов с терминальной хронической болезнью почек, нуждающихся в диализной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись:

1. РчЭПО короткого действия – эпоэтин альфа (ЭПО альфа). Торговое наименование: Эральфон®, формы выпуска: 2500 мкг шприц, владелец регистрационного удостоверения (ЛСР-006663/08) – ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия;

2. РчЭПО промежуточного действия – дарбэпоэтин альфа (ДА). Торговое наименование: Аранесп®, формы выпуска: 20 мкг, 30 мкг шприц, владелец регистрационного удостоверения (ЛСР-001710/07) – Амджен, Нидерланды. Торговое наименование Дарбэстим®, форма выпуска 20 мкг, 30 мкг, 40 мкг шприц, владелец регистрационного удостоверения (ЛП-005411) – ЗАО «БИОКАД», Россия;

3. РчЭПО длительного действия – эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль). Торговое наименование: Мирцера®, формы выпуска: 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг шприц, владелец регистрационного удостоверения (ЛСР-002182/08) – Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария;

Первичным источником данных послужили клинические рекомендации KDIGO 2012, обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек, Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии при ХПН, Национальные рекомендации по ХБП, а также ретроспективное, многоцентровое наблюдательное исследование (Choi P, 2013) [5].

⁴ Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года.

⁵ Там же.

⁶ Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек, 2012.

⁷ Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП), 2019.

⁸ Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года.

Поиск и отбор литературных данных по эффективности и безопасности применения рчЭПО для лечения нефрогенной анемии у взрослых пациентов, находящихся на диализе, проводился в доступных медицинских базах данных: база данных PubMed, Кокрановская библиотека Cochrane Library. Ключевые слова: epoetin [All Fields] AND CKD [All Fields] AND ("renal dialysis"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "dialysis"[All Fields]) OR "renal dialysis"[All Fields] OR "dialysis"[All Fields] OR "dialysis"[MeSH Terms]). Глубина поиска составила 15 лет – январь 2006 г. – июль 2020 г., исследования 2005 г. и ранее исключались из дальнейшего анализа.

При отборе работ предпочтение отдавалось мета-анализам, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), систематическим обзорам, затем клиническим исследованиям (КИ) без рандомизации. Из анализа исключались: исследования на животных; исследования, посвященные изучению лекарственной формы препарата; КИ 1–2 фазы; исследования, проводимые в педиатрической и/или гериатрической практике; КИ на когорте додиализных больных, КИ на когорте больных, имеющих сопутствующие заболевания: онкологические заболевания, диабет, ВИЧ-инфекцию и др.

В базе данных PubMed было найдено 140 публикаций, в базе данных Cochrane Library – 4. Для фармакоэкономического анализа с учетом критериев включения и исключения были отобраны 12 публикаций (рис. 1). Шесть работ (4 мета-анализа, 1 систематический обзор, 1 РКИ) были использованы для оценки эффективности и безопасности терапии: данные отчета Всемирной Организации здравоохранения⁹ и пять публикаций в

рецензируемых изданиях [6–10], данные фармакоэкономического исследования [11] были адаптированы к условиям отечественной системы здравоохранения и использованы при проведении фармакоэкономического исследования на национальном уровне, 5 КИ [5, 12–15] послужили источником данных для расчета эквивалентных доз исследуемых ЛП.

Российские и зарубежные клинические рекомендации рекомендуют двухэтапное лечение нефрогенной анемии. Первая фаза – коррекция анемии, целью которой является достижение нижней границы целевого уровня гемоглобина. В первой фазе лечения обычно применяют стартовые дозы рчЭПО¹⁰. Вторая фаза – поддерживающая терапия дозами ЭПО, которые на 20–30% ниже, чем стартовые¹¹. Принимая во внимание, что подбор доз и продолжительность 1 фазы в большей степени зависят от индивидуальных характеристик пациента, клинико-экономический анализ был проведен для поддерживающей фазы лечения из расчета 1 года непрерывной терапии. Для определения стандартных режимов дозирования препаратов ЭПО на стадии поддерживающей терапии (табл. 1) были проанализированы инструкции на медицинские препараты, международные¹² и национальные клинические рекомендации¹³ лечения больных с анемией при терминальной стадии ХБП, находящихся на диализе.

¹⁰ Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП), 2019.

¹¹ Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года.

¹² Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек, 2012.

¹³ Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года.

⁹ WHO EML 2016-2017 – Application for erythropoietin-stimulating agents (erythropoietin type blood factors). WHO EML 2016-2017 – Erythropoietin-stimulating agents December, 2016.

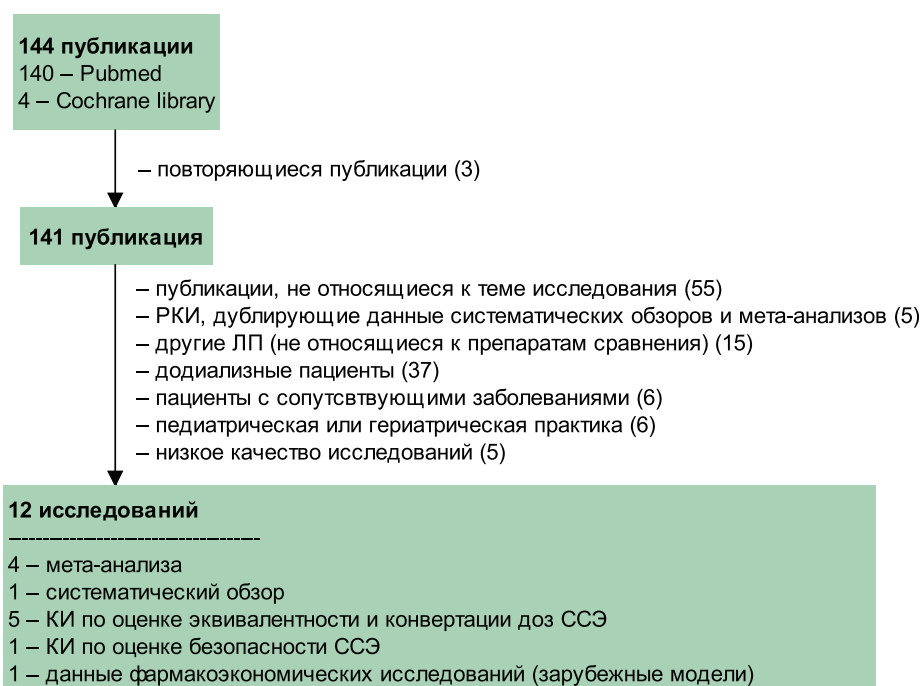


Рисунок 1 – Результаты отбора данных для клинико-экономического анализа

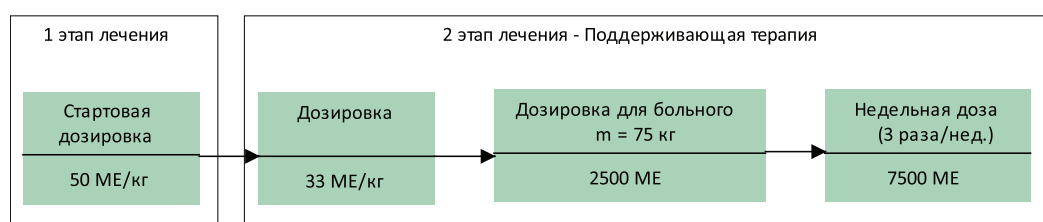


Рисунок 2 – Схема поддерживающей терапии эпоэтином альфа

Больной с ХБП, масса тела 75 кг

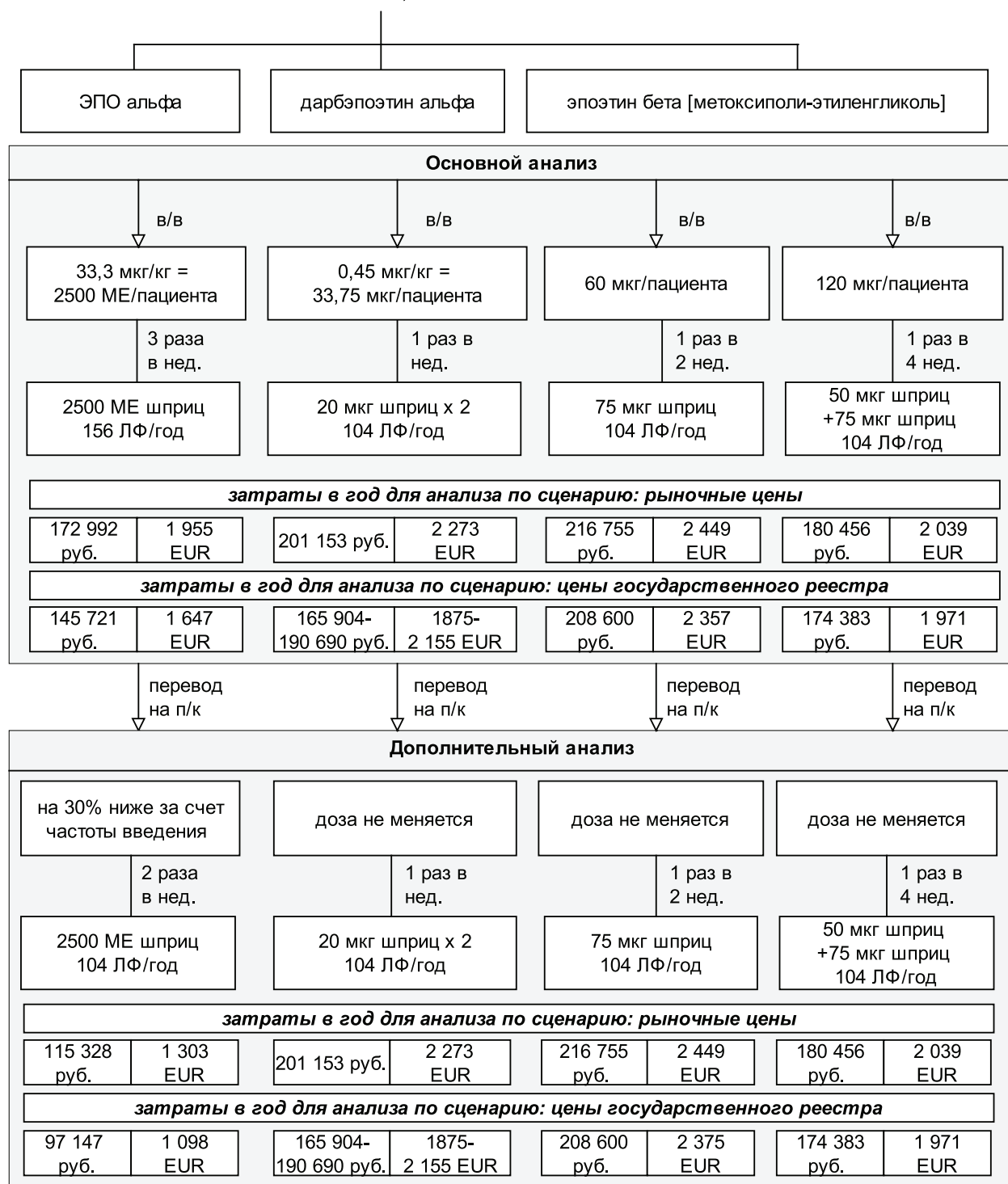


Рисунок 3 – Анализ затрат для ЭСС, применяемых подкожно

Таблица 1 – Алгоритмы поддерживающей лекарственной терапии нефрогенной анемии у целевой когорты больных

Международное непатентованное наименование	Способ введения	Схема поддерживающей терапии
ЭПО альфа	в/в	33,3 МЕ/кг – 3 р. в нед.
	п/к	снижение частоты введения до 1–2 р. в нед. (недельная доза на 30% ниже, чем при в/в)
ДА	в/в	0,45 мкг/кг – 1 р. в нед.
	п/к	0,90 мкг/кг – 1 р. в 2 нед.
ЭПО бета [метоксипо-ли-этиленгликоль]	в/в п/к	при переходе с других рчЭПО, если предыдущая недельная доза: <8000 МЕ/нед. ЭПО альфа
		<40 мкг/нед. ДА
		60 мкг – 1 р. в 2 нед.
		120 мкг – 1 р. в 4 нед.

Таблица 2 – Данные тендерных закупок препаратов стимуляторов эритропоэза (01.01.2020-06.07.2020), предельные цены государственного реестра лекарственных средств

Торговое наименование	МНН	Дозировка	Кол-во ед. в уп.	Цена за уп., руб.	Цена за 1 ЛФ (шприц), руб.
Сценарий 1 – расчет по реальным ценам фармацевтического рынка					
Эральфон	ЭПО альфа	2500МЕ	6	6 653,51	1 108,92
Аранесп	ДА	20 мкг	1	1 934,16	1 934,16
		30 мкг	1	3 289,00	3 289,00
Мирцера	ЭПО бета	50 мкг	1	5 544,48	5 544,48
	(метоксиполи-этиленгликоль)	75 мкг	1	8 336,74	8 336,74
		100 мкг	1	10 222,74	10 222,74
Сценарий 2 – расчет по ценам государственного реестра					
Эральфон	ЭПО альфа	2500МЕ	6	5 095,14	849,19 (934,11 с НДС)
Аранесп	ДА	20 мкг	1	1 666,87	1 666,87 (1 833,56 с НДС)
		30 мкг	1	2 502,22	2 502,22 (2 752,44 с НДС)
Дарбэстим	ДА	20 мкг	1	1450,21	1450,21 (1 595,23 с НДС)
			4	5800,83	1450,21 (1 595,23 с НДС)
			1	2176,51	2176,51 (2 394,16 с НДС)
			4	8706,02	2176,51 (2 394,16 с НДС)
		40 мкг	дозировка не представлена в перечне ЖНВЛП		
Мирцера	ЭПО бета	50 мкг	1	4 900,93	4 900,93 (5 391,02 с НДС)
	(метоксиполи-этиленгликоль)	75 мкг	1	7 293,72	7 293,72 (8 023,09 с НДС)
		100 мкг	1	9 293,47	9 293,47 (10 222,82 с НДС)

Примечание: средняя цена на фармацевтическом рынке за уп. – медиана за 1–2 кв. 2020 г.; * в скобках указана цена за 1 уп. по ценам гос. реестра с учетом НДС

Таблица 3 – Эквивалентные дозы ЭПО

Исходные данные	Коэфф. конверт.	Источник данных	Характеристика источника	Эквивалентная дозировка/нед.	Эквивалентная ЛФ (амп./шпр.)
Клинические исследования					
ЭПО короткого действия → Дарбэпоэтин альфа					
<8000 МЕ/нед.	–	Sulowicz W. et al., 2007 [15]	контролируемое, открытое, рандомизированное КИ с параллельными группами, фаза 3, оценка эффективности и безопасности ЭПО у пациентов с ХБП, n = 572	<40 мкг	20 мкг * 2 ЛФ /нед. 30 мкг/нед.
7500 МЕ/нед.	200:1	Kuwahara M. et al., 2015 [13]	проспективное КИ, оценка эффективности ЭПО у пациентов с ХБП на протяжении 144 недель, n = 297	37,5 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед.
7500 МЕ/нед.	206:1	Fuller D.S. et al., 2018 [17]	анализ данных проспективного, когортного КИ «DOPPS», данные 5 фазы для 9 стран*, 164 медицинские организации, n = 3 281, пациенты с ХБП на диализе	36,4 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед.
7500 МЕ/нед.	222:1	Raymond C.B. et al., 2008 [14]	ретроспективный анализ реальной практики (Канада) в рамках программы Manitoba Renal Program, n = 295, перитонеальный диализ	33,8 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед.

Исходные данные	Коефф. конверт.	Источник данных	Характеристика источника	Эквивалентная дозировка/нед.	Эквивалентная ЛФ (амп./шпр.)
7500 МЕ/нед.	244:1	Raymond C.B. et al., 2008 [14]	ретроспективный анализ реальной практики (Канада) в рамках программы Manitoba Renal Program, n = 1086, гемодиализ	30,7 мкг/нед.	30 мкг/нед. (допущение)
ЭПО короткого действия → Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль]					
7500 МЕ/нед.	255:1	Fuller D.S. et al., 2018 [17]	анализ данных проспективного, когортного КИ «DOPPS», данные 5 фазы для 9 стран*, 164 медицинские организации, n = 3 281, пациенты с ХБП на диализе	59 мкг/2 нед. 118 мкг/4 нед.	75 мкг * 2 ЛФ /мес. 75+50 мкг /мес.
Дарбэпоэтин альфа → Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль]					
24,1 мкг/нед.	1:1,17	Choi P. et al., 2013 [5]	ретроспективное многоцентровое исследование, изучение и определение коэффициента эквивалентности средне-взвешенных доз ЭПО у пациентов с ХБП, находящихся на диализе, n = 302	28,6 мкг/нед. 57,2 мкг/2 нед. 114,4 мкг/4 нед.	75 мкг * 2 ЛФ /мес. 75+50 мкг /мес.
30,7 мкг/нед.	1:0,93	Kuwahara M. et al., 2015 [13]	проспективное КИ, оценка эффективности ЭПО у пациентов с ХБП на протяжении 144 недель, n = 297	28,6 мкг/нед. 57,2 мкг/2 нед. 114,4 мкг/4 нед.	75 мкг * 2 ЛФ /мес. 75+50 мкг /мес.
<40 мкг	–	Sulowicz W. et al., 2007 [15]	контролируемое, открытое, рандомизированное КИ с параллельными группами, фаза 3, оценка эффективности и безопасности ЭПО у пациентов с ХБП, n = 572	60 мкг/2 нед. 120 мкг/мес.	75 мкг * 2 ЛФ /мес. 75+50 мкг /мес.
Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль] → Дарбэпоэтин альфа					
118 мкг/4 нед.	0.89: 1	Fuller D.S. et al., 2018 [17]	анализ данных проспективного, когортного КИ «DOPPS», данные 5 фазы для 9 стран*, 164 медицинские организации, пациенты с ХБП на диализе n = 3 281	>26,3 мкг/нед	30 мкг
27,4 мкг/нед.	1,06:1	Donck J. et al., 2014 [12]	мультицентровое, наблюдательное КИ, поиск эквивалентных доз ЭПО в реальной практике у пациентов с ХБП, n = 1027, гемодиализ	25,6 мкг/нед.	30 мкг
Международные и российские рекомендации					
ЭПО короткого действия → Дарбэпоэтин альфа					
7500 МЕ/нед.	200:1	KDIGO, 2012 ¹⁴	Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек, 2012 год	37,5 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед.
7500 МЕ/нед.	200:1	Российские рекомендации 2014 ¹⁵	Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года	37,5 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед.
7500 МЕ/нед.	200:1	Инструкции на ЛП	Официальные инструкции на лекарственные препараты, утвержденные Минздравом – (grls.rosminzdrav.ru)	37,5 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед.
7500 МЕ/нед.	240:1	Федеральные рекомендации 2014 ¹⁶	Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической почечной недостаточности, 2014 год	31,25 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед. 30 мкг/нед. (допущение)
ЭПО короткого действия → Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль]					
<8000	–	Инструкции на ЛП	Официальные инструкции на лекарственные препараты, утвержденные Минздравом – (grls.rosminzdrav.ru)	60 мкг/2 нед. 120 мкг/мес.	75 мкг * 2 ЛФ /мес. 75+50 мкг /мес.
Дарбэпоэтин альфа → Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль]					
<40 мкг	–	Инструкции на ЛП	Официальные инструкции на лекарственные препараты, утвержденные Минздравом – (grls.rosminzdrav.ru)	60 мкг/2 нед. 120 мкг/мес.	75 мкг * 2 ЛФ /мес. 75+50 мкг /мес.

Примечание: *включенные в анализ страны: Бельгия, Франция, Германия, Италия, Россия, Испания, Швеция, Турция, Великобритания.

¹⁴ Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012.

¹⁵ Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года.

¹⁶ Там же.

Таблица 4 – Количество годовых в/в доз рЧЭПО для поддерживающей терапии – основной анализ

МНН	Средняя дозировка на m=75 кг	Кратность приема	Эквивалентная ЛФ	Кол-во приемов	Кол-во ЛФ
ЭПО альфа	2500 МЕ	3 р. /нед.	2500 МЕ	156	156
ДА	37,5 мкг	1 р. /нед.	20+20 мкг	52	104
Эпоэтин бета (метоксиполи-этиленгликоль)	60 мкг	1 р. /2 нед.	75 мкг	26	26
	120 мкг	1 р. /4 нед.	75+50 мкг	13	26

Таблица 5 – Анализ минимизации затрат применения ЭПО в/в

ЛП	МНН	Кол-во ЛФ в год	Стоимость 1 ЛФ, руб. /евро	Затраты в год, руб. (евро)	Разница при переходе на ЭПО альфа	
					руб. / евро	%
Сценарий 1 – Расчет по реальным ценам фармацевтического рынка						
Эральфон 2500 МЕ	эпоэтин альфа	156	1 108,92 / 12.53 €	172 992 / 1 955 €	---	---
Аранесп 20 мкг	дарбэпоэтин альфа	104	1 934,16 / 21.85 €	201 153 / 2 273 €	- 28 161 / - 318 €	-14
Мирцера 75 мкг	эпоэтин бета (метоксиполи-этиленгликоль)	26	8 336,74 / 94.20 €	216 755 / 2 449 €	- 43 763 / - 494 €	-20
Мирцера 50 мкг+75 мкг		13	5 544,48 / 62.65 €	180 456	- 7 464	-4
		13	8 336,74 / 94.20 €	2 039 €	- 84 €	
Сценарий 2 – Расчет по ценам государственного реестра						
Эральфон 2500 МЕ	эпоэтин альфа	156	934,11 / 10.55 €	145 721 /1 647 €	---	---
Аранесп 20 мкг	дарбэпоэтин альфа	104	1 833,56 / 20.72 €	190 690 /2 155 €	- 44 969 / -508 €	-24
Дарбэстим 20 мкг	дарбэпоэтин альфа	104	1 595,23 / 18.03 €	165 904 /1 875 €	- 20 183 / - 228 €	-12
Мирцера 75 мкг	эпоэтин бета (метоксиполи-этиленгликоль)	26	8 023,09 / 90.66 €	208 600 /2 357 €	- 62 879 / -710 €	-30
Мирцера 50 мкг+75 мкг		13	5 391,02 /60.92 €	174 383	- 28 662	-16
		13	8 023,09 /90.66 €	1 971 €	- 324 €	

Согласно рекомендациям KDIGO, 2012 у гемодиализного пациента наиболее эффективной является частота введения короткодействующих ССЭ – ЭПО альфа – 3 раза в неделю, среди препаратов пролонгированного действия ДА обычно начинают с дозы 0,45 мкг/кг массы тела 1 раз в неделю подкожно (п/к) или внутривенно (в/в) для больных, находящихся на диализе, в поддерживающей фазе лечения продолжают вводить ДА один раз в неделю или переходят на введение один раз каждые две недели, повышая исходную дозу вдвое, наиболее оптимальным режимом дозирования метоксиполиэтиленгликоль эпоэтина бета является введение препарата каждые 4 недели. У больных, не получающих лечения диализом или получающих лечение перитонеальным диализом, предпочтительно использовать п/к введение, а при гемодиализе – в/в. Важно отметить, что для короткодействующих ССЭ эффективность п/к введе-

ния у гемодиализных пациентов выше, чем в/в, что позволяет снизить недельную дозу вводимого препарата на 30%, в то время как для долгодействующих ССЭ эффективность п/к и в/в введения является эквивалентной.

Горизонт исследования составил 1 год непрерывной терапии эритропоэтинами. Так как современные подходы к терапии анемии зачастую предполагают начало коррекции анемии на додиализном этапе лечения ХБП, то при расчете затрат для эпоэтина бета длительного действия в исследование были включены пациенты, находящиеся на диализе и ранее получавшие препараты ЭПО в объеме, эквивалентном средней поддерживающей дозе ЭПО альфа или ДА (<8000 МЕ/нед и <40 мкг/нед. соответственно).

Расчет затрат проводился по двум сценариям: по данным тендерных закупок исследуемых препаратов в 2020 году (01.01.2020-06.07.2020), а также по пре-

дельным отпускным ценам производителя (включая налог на добавленную стоимость, НДС), так как все исследуемые лекарственные формы включены в действующий перечень «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» (ЖНВЛП). Согласно инструкции на ЛП предварительно заполненные шприцы используются только для одной инъекции, в связи с чем, при расчете затрат принималось во внимание, что при необходимости введения одному пациенту части дозы остаток невостребованного ЛП в шприце утилизируется и не используется. В этой связи для фармакоэкономического анализа была рассчитана цена за 1 лекарственную форму (ЛФ) (шприц) (табл. 2). Средняя цена за упаковку на фармацевтическом рынке определялась как медиана среди всех цен завершающих тендерных закупок к моменту проведения исследования (основной анализ – сценарий 1) или как цена государственного реестра + налог на добавленную стоимость (НДС – 10%) (основной анализ – сценарий 2).

Для дарбэпоэтина с торговым наименованием Дарбэстим, который является воспроизведенным ЛП, данные по продажам за анализируемый период (01.01.2020-06.07.2020) отсутствовали, с 02.09.2020 лекарственный препарат был включен в перечень ЖНВЛП, поэтому для него произведен расчет по ценам государственного реестра. При пересчете затрат в евро использовался среднегодовой курс евро в 2021 г. – 1 евро = 88,5 руб.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мета-анализ Amato, 2017 [6] результатов 30 исследований охватывал выборку из 7843 пациентов с ХБП, из которых 21 исследование включало пациентов на гемодиализе или перитонеальном диализе. Результаты показали равную эффективность и безопасность эпоэтина альфа, ДА и эпоэтина бета [метоксиполиэтиленгликоль], однако ДА статистически достоверно превосходил ЭПО альфа по снижению числа трансфузий. В мета-анализ Saglimbene, 2017 [9] было включено 27 публикаций (n=5410): 7 – додиализные пациенты, 19 – пациенты, находящиеся на диализе, 1 – пациенты, требующие пересадки почки. Установлено, что эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль] в различных дозировках достоверно мало отличается по профилю безопасности и эффективности в сравнении с ЭПО альфа и ДА. В мета-анализ Palmer, 2014 [7] была включена 21 публикация (n=8328). Сравнительный анализ ДА и плацебо – 1 публикация; ДА и эпоэтина альфа – 16; ДА и эпоэтина бета (метоксиполиэтиленгликоль) – 4; ДА в разных режимах дозирования – 3; анализ различных способов введения ДА (в/в или п/к) – 4. Выявлено, что ДА снижал количество трансфузий у больных с ХБП 3-5 стадии, но не влиял на смертность и качество жизни больных, и

его общая эффективность была сопоставима с аналогами (ЭПО альфа, эпоэтином бета [метоксиполиэтиленгликоль]). В другом мета-анализе Palmer, 2014 [8], который включал 56 публикаций и 15596 больных, также не было выявлено различий в эффективности и безопасности ЭПО альфа в сравнении с ДА и эпоэтином бета (метоксиполиэтиленгликоль). Систематический обзор Wilhelm-Leen, 2014 [16] также показал, что ДА по эффективности и безопасности эквивалентен эпоэтину альфа. В многоцентровом рандомизированном контролируемом открытом исследовании Locatelli, 2019 [10] изучалась безопасность применения эпоэтина бета (метоксиполиэтиленгликоль) в сравнении с ЭПО альфа, ЭПО бета и ДА у 2818 пациентов с СКД (диализные и додиализные пациенты) с анемией в анамнезе. Исследователями установлено, что у целевой когорты больных прием эпоэтина бета (метоксиполиэтиленгликоль) один раз в месяц по безопасности в отношении случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений или смертности от всех причин не хуже препаратов-аналогов. Таким образом, на основании проанализированных данных мета-анализов, систематического обзора и РКИ был сделан вывод о сопоставимой эффективности в достижении целевых значений Hb и безопасности ЭПО альфа относительно ДА и эпоэтина бета (метоксиполиэтиленгликоль).

На следующем этапе проводимого исследования нами была рассчитана доза ЭПО альфа для этапа поддерживающей терапии согласно инструкции на ЛП. Так, для поддерживающей терапии рекомендовано снижение стартовой дозы 50 МЕ/кг в 1,5 раза (рис. 2).

Был проведен анализ ряда исследований [5, 12–15, 17], посвященных расчету коэффициентов конвертации доз ЭПО в эквивалентные. Полученные результаты (табл. 3) позволили обосновать выбор эквивалентных доз препаратов ЭПО различных поколений для среднестатистического больного с массой тела 75 кг.

Стоит отметить, что при конвертации короткодействующих ЭПО в ДА коэффициенты пересчета доз варьировали от 200:1 до 244:1, при конвертации доз короткодействующих ЭПО в метоксиполиэтиленгликоль – эпоэтин бета – коэффициент конвертации составлял 255:1, либо же указывалось, что недельная доза эпоэтина альфа менее 8000 мкг эквивалентна 60 мкг/1 раз в 2 недели либо 120 мкг/1 раз в 4 недели. При выборе эквивалентных доз акцент делался на коэффициентах, рекомендуемых международными и российскими клиническими рекомендациями и руководствами, а также коэффициентах пересчетов, используемых в реальной клинической практике [17]. Одним из ограничений модели также является тот факт, что в реальной клинической практике под-

держивающие дозы, которые могут получать пациенты с анемией при ХБП, находящиеся на диализе, могут существенно варьировать и в большей мере зависят от индивидуальных характеристик больных.

Таким образом, были определены и научно обоснованы эквивалентные дозы ССЭ для основного клинико-экономического исследования:

- Эпоэтин альфа – 2500 МЕ * 3 раза в неделю при в/в введении (согласно инструкции по применению и клиническим рекомендациям);
- Дарбэпоэтин альфа – 20+20 мкг (30,7–40 мкг) * 1 раз в неделю (дозировка 30 мкг/нед. включена в анализ чувствительности);
- Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль] – 75 мкг (57,2–60 мкг) * 1 раз в 2 недели или 75+50 мкг (114,4–120 мкг) * 1 раз в 4 недели. При этом в ряде исследований отмечается, что доза ЭПО длительного действия у пациентов на диализе может варьировать от 100–200 мкг/4 недели (100 мкг (n=585) [18], 119 мкг (n=63) [19], 100–200 мкг (n=60) [20], 115 мкг (n=184) [21], 153 мкг (n=3281) [17]). В настоящем исследовании расчеты проведены для пациентов, получающих высокие дозы ЭПО длительного действия, эквивалентные дозам согласно клиническим рекомендациям.

В таблице 4 представлены результаты расчета количества в/в инъекций ССЭ в год в расчете на 1 пациента с терминальной стадией ХБП (при средней массе тела 75 кг).

Таким образом, в среднем частота инъекций эпоэтинов короткого действия составляет 156 в год, дарбэпоэтина альфа – 52 инъекции в год, эпоэтина бета [метоксиполиэтиленгликоль] – 13 инъекций или 26 инъекций в год для схем 1 раз/4 недели и 1 раз/2 недели соответственно.

Результаты основного клинико-экономического анализа минимизации затрат для ЛП, применяемых в/в представлены в таблице 5.

Выявлено, что при расчете по тендерным ценам в системе государственных закупок (данные 2020 г.) стоимость лечения анемии эпоэтином альфа 2500 МЕ составит 172 992 руб. (1 955 €) в расчете на одного больного в год. В сравнении с ДА применение эпоэтина альфа позволит снизить затраты на 28 161 руб. (318 €) в год в расчете на одного больного (14%). В сравнении с эпоэтином бета (метоксиполиэтиленгликоль) эпоэтин альфа позволяет сэкономить от 4 до 20%.

При расчете по ценам государственного реестра, разница в затратах будет являться более существенной – в сравнении с ДА затраты ниже на четверть (–24%), в сравнении с эпоэтином бета (метоксиполиэтиленгликоль) разница в затратах варьировала от –16% до –30%.

Стоит отметить, что у диализных больных ЭПО

короткого действия могут применяться также подкожно, что позволяет сократить на 20–30% вводимую дозу и, соответственно, затраты на лекарственные препараты. Далее на рисунке 3 представлены результаты анализа минимизации затрат в сравнительном аспекте для исследуемых препаратов при п/к введении.

Так как при п/к введении ЭПО альфа пациенту для достижения схожего эффекта требуется доза до 30% меньше, чем при в/в введении, это позволяет использовать меньшую кратность введения препарата (2 раза в неделю), что в свою очередь позволяет на треть сократить затраты на фармакотерапию с 172 992 руб. до 115 328 руб. (с 1 955 € до 1 303 €) или с 145 721 руб. до 97 147 руб. (с 1 647 € до 1 098 €) для рыночных цен и цен государственного реестра соответственно. ССЭ пролонгированного действия также могут применяться п/к, однако корректировка вводимой дозы не проводится.

Таким образом при переходе с в/в на п/к введение исследуемых ССЭ экономия при выборе эпоэтина альфа для коррекции нефрогенной анемии может достигать 50% (36–47% и 44–53% для рыночных цен и цен государственного реестра соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным российских клинических рекомендаций по лечению ХБП, мета-анализов [6–9], клинических [10] и ретроспективных исследований [17] с высоким уровнем убедительности можно констатировать, что в эффективности разных ЭСП для коррекции анемии не выявлено существенных различий. Также не показано существенных различий между оригинальными и биоподобными эпоэтинами [6, 22, 23]. Вместе с тем, известны случаи увеличения парциальной аплазии эритроцитов при использовании некоторых локально произведенных эпоэтинов (в Азии и Латинской Америке), что долго сопровождаться применением строгих протоколов одобрения биоподобных препаратов регуляторными органами отдельных стран, в том числе РФ¹⁷. Применение ЭСП позволяет достичь целевых показателей гемоглобина (100–120 мг/мл) при поддерживающей терапии в течение 6 месяце в и более у более чем 80% пациентов [24].

Настоящее исследование позволило актуализировать ранее полученные данные аналогичного исследования Крысанов, 2019 [25]. Предыдущее исследование включало маркетинговый анализ цен за 3 квартала 2018 года (01.01.2018–31.09.2018), в настоящем исследовании цены на лекарственные препараты были актуализированы согласно тендер-

¹⁷ Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). 2019

ным закупкам, проведенным в 2020 году (01.01.2020–06.07.2020), также в связи с обязательной перерегистрацией предельных отпускных цен производителей на ЛП, включенные в перечень ЖНВЛП, был проведен дополнительный анализ стоимости лечения, рассчитанной на основании цен государственного реестра.

Актуализированные результаты также свидетельствуют о том, что при применении в эквивалентных поддерживающих дозах у взрослых пациентов, ранее получавших терапию ЭПО, эпоэтин альфа (Эральфон®) при равной эффективности и безопасности имеет экономическое преимущество относительно дарбэпоэтина альфа (Аранесп®) и эпоэтина бета (метоксиполи-этиленгликоль) (Мирцера®) как при в/в, так и при п/к введении исследуемых лекарственных препаратов. Стоит отметить, что для больных, получающих диализ, предпочтительным является в/в введение, однако переход на п/к введение препарата также может быть рассмотрена для такой когорты больных. Для короткодействующих ССЭ эффективность п/к введения выше, чем в/в, что позволяет сократить кратность применения препаратов данной группы (2 раза в неделю), сократить вводимую дозу и затраты на лекарственную терапию относительно долгодействующих ССЭ на 30%, чья эффективность при п/к и в/в введении представляется равной при исследованных частотах дозирования¹⁸. При этом стоит отметить, что в реальной клинической практике не всем больным может подойти п/к метод введения, ввиду высокой болезненности таких инъекций для пациента или иных клинических особенностей.

Анализ чувствительности полученных в настоящем исследовании данных к изменению режима дозирования дарбэпоэтина альфа показал, что при снижении вводимой еженедельно дозы ДА с 2 ЛФ*20 мкг/нед. до 30 мкг (1 ЛФ*30 мкг) ([14, 15]), затраты в год на терапию эпоэтином альфа будут несущественно выше, чем дарбэпоэтином: в сравнении с ТН Аранесп стоимость терапии эпоэтином альфа в год выше на 1% (172 992 руб. и 171 028 руб. или 1 955 € и 1 933 €) или 2% (145 721 руб. и 143 127 руб. или 1 647 € и 1 617 €) при расчете по рыночным ценам и ценам государственного реестра соответственно; в сравнении с ТН Дарбэстим 30 мкг однократно в неделю стоимость терапии эпоэтином альфа в год выше на 17% (145 721 руб. и 124 496 руб. или 1 647 € и 1 407 €) при расчете по ценам государственного реестра, то есть результаты расчетов относительно воспроизведенного ДА являются чувствительными к изменению режима дозирования. Таким образом, для когорты больных, получающих ДА с недельной дозой

30 мкг, можно принять разницу в затратах годовой стоимости лечения в сравнении с оригинальным ДА 1–2% как не существенную, и в сравнении с воспроизведенным ЛП как существенную (17%).

Анализ чувствительности полученных данных к изменению режима дозирования ЭПО длительного действия со схемы 120 мкг 1 раз в 4 недели (13 ЛФ в год) до 120 мкг 1 раз в месяц (12 ЛФ в год) показал, что разница в затратах варьировала в пределах +4% до –9%, и зависит от методики расчета цен: расчет по реальным рыночным ценам или по ценам ЖНВЛП соответственно. Стоит отметить, что проведенные расчеты имеют ограничения и отражают затраты в сравнительном аспекте у пациентов, получающих высокие дозы Мирцеры (более 100 мкг в месяц), которые согласно коэффициентам пересчета по международным и российским клиническим рекомендациям являются эквивалентными режиму дозирования эпоэтина альфа 2500 МЕ/пациента * 3 раза в неделю (7500 МЕ/неделю). Масштабное исследование, проведенное в 9 странах мира, в т.ч. и в РФ показывает, что в реальной клинической практике средние назначаемые ЭПО длительного действия близки к высоким дозам [17].

Стоит отметить, что в исследовании Крысанова и соавт. 2016 г. [4] также изучалось применение эпоэтинов короткого, промежуточного и длительного действия у больных с нефрогенной анемией на гемодиализе. Пациенты получали разные дозировки препаратов в зависимости от целевого значения гемоглобина, так для достижения показателя 9 ± 1 г/дл в среднем больные получают эпоэтин альфа (биоаналог) 2558 МЕ/3 раза в неделю (7674 МЕ/недельная доза), ДА 25 мкг в неделю и ЭПО длительного действия 161 мкг в месяц. При допущении о пренебрежении разницей в расчетных значениях разовых доз до 6%, указанные выше дозы будут эквивалентны: эпоэтин альфа шприц 2500 МЕ * 3 р. в неделю – при пренебрежении погрешностью в 2%, дарбэпоэтин шприц 30 мкг * 1 р. в неделю – при условии использования шприца на 30 мкг для достижения разовой дозы 25 мкг и эпоэтин бета (метоксиполи-этиленгликоль) 100+50 мкг * 1 р. в 4 недели – при пренебрежении погрешностью в 6%. При этом стоит отметить, что в настоящем исследовании ЭПО альфа 2500 МЕ был по цене сопоставим с ДА 30 мкг (разница в затратах не превышала 2%) и являлся более экономичным в сравнении с ЭПО бета (метоксиполи-этиленгликоль) 75+50 мкг, таким образом, можно сделать заключение о сопоставимых затратах в сравнении с ДА и экономическом преимуществе в сравнении с ЭПО бета длительного действия 100+50 мкг, так как препарат с дозировкой 100 мкг имеет более высокую стоимость за уп. в сравнении с формой выпуска меньшей дозировки.

¹⁸ Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек, 2012.

Полученные результаты сравнения для в/в введения в паре ЭПО альфа и ЭПО бета длительного действия *1р./2 нед. нечувствительны к росту цен на ЭПО альфа (Эральфон®) до +20%, результаты сравнения в паре ЭПО альфа и ДА 20 мкг/нед. малочувствительные – при росте цен до +15% ЭПО альфа остается экономически более выгодной альтернативой. При этом в паре ЭПО альфа и эпоэтин бета (метоксиполи-этиленгликоль)*1р./ 4 нед. результаты являются чувствительными к росту цен на ЭПО альфа на 5% и выше. Результаты сравнения для п/к введения нечувствительны к росту цен на ЭПО альфа (будет являться более экономичным даже при росте цен на 50%).

Полученные выводы являются актуальными

при расчете затраты на одного пациента с средней массой тела 75 кг, и при допущении об округлении количества лекарственных форм на одну инъекцию до целых, для других значений массы тела расчеты могут отличаться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при равной эффективности и безопасности исследуемых ЛП ЭПО альфа 2500 МЕ 3 раза в неделю при в/в и п/к введении является более экономичной лекарственной технологией относительно дарбэпоэтина 40 мкг 1 раз в неделю и эпоэтина бета (метоксиполи-этиленгликоль) при схеме как 60 мкг 2 раза в месяц, так и 120 мкг 1 раз в месяц.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование проведено при финансовой поддержке фармацевтической компании «Сотекс», Россия. Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.С. Крысанов – разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное утверждение статьи;
В.Ю. Ермакова – редактирование статьи, планирование и разработка дизайна исследования;
Л.Б. Васькова – редактирование статьи, планирование и разработка дизайна исследования;
М.В. Тяпкина – сбор материала, обработка данных, написание и редактирование статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Spinowitz B., Pecoits-Filho R., Winkelmayer W.C., Pergola P.E., Rochette S., Thompson-Leduc P., Lefebvre P., Shafai G., Bozas A., Sanon M., Krasa H.B. Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review // J. Med. Econ. – 2019. – Vol. 22, No.6. – P. 593–604. DOI: 10.1080/13696998.2019.1588738.
2. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Морозов А.Л. Фармакоэкономическая оценка применения препаратов эритропоэтинов для лечения анемии у больных хронической почечной недостаточностью // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – №3. – С. 39–44.
3. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Лесничева М.В., Некрасова Н.И. Клинико-экономический анализ применения препарата Аранесп (дарбэпоэтин альфа) для лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2009. – № 2. – С. 35–39.
4. Крысанов И.С., Факеева Т.С., Котенко О.Н. Фармакоэкономический анализ применения дарбэпоэтина альфа для коррекции анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе или на перитонеальном диализе // Качественная клиническая практика. – 2016. – №3. – С. 4–11.
5. Choi P., Farouk M., Manamley N., Addison J. Dose conversion ratio in hemodialysis patients switched from darbepoetin alfa to PEG-epoetin beta: AFFIRM study // Adv. Ther. – 2013. – Vol. 30, No.11. – P. 1007–1017. DOI: 10.1007/s12325-013-0063-y.
6. Amato L., Addis A., Saulle R., Trotta F., Mitrova Z., Davoli M. Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // J. Nephrol. – 2018. – Vol. 31, No.3. – P. 321–332. DOI: 10.1007/s40620-017-0419-5.
7. Palmer S.C., Saglimbene V., Craig J.C., Navaneethan S.D., Strippoli G.F. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Vol. 31, No.3. – Art. No. CD009297. DOI: 10.1002/14651858.CD009297.pub2.
8. Palmer S.C., Saglimbene V., Mavridis D., Salanti G., Craig J.C., Tonelli M., Wiebe N., Strippoli G.F. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. – Vol. 8, No.12. – Art. No.CD010590. DOI: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.
9. Saglimbene V.M., Palmer S.C., Ruospo M., Natale P., Craig J.C., Strippoli G.F. Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – Vol. 7, No.8. – Art. No.CD009904. DOI: 10.1002/14651858.CD009904.pub2.
10. Locatelli F., Hannedouche T., Fishbane S., Morgan Z., Oguey D., White W.B. Cardiovascular Safety and All-Cause Mortality of Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta and Other Erythropoiesis-Stimulating Agents in Anemia of CKD: A Randomized Noninferiority Trial // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2019. – Vol. 14, No.12. – P. 1701–1710. DOI:10.2215/CJN.01380219
11. Cuesta Grueso C., Poveda Andrés J.L., Garcia Pellicer J., Romá Sánchez E. Análisis de minimización de costes de darbepoetina alfa frente a epoetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis [Cost minimisation analysis for darbepoetin alpha vs. epoetin alpha in chronic kidney disease patients on haemodialysis]

- // Farm. Hosp. – 2010. – Vol. 34, No.2. – P. 68–75. DOI: 10.1016/j.farma.2009.12.001. Spanish.
12. Donck J., Gonzalez-Tabares L., Chanliau J., Martin H., Stamatelou K., Manamley N., Farouk M., Addison J. Preservation of Anemia Control and Weekly ESA Dosage After Conversion from PEG-Epoetin Beta to Darbepoetin Alfa in Adult Hemodialysis Patients: The TRANSFORM Study // *Advances in Therapy*. – 2014. – Vol. 31, No.11. – P. 1155–1168. DOI: 10.1007/s12325-014-0161-5.
 13. Kuwahara M., Mandai S., Kasagi Y., Kusaka K., Tanaka T., Shikuma S., Akita W. Responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in patients with chronic kidney disease // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2015. – Vol. 19, No.4. – P. 598–605. DOI: 10.1007/s10157-014-1023-9.
 14. Raymond CB, Wazny LD, Vercaigne LM., Lesperance E.M., Skwarchuk D.E., Bernstein K.N. Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa within the Manitoba Renal Program: evaluation of dose ratios // *CANNT J.* – 2008. – Vol. 18, No.1. – P. 39–43.
 15. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.P., Balla J., Csiky B., Harris K., Ehrhard P., Beyer U. PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 2, No.4. – P. 637–646. DOI: 10.2215/CJN.03631006.
 16. Wilhelm-Leen E.R., Winkelmayer W.C. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: systematic review and meta-analysis // *Am J Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 66, No.1. – P. 69–74. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.12.012.
 17. Fuller D.S., Robinson B.M., Locatelli F., Pisoni R.L. Patterns of Erythropoiesis-Stimulating Agent Use in European Hemodialysis Patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study // *Nephron.* – 2018. – Vol. 140, No.1. – P. 24–30. DOI: 10.1159/000490202.
 18. Frimat L., Amirou M., Jaulin J.P., Sinnasse-Raymond G., Pau D., Zaoui P., Rostoker G.; Impact of comorbidities on hemoglobin stability in patients with chronic kidney insufficiency on hemodialysis, treated with CERA in current practice: The MIRIAD study // *Nephrol. Ther.* – 2019. – Vol. 15, No.3. – P. 162–168. French. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.11.006.
 19. Oka S., Obata Y., Torigoe K., Torigoe M., Abe S., Muta K., Ota Y., Kitamura M., Kawasaki S., Hirose M., Uramatsu T., Yamashita H., Arai H., Mukae H., Nishino T. A Comparative Study of the Hemoglobin-Maintaining Effects Between Epoetin-β Pegol and Darbepoetin-α in Patients with Chronic Kidney Disease During 3 Months Before Dialysis Initiation. *Drugs R D.* – 2017. – Vol. 17, No.3. – P. 389–96. DOI: 10.1007/s40268-017-0188-6.
 20. Chacón-Araya M., Rey-Rodríguez D., Rodríguez De León F., Ramos-Esquivel A., Sunning T. Time spent on erythropoietin stimulating agents administration in hemodialysis centers in Panama: a time and motion study // *J. Med. Econ.* – 2019. – Vol. 22, No.8. – P. 736–741. DOI: 10.1080/13696998.2019.1600527.
 21. Kacarska-Fotevska I.I., Volckova N., Ilievska K., Donev D. Safety and Efficacy of Methoxy Polyethylene Glycol-epoetin Beta in Anemia Treatment in Patients on Hemodialysis: a Macedonian Experience // *Med. Arch.* – 2020. – Vol. 74, No.2. – P. 109–114. DOI: 10.5455/medarh.2020.74.109-114.
 22. Belleudi V., Trotta F., Addis A., Ingrassiotta Y., Ientile V., Tari M., Gini R., Pastorello M., Scodotto S., Cananzi P., Traversa G., Davoli M., Trifirò G.; Italian Biosimilar Network (ItaBioNet). Effectiveness and Safety of Switching Originator and Biosimilar Epoetins in Patients with Chronic Kidney Disease in a Large-Scale Italian Cohort Study // *Drug Saf.* – 2019. – Vol. 42, No.12. – P. 1437–1447. DOI: 10.1007/s40264-019-00845-y.
 23. Arantes L.H. Jr., Crawford J., Gascon P., Latymer M., Launay-Vacher V., Rolland C., Scotte F., Wish J. A quick scoping review of efficacy, safety, economic, and health-related quality-of-life outcomes of short- and long-acting erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of chemotherapy-induced anemia and chronic kidney disease anemia // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2018. – Vol. 129. – P. 79–90. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.010.
 24. Магдеев Р.М., Немоляева Е.К., Кондратьева Д.А., Жу-нева М.В. Фармакоэпидемиология препаратов, использующихся для коррекции анемии у пациентов на заместительной почечной терапии // *Фармакоэкономика: теория и практика.* – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 56. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakekonomika.2021.060.
 25. Крысанов И.С., Ермакова В.Ю., Васькова Л.Б., Тяпки-на М.В. Клинико-экономический анализ применения препаратов эритропоэтина для терапии анемии у взрослых больных, получающих заместительную тера-пию терминальной хронической болезни почек // *Ти-хоокеанский мед. журн.* – 2019. – №1. – С. 50–56. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.50-56

АВТОРЫ

Крысанов Иван Сергеевич – кандидат фар-мацевтических наук, доцент, заведующий курсом фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП»; начальник от-дела клинико-экономического анализа Института клинико-экономической экспертизы и фармакоэ-кономики. ORCID ID: 0000-0002-3541-1120. E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Ермакова Виктория Юрьевна – кандидат фар-мацевтических наук, доцент кафедры химии Перво-го МГМУ им. И.М. Сеченова; генеральный директор Института клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики. ORCID ID: 0000-0002-4822-7226. E-mail: ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru

Васькова Лариса Борисовна – кандидат фарма-цевтических наук, доцент, доцент кафедры организа-ции и экономики фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченов-ский университет). ORCID ID: 0000-0003-3579-7577. E-mail: vaskovalb@mail.ru

Тяпкина Марина Владимировна – старший преподаватель кафедры организации и экономи-ки фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский уни-верситет). ORCID ID: 0000-0002-6709-0317. E-mail: marina-tya@ro.ru

УДК: 615.12:616.218.2(470.638)



ИССЛЕДОВАНИЕ И АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНОГО РОЗНИЧНОГО РЫНКА АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В.В. Прокопенко¹, Т.И. Кабакова¹, М.В. Черников¹, А.Б. Горячев², С.А. Михайлова¹, О.И. Кныш³

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации

625048, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

E-mail: abgor61@gmail.com

Получено 10.08.2021

Принята к печати 03.10.2021

Цель. Анализ регионального фармацевтического рынка антигистаминных препаратов, направленный на оптимизацию ассортиментного портфеля аптечных организаций и совершенствование процесса лекарственного обеспечения конечных потребителей.

Материалы и методы. В исследовании использовались: контент-анализ нормативных документов; метод документального наблюдения за объемами реализации антигистаминных препаратов; метод социологического опроса. Объектом исследования служили регистры бухгалтерского учета в 32-х аптечных организациях за 2020 г., а также результаты социологического опроса 174 респондентов – потребителей антигистаминных лекарственных препаратов.

Результаты. Классификационный анализ 38 международных непатентованных наименований антигистаминных лекарственных средств, представленных 187 наименованиями препаратов, выявил превалирование на российском фармацевтическом рынке препаратов первого поколения (63%), зарубежного производства (55%). На региональном уровне в обращении находится 66 наименований лекарственных препаратов, из которых 50% составляют препараты второго поколения. Анализ стоимости показал достаточную широту ценового предложения и экономическую доступность антигистаминных препаратов для пациентов. Социологический опрос выявил, что 46% потребителей готовы платить за необходимые препараты в ценовом диапазоне «свыше 100 и до 500 рублей» (свыше 1,38\$ и до 6,88\$) за одну условную упаковку. Сформирован медико-демографический портрет потребителя антигистаминных лекарственных препаратов на региональном уровне и разработаны методические рекомендации для фармацевтических работников по управлению ассортиментным портфелем аптечных организаций.

Заключение. В результате исследования установлены сезонные пики потребления антигистаминных препаратов; постепенное обновление ассортиментного портфеля аптек за счет роста потребления антигистаминных препаратов второго и третьего поколений; рост прибыли аптек идет за счет продаж препаратов в диапазоне от 100 и до 500 рублей (от 1,38\$ и до 6,88\$); медико-демографический портрет потребителя следует использовать при планировании лекарственного обеспечения пациентов с аллергическими патологиями. Методические рекомендации доведены до руководства региональных аптечных организаций.

Ключевые слова: антигистаминные лекарственные препараты; фармацевтический рынок; аптечные организации; ассортиментный портфель; конечные потребители

Список сокращений: АГЛП – антигистаминные лекарственные препараты; ЛП – лекарственный препарат; МНН – международное непатентованное наименование; ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; КМВ – Кавказские Минеральные Воды.

Для цитирования: В.В. Прокопенко, Т.И. Кабакова, М.В. Черников, А.Б. Горячев, С.А. Михайлова, О.И. Кныш. Исследование и анализ регионального розничного рынка антигистаминных лекарственных препаратов. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):400-409. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-400-409

© В.В. Прокопенко, Т.И. Кабакова, М.В. Черников, А.Б. Горячев, С.А. Михайлова, О.И. Кныш, 2021

For citation: V.V. Prokopenko, T.I. Kabakova, M.V. Chernikov, A.B. Goryachev, S.A. Mikhailova, O.I. Knysh. Antihistamines: research and analysis of the regional retail market. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):400-409. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-400-409

ANTIHISTAMINES: RESEARCH AND ANALYSIS OF THE REGIONAL RETAIL MARKET

V.V. Prokopenko¹, T.I. Kabakova¹, M.V. Chernikov¹, A.B. Goryachev², S.A. Mikhailova¹, O.I. Knysh³

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

²Sechenov First Moscow State Medical University,
Bldg. 2, 8, Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119991

³Tyumen State Medical University
54, Odesskaya Str., Tyumen, Russia, 625048

E-mail: abgor61@gmail.com

Received 10 Aug 2021

Accepted 3 Oct 2021

The aim. Focused on optimizing the assortment portfolio of pharmacy organizations and improving the process of drug supply to end-consumers, the aim of the study was to analyze the regional pharmaceutical market for antihistamines.

Materials and methods. In the study, the following methods were used: a content analysis of regulatory documents; a documentary observation method of the volume of antihistamines sales; a sociological survey method. The objects of the study were accounting registers in 32 pharmacy organizations for 2020, as well as the sociological survey results of 174 respondents – consumers of antihistamines.

Results. The classification analysis of 38 international non-proprietary trade names of antihistamines, represented by 187 names of drugs, revealed the prevalence of the first-generation drugs (63%). On the Russian pharmaceutical market, there were also 55% of foreign production drugs. At the regional level, there are 66 types of drugs in circulation, 50% of which are second-generation ones. The cost analysis showed rather a wide range of the pricing proposal and the economic availability of antihistamines for patients. The sociological survey revealed the fact that 46% of the consumers were ready to pay for the necessary drugs in the price range “over 100 and up to 500 rubles” (over \$ 1.38 and up to \$ 6.88) for one conventional package. A medical-demographic profile of the antihistamines consumer at the regional level has been made up, and guidelines for pharmaceutical specialists on managing the assortment portfolio of pharmaceutical organizations have been developed.

Conclusion. As a result of the study, the following facts have been established: the seasonal peaks in the antihistamines consumption; a gradual renewal of the pharmacies assortment portfolio due to the increased consumption of the second and third generation antihistamines. The medical and demographic profile of the consumer should be taken into consideration when planning a drug provision for the patients with allergic pathologies, and it is connected with the growth in pharmacies profits due to the sale of drugs in the range from 100 to 500 rubles (from \$ 1.38 to \$ 6.88). The methodical recommendations have been brought to the attention of the management of regional pharmacy organizations.

Keywords: antihistamines; pharmaceutical market; pharmacy organizations; assortment portfolio; end-consumers

Abbreviations: AHMPs – antihistamine medicinal preparations; MP – medicinal preparation; INN – international non-proprietary name; CMW – Caucasian Mineral Waters; VEM – vital and essential medicines.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время патологии аллергического характера представляют серьезную медико-социальную проблему в силу постоянно растущего перечня аллергенов, надвигающихся проблем экологического характера, глобальных климатических изменений, миграционных потоков больших масс людей, возникновения новых особенностей в характере и течении аллергических реакций и других [1]. По данным Белой книги Всемирной организации по аллергии¹, среди всего населения планеты до 40% людей восприимчивы хотя бы к одному сенсibilизирующему агенту, а из них от 10 до 30% страдает от аллергического раздражения верхних дыхательных путей (в том числе ринита), до 10% – от аллергических реак-

ций на лекарственные препараты (ЛП). Крапивница, в виде высыпания на теле, существенно снижающего качество жизни, хотя бы раз возникает в течение жизни у 20% людей [2–4].

Согласно данным Всероссийского центра изучения общественного мнения², порядка 26% россиян страдают аллергическими заболеваниями, в этиологии которых лежит контакт с природными растительными аллергенами (пыльца или пух растений). Практически все они пользуются специальными препаратами, а каждый пятый наблюдается у врача. Российской медицинской науке и практике известно большое число факторов, влияющих на распространенность различных видов аллергических заболеваний у взрослых и детей. Сочетание этих факторов приводит к перманентному росту заболеваемости,

¹ WAO White Book on Allergy 2013. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf>

² ТАСС. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://tass.ru/obschestvo/6448616>

увеличению инвалидизации и смертности, а также значительным экономическим затратам на лечение и профилактику аллергий [5].

Основной группой фармакотерапевтических средств, используемых для профилактики и лечения аллергических заболеваний, являются антигистаминные лекарственные препараты (АГЛП), ассортимент которых представлен на российском фармацевтическом рынке широким перечнем наименований. В такой ситуации медицинские работники не всегда правильно назначают необходимые АГЛП, тем самым вызывая необоснованную полипрагмазию, способствующую ухудшению состояния здоровья пациентов [6]. Аллергические патологии мешают пациентам вести активную социальную жизнь, а также негативно сказываются на работоспособности и жизнедеятельности в целом, приводя к постоянным недомоганиям хронического или сезонного характера [7, 8]. С другой стороны, сложившееся на фармацевтическом рынке положение также усложняет работу фармацевтических специалистов по формированию оптимального аптечного ассортимента, который должен положительно влиять на величину доходов аптечной организации. Оптимальный ассортимент ЛП в объектах фармацевтического ретейла является одной из основных компонент системы лекарственного обеспечения населения и, что важно, играет решающую роль в обеспечения конкурентоспособности аптечных организаций в условиях рынка [9–11]. В то же время, этот ассортимент не является застывшим и постоянным, он должен непрерывно изменяться и совершенствоваться для поддержания общественно необходимого уровня потребления лекарственных средств населением [12, 13]. Совершенствование механизмов организации лекарственного обеспечения следует рассматривать как элементы системы фармацевтической безопасности нашей страны и безопасности фармацевтических услуг, предоставляемых аптечными организациями населению [14, 15].

ЦЕЛЬ. Анализ регионального фармацевтического рынка АГЛП, направленный на оптимизацию ассортиментного портфеля аптечных организаций и совершенствование процесса лекарственного обеспечения конечных потребителей.

Задачи исследования:

1. Исследовать базовый ассортимент АГЛП, находящихся в обращении на российском фармацевтическом рынке;
2. Проанализировать фактический ассортимент и выполнить исследования потребительского рынка АГЛП на уровне региональных аптечных организаций.
3. Обосновать медико-фармацевтический портрет регионального потребителя АГЛП.
4. Сформулировать научно обоснованные предложения по оптимизации ассортиментного портфеля аптечных организаций по номенклатуре АГЛП на региональном уровне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Объектом исследования служили данные о наличии и движении АГЛП в субъектах фармацевтического ретейла за 2020 г., а также результаты социологического исследования потребителей АГЛП, проведенного в аптечных организациях.

Экспериментальная часть работы проводилась на базе 32-х аптек, обслуживающих порядка 140 тысяч человек, проживающих в городах Пятигорске, Ессентуках и Кисловодске региона Кавказских Минеральных Вод (КМВ), расположенного на территории Ставропольского края – субъекта Российской Федерации.

Методы исследования

При проведении исследования использовались: контент-анализ научных работ по исследованиям фармацевтического рынка АГЛП, а также нормативно-правовых документов, регламентирующих гражданский оборот АГЛП в Российской Федерации. В качестве эмпирической базы использовались различные электронные источники информации, среди которых: отечественные научные электронные библиотеки eLIBRARY.ru, КиберЛенинка, Национальная электронная библиотека (НЭБ), Государственная публичная научно-техническая библиотека (ГПНТБ), Российская государственная библиотека (РГБ), а также архивы научных работ Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, международные наукометрические базы SCOPUS, Web of Science, Chemical abstract, Pubmed и другие. Поиск проводили путем скрининга текстов по избранным ключевым словам (антигистаминные лекарственные препараты, аллергические заболевания, аптечные организации, ассортиментный портфель, конечные потребители), с последующим изучением содержания выбранных работ на соответствие теме исследования.

Контент-анализ нормативных правовых документов проводили с помощью справочной правовой системы «Консультант Плюс», предоставляющей актуальные тексты необходимых документов. По исследуемой номенклатуре АГЛП были проанализированы нормативные правовые документы, регулирующие обращение лекарственных средств в Российской Федерации, а именно: «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения» (ЖНВЛП) и «Минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (далее минимальный ассортимент), утвержденные Распоряжением Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2406-р на 2021 г.³ Кроме

³ Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 г. № 2406-р (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi>.

этого, для анализ российского фармацевтического рынка использовали Государственный реестр лекарственных средств, размещенный на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации⁴.

Метод документального наблюдения применяли для исследования объемов розничной реализации АГЛП конечным потребителям. Требуемые данные в стоимостном выражении выбирали из регистров бухгалтерского учета аптечных организаций, которые использовались в качестве экспериментальной базы исследования.

Классификационный анализ ЛП, применяемых при фармакотерапии аллергических патологий, применяли по типовой методике, в качестве основных классификационных признаков АГЛП выделили отношение исследуемых препаратов к различным поколениям и государствам, в которых локализовано их промышленное производство.

Метод социологического опроса посетителей аптечных организаций применяли для исследования регионального потребительского рынка АГЛП. Для этого была разработана специальная анкета (табл. 1), которая содержала вопросы, касающиеся социально-демографических и медико-фармацевтических данных.

Социологическое исследование проводили в течение мая-сентября 2020 г. на базе аптечных организаций, выбранных в качестве экспериментальной базы. Отбор респондентов проводили методом сплошной выборки, когда работники «первого стола» предлагали всем конечным потребителям, приобретавшим АГЛП, пройти добровольное анонимное анкетирование, результаты которого стали основой экспериментальной части исследования. В опросе приняли участие 174 респондента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный контент-анализ научных публикаций позволил установить, что особенности фармацевтического рынка АГЛП исследовались в отдельных в регионах России [16–18]. Довольно большой пласт исследований по особенностям лекарственной терапии аллергических заболеваний регулярно проводится в Российской Федерации [19–21] и за рубежом [22–24]. За истекший период времени ассортимент АГЛП существенно обновился и расширился. При этом новые методические подходы к формированию ассортиментного портфеля аптечных организаций не разрабатывались. Кроме того, каждый регион России имеет свои отличительные особенности по распространению заболеваний, платежеспособному спросу населения и качеству фармацевтического консультирования. На региональном фармацевтическом рынке городов-курортов региона КМВ Ставропольского края полноценных исследований, посвященных совершенствованию управления ассортимент-

ной политикой на уровне аптечных организаций, на примере АГЛП, не проводилось, что и обуславливает научную актуальность и практическую значимость представленной работы.

Контент-анализ «Государственного реестра лекарственных средств» выявил 38 международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных средств, зарегистрированных в Российской Федерации и используемых при профилактике и лечении аллергических заболеваний. Они представлены 187 наименованиями ЛП различных организаций-производителей, дозировок и лекарственных форм. Перечень зарегистрированных в Российской Федерации антигистаминных лекарственных средств, представлен тремя поколениями (табл. 2).

Из 38 зарегистрированных МНН, доля лекарственных средств антигистаминного действия, относящихся к первому поколению, составляет 63%; ко второму – 32%; к третьему – 5% от общего количества наименований.

В ходе классификационного анализа по признаку локализации организации-производителя лекарственных средств установлено, что среди АГЛП преобладают препараты зарубежного производства – 55%; препараты, выпускающиеся на российских фармацевтических предприятиях, составили 45% от общего количества МНН. Основные объемы поставок АГЛП на фармацевтический рынок приходятся на 47 российских организаций-производителей лекарственных средств. Количество импортеров АГЛП в Российскую Федерацию имеет тенденцию к снижению, на момент исследования поставки АГЛП на российский фармацевтический рынок осуществляют организации-производители лекарственных средств из 19 стран. Лидирующую позицию многие годы удерживает Индия, при этом ее доля составляет порядка 22% от общего объема поставок АГЛП по импорту. Далее идут ведущие западноевропейские производители ЛП: Швейцария – 11%, Венгрия – 10% и Германия – 5%. Кроме указанных государств поставки АГЛП в Россию осуществляют Словения, Болгария, Израиль и другие страны.

По признаку выпуска в той или иной лекарственной форме было определено, что наиболее востребованы АГЛП в виде разнообразных таблетированных лекарственных форм. Их доля составляет около 48% от общего количества лекарственных форм. По-прежнему для использования в клинике экстренной и неотложной медицинской помощи актуальными остаются лекарственные формы в виде растворов для инъекций – порядка 18%. В последнее время популярность набирают АГЛП в виде таких жидких лекарственных форм, как: суспензии, растворы и сиропы для внутреннего применения – 16%; дозированные аэрозоли – 11%. Кроме этого, не снижается популярность противоаллергических препаратов, выпускаемых в виде назальных и глазных капель, спреев и мазей – 7%.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств / Официальный сайт Минздрава России 2021. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

Таблица 1 – Анкета пациента с аллергической патологией

Формулировка вопроса	Варианты ответов респондентов
1. Социально-демографические данные	
1.1. Укажите Ваш пол	– мужской – женский
1.2. Укажите Ваш возраст (количество полных лет)	– до 20 лет включительно – от 21 до 30 – от 31 до 40 – от 41 до 50 – от 51 и старше
1.3. Где Вы проживаете?	– в городе – в сельской местности
1.4. Какое у Вас образование?	– среднее – среднее специальное – высшее
2. Медико-фармацевтические данные	
2.1. Как давно Вы страдаете аллергическим заболеванием?	– менее 2 лет – от 2 до 5 лет – более 5 лет
2.2. Как часто Вы обращаетесь за медицинской помощью из-за аллергического заболевания?	– не обращаюсь никогда – обращаюсь только в неотложных случаях – обращаюсь всегда
2.3. С какими клиническими проявлениями аллергии Вы сталкиваетесь?	– ринорея – слезотечение – кожные высыпания – кожный зуд – другое
2.4. Какие источники информации о антигистаминных препаратах Вы используете?	– медицинские и фармацевтические работники – родственники и знакомые – интернет – медицинская литература – средства массовой информации
2.5. Что влияет на Ваш выбор при покупке необходимого лекарственного препарата?	– рекомендации медицинских и фармацевтических работников – рекомендации знакомых – личный опыт – цена лекарственного препарата
2.6. Какая из характеристик препарата оказывает на Вас преобладающее влияние при его выборе?	– организация-производитель – эффективность – способ применения – отсутствие побочного действия – цена лекарственного препарата
2.7. Какую цену за необходимый антигистаминный препарат Вы готовы заплатить за одну условную упаковку?	– до 100 рублей (до 1,38\$) ⁵ – свыше 100 до 500 рублей (свыше 1,38\$ до 6,88\$) – свыше 500 рублей (свыше 6,88\$)

Таблица 2 – Антигистаминные лекарственные средства, представленные на российском фармацевтическом рынке

Антигистаминные лекарственные средства по МНН		
Первое поколение	Второе поколение	Третье поколение
1. Алимемазин	1. Азеластин	1. Фексофенадин
2. Антазолин	2. Акривастин	2. Цетиризин
3. Бромодифенгидрамин	3. Астемизол	
4. Бромфенирамин	4. Бамипин	
5. Гидроксизин	5. Диметинден	
6. Дексхлорфенирамин	6. Дезлоратадин	
7. Дименгидринат	7. Кромоглициевая кислота	
8. Дифенгидрамин	8. Мизоластин	
9. Доксилламин	9. Оксатомид	

⁵ По курсу Центрального Банка России на 01.07.2021 – 72,72 руб. за 1 доллар США.

Антигистаминные лекарственные средства по МНН

Первое поколение	Второе поколение	Третье поколение
10. Квифенадин	10. Терфенадин	
11. Ксилометазолин	11. Эбастин	
12. Мебгидролин	12. Эпинастин	
13. Меклизин		
14. Мепирамин		
15. Оксомемазин		
16. Пирирамин		
17. Прометазин		
18. Секвифенадин		
19. Тримепразин		
20. Фенирамин		
21. Хлоропирамин		
22. Хлорофенирамин		
23. Циклизин		
24. Ципрогептадин		

Таблица 3 – Антигистаминные лекарственные препараты в перечне ЖНВЛП и минимальном ассортименте, необходимые для оказания медицинской помощи

Код АТХ группы	Название группы по АТХ-классификации	МНН	Лекарственная форма
1. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения			
R06AA	эфиры алкиламинов	дифенгидрамин	раствор для внутривенного и внутримышечного введения; таблетки
R06AC	замещенные этилендиамины	хлоропирамин	раствор для внутривенного и внутримышечного введения; таблетки
R06AE	производные пиперазина	цетиризин	капли для приема внутрь; сироп; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
R06AX	другие антигистаминные средства системного действия	лоратадин	сироп; суспензия для приема внутрь; таблетки
2. Минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи			
R06AC	замещенные этилендиамины	хлоропирамин	раствор для внутривенного и внутримышечного введения; таблетки
R06AX	другие антигистаминные средства системного действия	лоратадин	сироп; суспензия для приема внутрь; таблетки

Таблица 4 – Объемы реализации антигистаминных лекарственных препаратов за 2020 г.

Месяц	Объем реализации за месяц		Доля от суммы годового объема реализации, %	Объем реализации за квартал		Доля от суммы годового объема реализации, %
	руб.	\$		руб.	\$	
Январь	827 228,59	11 375,53	7,8			
Февраль	721 475,12	9 921,28	6,8	2 357 875,38	32 424,03	22,33
Март	809 171,67	11 127,22	7,7			
Апрель	910 097,56	12 515,09	8,6			
Май	1 042 776,36	14 339,61	9,9	2 994 956,98	41 184,78	28,36
Июнь	1 042 083,06	14 330,08	9,9			
Июль	874 039,77	12 019,25	8,3			
Август	1 166 084,11	16 035,26	11,1	2 949 921,83	40 565,48	27,94
Сентябрь	909 797,95	12 510,97	8,6			
Октябрь	774 654,34	10 652,56	7,3			
Ноябрь	725 095,54	9 971,06	6,8	2 256 337,87	31 027,75	21,37
Декабрь	756 587,99	10 404,13	7,2			
Итого	10 559 092,06	145 202,04	100,0	10 559 092,06	145 202,04	100,0

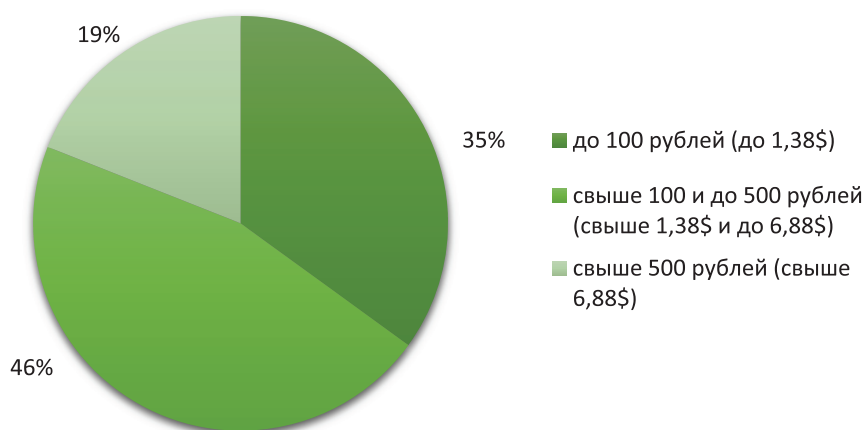


Рисунок 1 – Распределение результатов опроса респондентов о ценовых предпочтениях, %

Далее по исследуемой номенклатуре АГЛП были проанализированы нормативно-правовые документы, регулирующие обращение лекарственных средств в Российской Федерации, а именно: ЖНВЛП и минимальный ассортимент, установленные на 2021 г. (табл. 3).

Как свидетельствуют данные табл. 3, в перечне ЖНВЛП и минимальном ассортименте, необходимых для оказания медицинской помощи» из всего ассортимента антигистаминных лекарственных средств входят соответственно 4 и 2 МНН в различных лекарственных формах. Они представлены 22 наименованиями ЛП, из них 2 наименования – это ЛП третьего поколения, 18 – второго поколения и 2 – первого поколения.

Таким образом, можно констатировать, что на российском фармацевтическом рынке в обращении находится необходимый и достаточный ассортимент АГЛП, обеспечивающий оказание полноценной фармакотерапевтической помощи пациентам, страдающим аллергическими патологиями.

Далее на базе 32-х аптечных организаций исследовали фактический ассортимент АГЛП. В него вошли 66 наименований ЛП в различных дозировках и лекарственных формах, находящихся в обращении на региональном фармацевтическом рынке. Установлено, что в аптечных организациях присутствуют АГЛП, включенные в перечень ЖНВЛП, что обеспечивает государственное регулирование предельных отпускных цен на эти препараты. Кроме того, в полной мере выполняются институциональные требования по наличию в товаропроводящей сети АГЛП, входящих в «Минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». В результате проведенного анализа было отмечено, что объемы запасов региональных организаций фармацевтического ретейла в полной мере обеспечивают экономическую и физическую доступность широких слоев населения к ЛП для профилактики и лечения аллергических заболеваний.

Классификационный анализ регионального фармацевтического рынка АГЛП по показателям времени их создания, государственной регистрации и

нахождения в гражданском обороте определил принадлежность к трем поколениям противоаллергических средств. Из 66 исследованных наименований ЛП, 18 относятся к первому поколению (27,5% от общего количества), 33 (50%) – ко второму и 15 (22,5%) – к третьему. Подавляющее наличие в субъектах фармацевтического ретейла АГЛП второго поколения указывает на явную переориентацию конечных потребителей на относительно новые препараты, обладающие неоспоримыми фармакотерапевтическими достоинствами новых в сравнении с препаратами первого поколения.

С помощью метода документального наблюдения за наличием и движением материальных и денежных средств по регистрам бухгалтерского учета определили объемы реализации АГЛП в 32 исследуемых аптечных организациях за 2020 г. по месяцам и кварталам (табл. 4).

Данные табл. 4 наглядно демонстрируют рост объемов реализации АГЛП в зависимости от сезонов года и периодов цветения «пылящих» растений, характерных для региона КМВ [25, 26]. В связи с началом цветения и опыления растений, «пик» объемов реализации АГЛП зарегистрирован на весенне-летние месяцы с апреля по сентябрь.

При анализе стоимостного диапазона АГЛП, представленных на региональном фармацевтическом рынке, было установлено, что он находится в границах от 30,92 руб. (0,43\$)⁶ за одну упаковку (мебгидролин 50 мг в драже, № 10 в упаковке) до 787,67 руб. (10,83\$) за упаковку (дезлоратадин 5 мг в таблетке, № 30 в упаковке). Полученные данные позволили распределить все АГЛП на три ценовые подгруппы: I – стоимостью до 100 руб. (до 1,38\$); II – свыше 100 и до 500 руб. (свыше 1,38\$ и до 6,88\$); III – свыше 500 руб. (свыше 6,88\$) за одну условную упаковку.

В первую ценовую подгруппу (I) вошли 23 наименования препаратов, что составило 34,8% от реализуемого ассортимента препаратов этой группы. В данной группе преобладает ЛП мебгидролин, представленный в 14 лекарственных формах и до-

⁶ По курсу Центрального Банка России на 01.07.2021 – 72,72 руб. за 1 доллар США.

зировках. Цена мебгидролина варьирует от 35,23 руб. (0,48\$) до 71 руб. (0,98\$) за упаковку в зависимости от организации-производителя и дозировки. Необходимо отметить, приверженность пациентов к приобретению мебгидролина 100 мг в драже, № 10 в упаковке, более 2900 упаковок которого было реализовано за исследуемый период. Кроме мебгидролина, в данную подгруппу вошли такие часто реализуемые препараты как: ксилометазолин в виде спрея назального 0,1% 10 мл во флаконе; кромоглициевая кислота в виде глазных капель 2%, 10 мл во флаконе. Для наиболее полного удовлетворения предпочтений пациентов необходимо постоянно иметь эти ЛП в ассортименте аптечных организаций. Как правило, доступная цена АГЛП для пациента является двигателем спонтанной и быстрой покупки, что положительно отражается на выручке аптечной организации.

Во вторую ценовую подгруппу (II) вошли 37 наименований ЛП (56,06% от общего количества наименований). Наиболее востребованными препаратами оказались: хлоропирамин в таблетках, № 20 в упаковке; диметинден, 30 (50) г в тубе; кромоглициевая кислота 2%, 15 мл в аэрозольной упаковке. В этой ценовой подгруппе АГЛП представлены в большем разнообразии лекарственных форм: спреи, глазные капли, таблетки, гели, кремы эмульсии, что создает предпочтительные условия для потребителя при выборе наиболее удобной лекарственной формы по приемлемой стоимости.

Третья ценовая подгруппа (III) включила 6 ЛП (9,09% от общего количества наименований). В эту группу вошли АГЛП третьего поколения (фексофенадин и цетиризин), важным отличием которых является отсутствие такого побочного действия как седативный эффект.

Проведенный стоимостной анализ регионального фармацевтического рынка АГЛП показал достаточную широту ценового предложения, что на фоне сложившейся экономической доступности в полной мере обеспечивает потребности пациентов, страдающих аллергическими патологиями.

Данные, полученные после обобщения и анализа анкет респондентов, свидетельствуют о том, что среди потребителей АГЛП преобладают женщины (62%). Больше других приобретают АГЛП потребители из третьей возрастной категории (от 31 до 40 лет) – 56%, далее идут представители второй возрастной категории (от 21 до 30 лет) – 25%, и четвертой (от 41 до 50 лет) – 15%. Наименьшее количество потребителей среди опрошенных респондентов вошли в возрастные первую (до 20 лет) и пятую (старше 51 года) категории, их доли составили 1% и 3% соответственно.

Городские жители составляют 58% от числа опрошенных лиц. Среди опрошенных респондентов лица, имеющие высшее образование, составили 33%, среднее специальное – 41%, среднее – 26%.

Результаты опроса респондентов по группе медико-фармацевтических вопросов показали, что чаще всего аллергическое заболевание носит хронический характер – продолжается более 5 лет (69%),

страдают аллергиями от 2 до 5 лет 22% опрошенных и только 9% респондентов отмечают у себя аллергические проявления менее 2 лет.

По частоте обращения за медицинской помощью ответы респондентов распределились следующим образом: не обращаюсь никогда – 84%; обращаюсь только в неотложных случаях – 10%; обращаюсь всегда – 6%.

Среди опрошенных преобладали следующие клинические проявления аллергии: ринорея – 28%; слезотечение – 31%; кожные высыпания – 16%; кожный зуд – 14%; другое – 11%.

Источники информации о АГЛП, которыми пользуются их потребители, распределились в последовательности: родственники и знакомые – 30%; медицинские и фармацевтические работники – 27%; интернет – 15%; средства массовой информации – 18%; медицинская литература – 10%.

Влияние на выбор при покупке необходимого ЛП оказывают: рекомендации медицинских и фармацевтических работников – 22%; рекомендации знакомых – 12%; личный опыт – 35%; цена лекарственного препарата – 31%.

Результаты опроса показали, что для потребителей наиболее значимыми характеристиками АГЛП, влияющими на их выбор, являются: цена – 37%, эффективность – 34%, отсутствие побочного действия – 22% и организация-производитель – 7%.

Готовность потребителей платить за приобретаемые АГЛП показала, что ценовое предпочтение они отдают препаратам ценового диапазона «свыше 100 и до 500 рублей» (свыше 1,38\$ и до 6,88\$) за одну условную упаковку (рис. 1).

Обобщенные данные социологического опроса позволили сформировать медико-демографический портрет конечного потребителя АГЛП на региональном уровне. Итак, среднестатистический конечный потребитель АГЛП это лицо преимущественно женского пола (62%), возрастной группы от 31 до 40 лет (56%), проживающий в городе (58%), имеющий среднее специальное образование (41%), страдающий аллергическим заболеванием более 5 лет (69%), практически не обращающийся за медицинским помощью (84%), с наиболее часто встречающимся клиническим проявлением аллергии в виде слезотечения (31%), черпающий информацию о АГЛП из общения с родственниками и знакомыми (30%), опирающийся при выборе АГЛП, главным образом, на личный опыт (35%), учитывающий при выборе ЛП его цену (37%), готовый платить за необходимый препарат в ценовом диапазоне «свыше 100 и до 500 рублей» (свыше 1,38\$ и до 6,88\$) за одну условную упаковку (46%).

Несмотря на большой научный и практический интерес к проблеме поиска, научного обоснования и реализации новых подходов к совершенствованию медицинской помощи пациентам, страдающим аллергическими заболеваниями, следует отметить отсутствие за последние пять лет исследований, посвященных организационным аспектам лекарственного

обеспечения этой патологии, поэтому представленные научные результаты обладают актуальностью, оригинальным научно-методическим подходом и являются фрагментом комплексного исследования региональной системы обеспечения населения ЛП антиаллергического действия. У авторов не было возможности установить наличие или отсутствие корреляции полученных данных по региональному фармацевтическому рынку АГЛП с аналогичными данными других регионов России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований были подготовлены методические рекомендации в виде информационного письма для фармацевтических работников, занимающихся формированием ассортиментного портфеля аптечных организаций, которые можно представить в виде основных тезисов:

– установлены ярко выраженные сезонные пики потребления АГЛП в регионе КМВ, связанные с периодами цветения «пылящих» растений, что требует создание текущего запаса препаратов для удовлетворения возрастающих объемов их потребления;

– анализ предложения федерального и регионального рынка по номенклатуре препаратов для профилактики и лечения аллергических заболеваний

свидетельствует о динамике вытеснения из ассортиментного портфеля аптечных организаций АГЛП первого поколения, что позволяет сосредоточить закупки на препаратах второго и третьего поколений при активном их продвижении на фармацевтическом рынке с помощью различных маркетинговых технологий (мерчандайзинг, реклама в интернете и средствах массовой информации и прочие);

– исследование объемов реализации АГЛП выявило, что основную долю прибыли аптечных организаций дают продажи препаратов второй ценовой подгруппы – «свыше 100 и до 500 рублей» (свыше 1,38\$ и до 6,88\$) за одну условную упаковку. Лекарственные препараты именно этой ценовой подгруппы готовы приобретать потенциальный конечный потребитель. Такое положение может служить экономическим ориентиром для фармацевтических работников, управляющих ассортиментным портфелем аптечной организации;

– сформированный медико-демографический портрет среднестатистического потребителя позволяет прогнозировать объемы потребления АГЛП на региональном уровне и планировать распределение денежных средств на их закупки в целях поддержания общественно необходимого уровня потребления лекарственных препаратов на региональном уровне.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансирования от сторонних организаций

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при опубликовании статьи

ВКЛАД АВТОРОВ

В.В. Прокопенко – сбор данных, проведение эксперимента, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи, анализ литературы; Т.И. Кабакова – планирование исследования, участие в разработке концепции и дизайна исследования; М.В. Черников – окончательное утверждение для публикации рукописи, обработка полученных результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания; А.Б. Горячев – поиск и анализ литературы, написание и оформление окончательного варианта рукописи, сопровождение публикации статьи; С.А. Михайлова – описание и анализ полученных результатов, написание рукописи и окончательном утверждении ее для публикации;

О.И. Кныш – написание рукописи, критический анализ исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Meng Y. Recent developments and highlights in allergic rhinitis // *Allergy*. – 2019. – No.74. – P. 2320–2328. DOI: 10.1111/all.14067.
2. Hoffmann T.M., Travaglini A., Brighetti M.A., Acar Şahin A., Arasi S., Bregu B., Caeiro E., Caglayan Sozmen S., Charpin D., Delgado L., Dimou M., Fiorilli M., Fonseca J.A., Goksel O., Kalpaklioglu F., Lame B., Mazon A., Mesonjesi E., Nieto A., Öztürk A., Pajno G., Papadopoulos N.G., Pellegrini E., Pereira A.M., Pereira M., Pinar N.M., Pinter E., Priftanji A., Sackesen C., Sfika I., Suarez J., Thibaudon M., Tripodi S., Ugus U., Villella V., Matricardi P.M., Dramburg S. Cumulative pollen concentration curves for pollen allergy diagnosis // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 31, No.4. – P. 340–343. DOI: 10.18176/jiaci.0646.
3. Wieder S., Maurer M., Lebowitz M. Treatment of Severely Recalcitrant Chronic Spontaneous Urticaria: A Discussion of Relevant Issues // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2015. – Vol. 16, No.1. – P. 19–26. DOI: 10.1007/s40257-014-0103-7.
4. Pier J., Bingemann T.A. Urticaria, angioedema, and anaphylaxis // *Pediatrics in Review*. – 2020. – Vol. 41, No.6. – P. 283–290. DOI: 10.1542/pir.2019-0056.
5. Влайков А., Вичева Д., Димов П., Стоянов В. Оценка качества жизни пациентов с аллергическим ринитом // *Российская ринология*. – 2016. – Т. 24, № 1. – С. 38–42. DOI: 10.17116/rosrino201624138-42.
6. Левкова Е.А., Савин С.З., Славянская Т.А. Особенности сезонных аллергических ринитов у детей раннего возраста // *Аллергология и иммунология*. – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 20–22.
7. Романцева Е.В., Столярчук М.Е. Факторы, влияющие на выбор пациентом антигистаминного препарата // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 52.
8. Кривопапов А.А., Реброва С.А., Кривопапова Л.И. Новые возможности патогенетической терапии аллергического ринита. // *Медицинский Совет*. – 2018. – No.20. – P. 89–91. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-20-89-91.
9. Орлова Е.А., Шкилева С.С. Методы проведения управ-

- леченческого анализа при формировании ассортиментной и ценовой политики организации // Российский журнал менеджмента. – 2019. – № 3. – С. 91–95. DOI: 10.29039/article_5db88050e97492.34409559.
10. Израфилова В.А., Егорова С.Н., Гарифуллина Г.Х., Ахметова Т.А. Проблемы ответственного самолечения при симптомах аллергии и фармацевтическое консультирование. Фармация и фармакология. // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, №5. – С. 354–361. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-354-361.
 11. Сапова К.И., Рязанцев С.В. Особенности лечения круглогодичного аллергического ринита у пациентов старшей возрастной группы // Медицинский Совет. – 2018. – № 20. – С. 107–110. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-20-107-110.
 12. Старовойтова С.М. Ассортиментная политика аптечной организации: категорийный менеджмент и управление ассортиментом // Вестник фармации. – 2016. – Т. 72, № 2. – С. 99–102.
 13. Оконенко Т.И., Костыркин М.А. Маркетинговый анализ ассортимента антигистаминных лекарственных средств на примере аптеки // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 11–2. – С. 208–211.
 14. Чиж И.М., Горячев А.Б., Лемещенко Е.Ю., Афанасьев О.Н. К вопросу о формировании в российской федерации системы фармацевтической безопасности // История медицины. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 144–156. DOI: 10.17720/2409-5583.t5.2.2018.05e.
 15. Горячев А.Б., Гусейнов Н.М., Лемещенко Е.Ю., Афанасьев О.Н. Проблемы безопасности и качества фармацевтических услуг при назначении и использовании лекарственных препаратов // Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 24–28.
 16. Ханин Ю.В., Кабакова Т.И. Анализ заболеваемости аллергическим ринитом в Краснодарском крае // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2006. – № S23. – С. 39–40.
 17. Прокопенко В.В., Кабакова Т.И. Анализ мнений фармацевтических работников аптечных организаций Кавказских Минеральных Вод по безрецептурному отпуску антигистаминных лекарственных препаратов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 9–2, № 63. – С. 47–49. DOI: 10.23670/IRJ.2017.63.074.
 18. Авдеева Т.Г., Крикова А.В., Осташук М.С. Анализ фармацевтического рынка антигистаминных лекарственных средств в промышленном городе центрального региона России (на примере Смоленска) // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 25, № 68. – С. 217–221.
 19. Царев С.В. Хронический ринит у детей – не локальная проблема // Медицинский Совет. – 2021. – №1. – С. 182–186. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-182-186.
 20. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Артамонова П.С., Шевчик Е.А. Современные возможности патогенетической терапии больных аллергическим ринитом // Медицинский Совет. – 2020. – №6. – С. 101–106. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-6-101-106
 21. Маркова Е.Ю., Полунина Е.Г., Иойлева Е.Э. Аллергические заболевания глаз у детей. Современный взгляд на патогенез и лечение // Офтальмология. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 125–129. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-125-129.
 22. Lee J.H., Lee J.W., An J., Won H.K., Park S.Y., Kyeong S.Y. [et al.]. Efficacy of non-sedating H1-receptor antihistamines in adults and adolescents with chronic cough: A systematic review // World Allergy Organization Journal. – 2021. – Vol. 14, No.8. – Art. No.10568. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100568.
 23. Pols D.H., Wartna J.B., Moed H., van Alphen E.I., Bohnen A.M., Bindels P.J. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review // Scand J Prim Health Care. – 2016. – Vol. 34, No.2. – P. 143–150. DOI: 10.3109/02813432.2016.1160629.
 24. Klimek L., Sperl A., Becker S., Mösges R., Tomazic P.V. Current therapeutical strategies for allergic rhinitis // Expert Opin Pharmacother. – 2019. – Vol. 20, No.1. – P. 83–89. DOI: 10.1080/14656566.2018.1543401.
 25. Dominguez-Ortega J., Navarro A., Delgado Romero J., Dordal T., Habernau A., Rodríguez M., Mur-Gimeno P., González Gutiérrez M.L., Pérez-Francés C., Pascual Miravalles M.J., Colás C., Dávila I. Pollen-induced allergic asthma and rhinoconjunctivitis: Differences in outcome between seasonal and nonseasonal exposure to allergens under real-life conditions (the landscape study) // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 30, No.6. – P. 454–456. DOI: 10.18176/jiaci.0544.
 26. Швецова Е.С., Короткова Т.С. Распространенность аллергических заболеваний среди всех возрастных групп населения Липецкой области // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4.

АВТОРЫ

Прокопенко Виктория Викторовна – аспирант кафедры экономики и организации здравоохранения и фармации, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4251-4694. E-mail: prokopenko_victory@mail.ru

Кабакова Таисия Ивановна – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры организации и экономики фармации, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6182-5637. E-mail: kabtais@mail.ru

Черников Максим Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, и.о. директора института, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8340-1296. E-mail: m.v.chernikov@pmedpharm.ru

Горячев Андрей Борисович – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-6844-4578. E-mail: abgor61@gmail.com

Михайлова Светлана Алексеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры организации и экономики фармации, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5950-3188. E-mail: mihaylovaswt@yandex.ru.

Кныш Ольга Ивановна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтических дисциплин фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6150-1683. E-mail: knysho@mail.ru

УДК 615/658.5.011/331.108.45



АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ЛИЧНОСТНОГО РАЗВИТИЯ УПОЛНОМОЧЕННЫХ ЛИЦ ПО КАЧЕСТВУ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, В.В. Беляев, Н.С. Николенко, Е.И. Нестеркина, С.А. Лосева

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

E-mail: belyaev-mma@yandex.ru

Получено 03.08.2021

Принята к печати 12.10.2021

Цель. Изучение актуальных проблем профессионально-личностного развития уполномоченных лиц по качеству производителей лекарственных средств для медицинского применения.

Материалы и методы. В период с 6 апреля по 10 мая 2020 года был проведен онлайн-опрос ведущих сотрудников в области обеспечения качества российских производителей. Участие в опросе приняло 176 человек, возврат анкет составил около 17,9%.

Результаты. С позиций теории о профессиональном развитии Д. Сьюпера наибольшее количество респондентов находилось на этапе поддержания, сохранения достигнутых позиций (53,2%). Все респонденты вне зависимости от возраста мотивированы на профессиональное развитие. Наиболее часто уполномоченных лиц имели химико-технологическое (27,3%) и фармацевтическое образование (22,2%). Большинство имели опыт работы в 1–2 подразделениях предприятия, а также совмещали функции уполномоченных лиц с руководящими позициями (74,5% и 71,9%, соответственно). Большинство уполномоченных лиц (86,4%) указали достаточность имеющихся знаний и нехватку знаний по отдельным вопросам. Наиболее востребованными оказались знания и умения по управлению рисками для качества, специфические вопросы GMP и статистические методы (59,0%, 49,2% и 44,2%, соответственно); коммуникативные и межличностные умения и, в частности, управление стрессом, управление эмоциями и искусство переговоров (49,4%, 41,3% и 40,9%, соответственно). Около 36% респондентов отметили потребности в компетенциях цифровой экономики, и при этом только 5,1% отметили наличие на предприятии электронного досье на серию. И наконец, всего лишь у половины респондентов (50,5%) имелся формальный план обучения уполномоченных лиц.

Заключение. Данное пилотное исследование выявило необходимость пересмотра примерной дополнительной профессиональной программы повышения квалификации уполномоченных лиц и профессионального стандарта, острую необходимость разработки регуляторным органом схемы и принципов непрерывного профессионального развития уполномоченных лиц, а также показало направление дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: уполномоченное лицо по качеству; фармацевтическое предприятие; профессиональное развитие; лекарственные средства; дополнительное профессиональное обучение

Список сокращений: GMP – Надлежащая производственная практика; RSC – Королевское химическое общество Великобритании; CPD – Непрерывное профессиональное развитие; CE – непрерывное образование; ДПП УЛ – Примерная дополнительная профессиональная программа повышения квалификации уполномоченных лиц; ЛС – Лекарственные средства; ОКК – Отдел контроля качества; ООК – Отдел обеспечения качества; УЛ – Уполномоченное лицо по качеству; ФСК – Фармацевтическая система качества.

Для цитирования: Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, В.В. Беляев, Н.С. Николенко, Е.И. Нестеркина, С.А. Лосева. Актуальные проблемы профессионально-личностного развития уполномоченных лиц по качеству производителей лекарственных средств для медицинского применения. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):410-422. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-410-422

© Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, В.В. Беляев, Н.С. Николенко, Е.И. Нестеркина, С.А. Лосева, 2021

For citation: Zh.I. Aladysheva, N.V. Pyatigorskaya, V.V. Belyaev, N.S. Nikolenko, E.I. Nesterkina, S.A. Loseva. Actual problems of professional and personal development of qualified persons responsible for quality of medicinal products for human use. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):410-422. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-410-422

ACTUAL PROBLEMS OF PROFESSIONAL AND PERSONAL DEVELOPMENT OF QUALIFIED PERSONS RESPONSIBLE FOR QUALITY OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

Zh.I. Aladysheva, N.V. Pyatigorskaya, V.V. Belyaev, N.S. Nikolenko, E.I. Nesterkina, S.A. Loseva

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

E-mail: belyaev-mma@yandex.ru

Received 3 Aug 2021

Accepted 12 Oct 2021

The aim of the study is to investigate topical problems of the professional and personal development of qualified persons responsible for quality of medicinal products for human use.

Materials and methods. In the period from April 6 to May 10, 2020, an online survey of leading employees in the field of quality assurance of Russian manufacturers was conducted. 176 people took part in the survey; the return of questionnaires was about 17.9%.

Results. From the standpoint of D. Super's theory of professional development, the largest number of respondents was at the maintenance stage, holding their achieved positions (53.2%). All respondents, regardless of age, were motivated for professional development. Most often qualified persons had chemical engineering (27.3%) and pharmaceutical education (22.2%). Most of them had a working experience in 1–2 divisions of the enterprise, and combined the functions of qualified persons with managerial positions (74.5% and 71.9%, respectively). The majority of the qualified persons (86.4%) indicated the sufficiency of the available knowledge and the lack of knowledge on certain issues. Knowledge and skills in the quality risk management, specific GMP issues and statistical methods (59.0%, 49.2 and 44.2%, respectively); communication and interpersonal skills and, in particular, stress management, emotion management and the art of negotiation (49.4%, 41.3% and 40.9%, respectively), were most popular. About 36% of respondents notified the need for the digital economy competencies, while only 5.1% notified the presence of an electronic batch production record at the enterprise. Finally, only half of the respondents (50.5%) had a formal training plan for qualified persons.

Conclusion. This pilot study revealed the need for the revision of the Exemplary Additional Professional Training Program for Qualified Persons and the professional standard, the urgent need for the regulatory body to develop a scheme and principles for the continuous professional development of qualified persons, and showed the direction of further research in this area.

Keywords: qualified person; pharmaceutical company; professional development; medicines; additional vocational training

Abbreviations: GMP – Good Manufacturing Practice; RSC – Royal society of chemistry; CPD – Continuing professional development; CE – continuous education; EAPTP QPs – Exemplary Additional Professional Training Program for Qualified Persons; Ps – Pharmaceuticals; QCD – Quality Control Division; QAD – Quality Assurance Division; QP – qualified person; PQS – Pharmaceutical Quality System.

ВВЕДЕНИЕ

Профессиональное развитие персонала, особенно ключевых сотрудников, считается важнейшим элементом управления предприятия и одним из условий успешности их деятельности [1–9]. В зависимости от теоретических подходов к изучению этого процесса используются различные определения. С точки зрения психологов «профессиональное развитие – это изменение психики в процессе освоения и выполнения профессионально-образовательной, трудовой и профессиональной деятельности» [1]. С позиций акмеологии – «процесс актуализации потенциала личности и достижения высших форм профессионализма» [7]. Многие исследователи подчеркивают, что основой профессионального развития является саморазвитие, как «процесс превращения собственной жизнедеятельности в предмет практического преобразования в связи с требованиями профессиональной деятельности, приводящей к творческой самореализации в профессии» [10], самоуправляе-

мое обучение и самооценка [11, 12]. С позиции социологии профессиональное развитие можно описать как процесс социализации личности со смыслом деятельности своей организации, потребностями в уважении и учете мнения при принятии решения [13]. Королевское химическое общество Великобритании (RSC) определяет непрерывное (постоянное) профессиональное развитие химика, как ответственность физических лиц за систематическое поддержание, улучшение и расширение знаний и умений для обеспечения профессиональной компетентности на протяжении их трудовой деятельности (карьеры)¹. Ирландское фармацевтическое общество в своем отчете о моделях профессионального развития подчеркивает, что непрерывное профессиональное развитие (CPD) – это самостоятельно управляемый процесс, который позволяет специалистам развивать и

¹ The Royal Society of Chemistry – Continuing Professional Development. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rsc.org/cpd/>

углублять широкий набор знаний, умений и мотиваций, соответствующих их существующим и будущим трудовым действиям. Также подчеркивается необходимость разделять CPD и непрерывное обучение (CE). Под CE предлагается рассматривать структурированный учебный опыт (планируемое обучение) и практическую деятельность в постдипломный период с целью улучшения и расширения знаний, умений и компетенций. CDP, как самоуправляемый процесс, предполагает определение специалистами своих образовательных и других потребностей, оценку достижения текущих целей и задач своего развития, а CE является одним из компонентов профессионального развития².

Исследования проблематики профессионального развития направлены на поиск подходов и методов совершенствования управления организацией, в частности управления персоналом и его профессионального обучения, как внутреннего (корпоративного), так и внешнего; психологических и личностных аспектов, мотивации персонала. Также исследуются проблемы национальных схем аттестации (аккредитации) специалистов регулируемых профессий (медицинские и фармацевтические работники, специалисты в области авиации, учителя и преподаватели и др.) и их эффективность для обеспечения жизни и безопасности населения.

Для производителя лекарственных средств профессиональное развитие персонала, в частности уполномоченного лица (УЛ) по качеству, как и для других регулируемых профессий, это еще и обязательное условие осуществления производственной деятельности. Так, в Правилах надлежащей производственной практики (GMP), действующих в Российской Федерации, в государствах-участниках ЕАЭС в Приложении 16 прямо говорится: «уполномоченное лицо должно поддерживать свою квалификацию на современном уровне в свете достижений научно-технического прогресса и учитывать изменения в системе управления качеством, имеющие отношения к продукции, соответствие которой установленным требованиям подтверждает уполномоченное лицо», похожие требования есть и в GMP ЕС³. Следовательно, вопросы профессионального развития являются не только обязанностями УЛ, но и должны также быть включены в область действия фармацевтической системы качества предприятия. Для рассматриваемой профессиональной группы в нашей стране

характерно структурное развитие, когда для выполнения этих функций выбирают самого компетентного сотрудника [5].

Требования к квалификации УЛ установлены нормативно-правовыми актами, так как этот человек несет персональную ответственность за выпуск серий лекарственных средств в гражданский оборот и часто вынужден принимать сложные решения в условиях неопределенности. Так, законодательством определено, что «К аттестации допускаются специалисты, имеющие не менее 3 лет стажа работы в области производства, или обеспечения качества, или контроля качества лекарственных средств и законченное высшее образование в одной из следующих областей: химическая, химико-технологическая, химико-фармацевтическая, биологическая, биотехнологическая, микробиологическая, фармацевтическая, медицинская». Также уполномоченные лица должны пройти обучение по 12 химическим, медико-биологическим и фармацевтическим дисциплинам или при получении высшего образования, или в рамках дополнительного профессионального обучения⁴. Похожие требования установлены во всех странах Евразийского Экономического Союза⁵, имеются во всех странах Европейского союза⁶. Основные трудовые действия УЛ при подтверждении соответствия каждой серии лекарственного препарата и выпуске серии в гражданский оборот обозначены в GMP⁷. Описание трудовых функций, знаний и умений уполномоченного лица содержится в профессиональном стандарте «Специалист по промышленной фармации в области обеспечения качества лекарственных

⁴ [1]. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении перечня документов, представляемых аттестуемым уполномоченным лицом производителя лекарственных средств государства-члена Евразийского экономического союза, этапов процедуры и порядка принятия решений об аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств для медицинского применения в соответствии с порядком аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 73 «О порядке аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств». [2] Порядок аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 73 «О Порядке аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств». [3] Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ.

⁵ Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года.

⁶ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

⁷ [1] Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 № 29938). [2] Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77. [3] EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines.

² Pharmaceutical Society of Ireland Review of International CPD Models. Final report. – PSI, Dublin Ireland, 2010. Available from: https://www.thepsi.ie/Libraries/Education/PSI_International_Review_of_CPD_Models.sflb.ashx

³ [1] Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 № 29938). [2] Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77. [3] EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines.

средств», утвержденном Приказом Минтруда России от 22.05.2017 № 429н (Трудовая функция В/05.7 Оценка досье на серию лекарственного средства с оформлением решения о выпуске в обращение)⁸. Имеется примерная дополнительная профессиональная программа повышения квалификации УЛ, утвержденная Минздравом России⁹. Таким образом, государство участвует в формировании кадрового потенциала фармацевтической отрасли, хотя, как и в других отраслях, по мнению экспертов, не слишком эффективно [14].

Несмотря на достаточно продолжительный срок (почти 8 лет) формирования в России рассматриваемой в данной статье профессиональной группы и важность профессионального развития УЛ для здоровья населения, мы не нашли публикаций о профессиональном развитии УЛ российских производителей лекарственных средств и связанных вопросах. Поэтому основной **ЦЕЛЬЮ** описываемого пилотного исследования стало изучение текущей ситуации в данной области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение актуальных вопросов профессионально-личностного развития уполномоченных лиц проводилось методом анкетирования. Открытая образовательная потребность исследовалась как в описанных выше профессиональных знаниях и умениях, которые относятся к категории «hard-skills», так и универсальных компетенциях (надпрофессиональные навыки, навыки 21 века и т. п., soft-skills), которыми должны обладать УЛ, как высококвалифицированные специалисты [15–17]. В данном исследовании использовали структуру универсальных компетенций, приведенную в «Целевой модели компетенций 2025»¹⁰.

Анкета включала 42 вопроса, касающихся различных аспектов работы этой профессиональной группы в нашей стране, а также вопросы профессионального развития и социально-демографических и профессиональных факторов, влияющих на него. В зависимости от позиции, с которой рассматривается профессиональное развитие, выделяют различные влияющие на него факторы: внешние (регуляторные требования и рекомендации), внутренние (работа с персоналом в организации, финансовые и процедурные возможности и т.п.) и личностные (профессиональный потенциал, мотивации, личностное целе-

полагание и т.п.); социально-демографические (пол, возраст, социальный статус, образование) и психофизиологические (психофизиологический потенциал, целеустремленность, самоконтроль поведения, межличностное взаимодействие); социально-профессиональные (содержание профессии, способы выполнения профессиональных задач, профессиональный опыт) и социально-экономические (уровень заработной платы, востребованность отдельных профессиональных знаний и умений, «профессиональная успешность» и т.п.) [2–4, 8, 18–20].

При разработке анкеты учитывались положения нормативно-правовых актов, касающихся профессионального развития УЛ¹¹. В проверке читабельности и ясности вопросов анкеты приняли участие 27 человек, обладающих знаниями о работе уполномоченных лиц.

Анкетирование было проведено онлайн Сеченовским Университетом совместно с Национальной фармацевтической палатой в период с 10 по 30 апреля 2020 г. Анкеты рассылались на электронную почту потенциальных респондентов (982 человека, 48 субъектов Российской Федерации, более 300 предприятий). В опросе приняли участие 176 человек, соответственно, возврат анкет составил около 17,9%. Все респонденты являются действующими уполномоченными лицами или выполняли в прошлом функции уполномоченного лица (96% и 4% соответственно). Большинство респондентов являются лицами женского пола (86,2%), работают на фармацевтических предприятиях более 10 лет (72,6%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В полученной выборке представлены работники предприятий различных размеров, выпускающие различные лекарственные формы (рис. 1).

Респонденты находятся на разных этапах профессионального развития, согласно модифицированной теории Д. Сьюпера [3, 5, 21]:

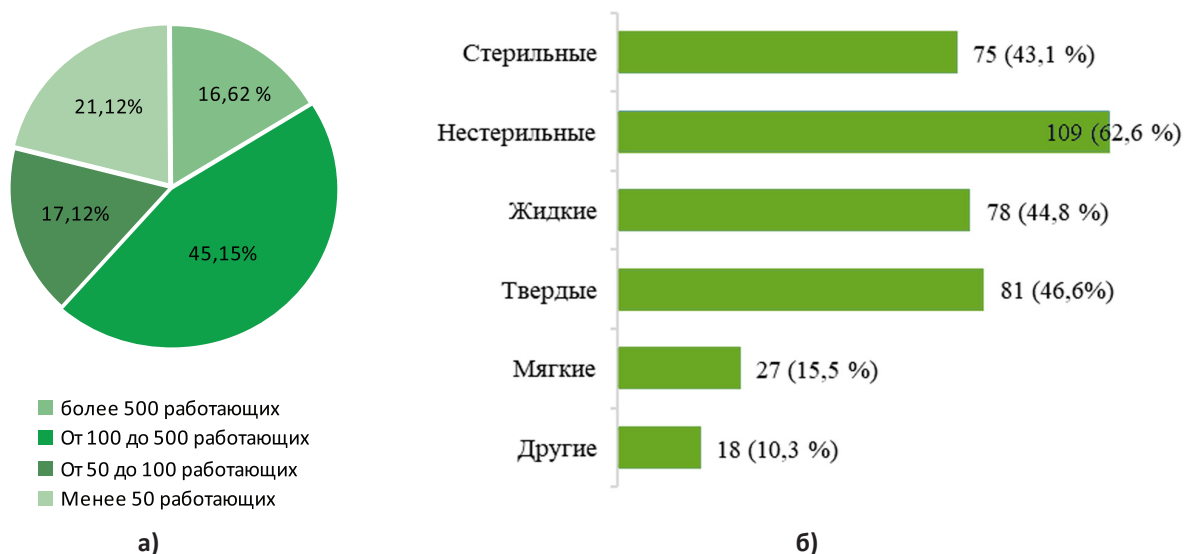
1. На этапе стабилизации, консолидации и продвижения карьеры – 26,6%;
2. На этапе поддержания, сохранения достигнутых позиций – 53,2%;

¹¹ [1]. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении перечня документов, представляемых аттестуемым уполномоченным лицом производителя лекарственных средств государства-члена Евразийского экономического союза, этапов процедуры и порядка принятия решений об аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств для медицинского применения в соответствии с порядком аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 73 «О порядке аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств». [2] Приказ Минтруда России от 22.05.2017 № 429н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области обеспечения качества лекарственных средств» (Зарегистрировано в Минюсте России 20.07.2017 № 47480). [3] Приказ Минздрава России от 22.01.2014 № 37-н «Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ фармацевтического образования» (Приложение № 2) (Зарегистрировано в Минюсте России 18.04.2014 № 3203).

⁸ Приказ Минтруда России от 22.05.2017 № 429н №Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области обеспечения качества лекарственных средств» (Зарегистрировано в Минюсте России 20.07.2017 № 47480).

⁹ Приказ Минздрава России от 22.01.2014 № 37-н «Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ фармацевтического образования» (Приложение № 2) (Зарегистрировано в Минюсте России 18.04.2014 № 3203).

¹⁰ Бутенко В., Полунин К., Котов И., Сычева Е. и др. Россия 2025: от кадров к талантам // The Boston Consulting Group. – 2017. – С. 70.

**Рисунок 1 – Общая характеристика УЛ, принявших участие в опросе**

Примечание: а) распределение респондентов по размеру предприятия; б) лекарственные формы, выпускаемые предприятиями, на которых работают респонденты

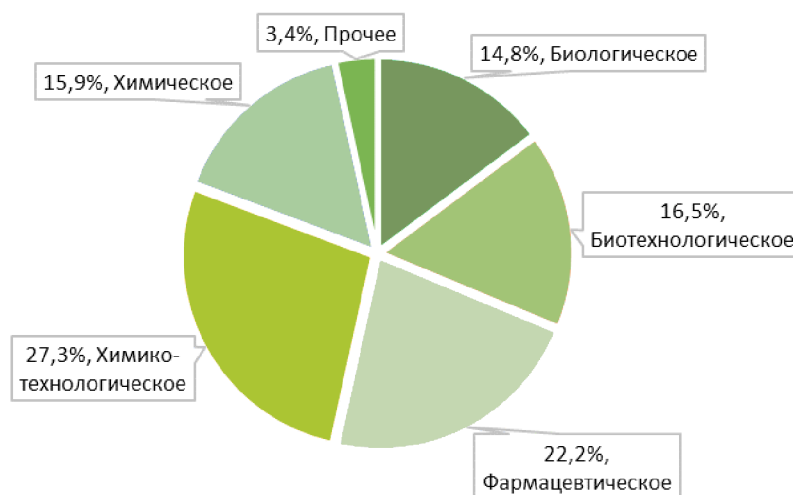
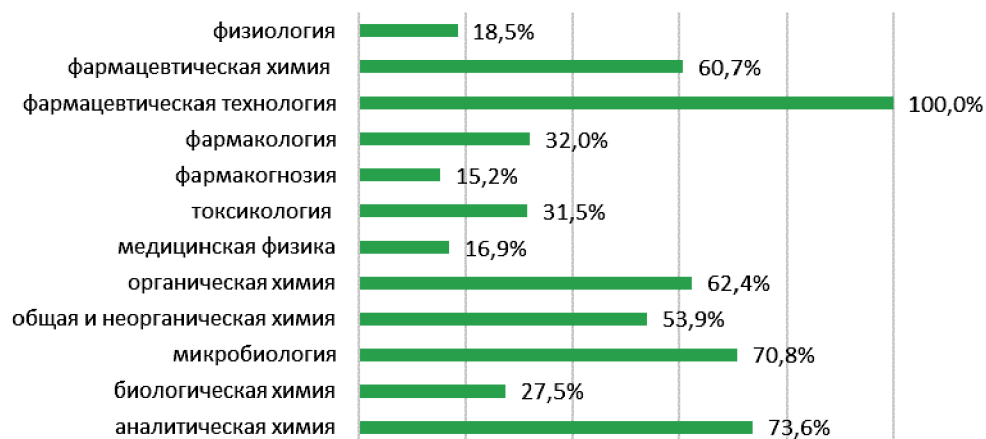
**Рисунок 2 – Распределение респондентов по профессиональному образованию****Рисунок 3 – Использование знаний по обязательным для изучения дисциплинам в практической деятельности УЛ**



Рисунок 4 – Потребность УЛ в обучении различным профессиональным компетенциям (hard skills)



Рисунок 5 – Потребность УЛ в обучении различным универсальным компетенциям (soft skills)



Рисунок 6 – Тематика, отсутствующая во внешнем и внутреннем обучении УЛ в 2018–2021 гг.

Примечание: по отчетам о профессиональной деятельности в 1 п/г 2021 г.

3. На этапе снижения профессиональной и социальной активности – 20,2%.

Следует отметить, что мы не выявили нежелания учиться и профессионально развиваться в возрастных группах УЛ в диапазоне 40–60 лет, что следовало бы ожидать по литературным данным [2, 3]. Напротив, все респонденты вне зависимости от возраста мотивированы на профессиональное развитие.

Распределение УЛ по образованию приведено на рисунке 2. Наиболее часто встречается химико-технологическое (27,3%) и фармацевтическое образование (22,2%).

Чуть более трети участников исследования (37,5%) имеют опыт работы только в одном подразделении: отдел контроля качества (ОКК), отдел обеспечения качества (ООК) или производственное подразделение; 36,9% имеют опыт работы в двух подразделениях (комбинации указанных ранее плюс регуляторное подразделение), остальные – опыт работы в трех и более подразделений; 71,6% респондентов возглавляют структурные подразделения предприятия или занимают еще более высокие административные должности. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что для профессионально-должностного развития УЛ характерна комбинация горизонтального (смена профессионально-функциональной области

деятельности) и вертикального (движение по организационно-управленческой иерархии вверх) направлений [5].

На вопрос о достаточности знаний для выполнения функций УЛ только 9% респондентов ответили однозначно утвердительно. В этой группе оказались люди с разным образованием, но преимущественно с биотехнологическим и химико-технологическим (50,0% и 31,2%, соответственно), на разных этапах профессионального развития, но с одинаково большим стажем работы на фармацевтических предприятиях (100% – более 10 лет). Еще меньше респондентов (4,5%) указали, что имеющегося у них образования недостаточно для выполнения обсуждаемых функций. В этой группе также преобладали лица с химико-технологическим образованием (62,5%), что объясняется большим количеством УЛ с таким образованием в полученной выборке, а также очень большим количеством профилей (направленностей) образовательных программ по химической технологии, многие из которых не включают изучение вопросов промышленной фармации. Только 14,6% опрошенных указали, что имеющихся у них знаний полностью достаточно для выполнения функций УЛ, но при этом все равно отметили наличие образовательной потребности как в профессио-

нальных, так и универсальных компетенциях. Полученные данные практически совпадают с данными нашего опроса в 2012 году: 71,2% работодателей и 100% опрошенных специалистов фармацевтической отрасли отмечали необходимость получения новых знаний для выполнения своих трудовых обязанностей [22]. В целом, эти данные свидетельствуют с одной стороны, об эффективности регуляторного требования об обязательном повышении квалификации УЛ один раз в течение 5 лет¹² (знания обновляются и существенные пробелы в актуальных знаниях УЛ отсутствуют), с другой – о необходимости оптимизации содержания вышеупомянутой дополнительной профессиональной программы и, косвенно, о том, что предприятия не выделяют достаточных ресурсов для профессионального развития УЛ.

Данные об использовании в профессиональной практике знаний по обязательным для изучения УЛ дисциплинам приведены на рисунке 3. Обращает на себя внимание достаточно небольшое количество УЛ, использующих знания фармакологии (32,0%); из них наибольший процент составляют лица с фармацевтическим образованием (40,4%). Мы объясняем эти результаты, во-первых, периодом времени, когда проводился опрос (2020 год): требования по обязательности изучения УЛ фармакологии и других дисциплин, описанных выше, хотя и были установлены в 2016 году, но вступили в действие на территории нашей страны только в 2021 году. Во-вторых, отсутствием этой дисциплины и других медико-биологических дисциплин в инженерных и естественно-научных образовательных программах.

Для ответа на вопрос о необходимых профессиональных (hard skills) и универсальных (soft skills) компетенциях, респондентам предлагался открытый перечень знаний и умений с возможностью указать дополнительные компетенции, отсутствующие в анкете. Полученные данные приведены на рисунках 4 и 5.

Наиболее востребованными оказались знания и умения по управлению рисками для качества (58,6%), что объясняется практически повсеместным их использованием в GMP-регулируемых организациях. Следует отметить, что эти результаты совпадают с данными другого нашего опроса 2020 года по отраслевой практике управления рисками для качества в российской фармацевтической отрасли, в котором 59,0% респондентов подчеркнули нехватку специалистов, обладающих компетенцией в области управления рисками для качества [23]. Также достаточно много респондентов отметили потребность в изучении специфических вопросов GMP (узкие вопросы, освещаемые в приложениях правил и различных руководствах) и статистических методов (49,2% и 44,2%, соответственно). Мы не смогли определить какой-либо значимой корреляций в выявленных

образовательных потребностях с социально-демографическими и профессиональными факторами: на эту потребность не оказывало влияние имеющееся у УЛ профессиональное образование, возраст и стаж работы в фармацевтической отрасли, характер выпускаемой продукции и размер предприятия, количество УЛ на предприятии, занимаемая должность и опыт работы в различных подразделениях предприятия (ОКК, ООК и т.д.). Наименее востребованными оказались знания и умения в области технологии производства лекарственных средств и фармакопейного анализа (18,4 и 17,8%, соответственно). В группе, указавшей о наличии такой образовательной потребности, оказалось достаточно большое количество респондентов с естественно-научным образованием (38,0%), что, на наш взгляд, объясняется отсутствием в образовательных программах по биологии и химии вопросов фармацевтической технологии и фармакопейного анализа. Какой-либо зависимости с другими социально-демографическими и профессиональными факторами мы не нашли. При сопоставлении выявленных образовательных потребностей УЛ с примерной дополнительной профессиональной программой повышения квалификации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств для медицинского применения¹³ (ДПП УЛ) из 10 модулей программы наименее востребованными или наиболее изученными (менее 20% респондентов) оказались модули «Фармацевтическая разработка и производство лекарственных форм», «Фармацевтический анализ и контроль качества лекарственных средств», «Разработка и производство фармацевтических субстанций». Учитывая действующие требования по обязательному освоению 12 медико-биологических и фармацевтических дисциплин, модули ДПП УЛ, касающиеся данных вопросов, следует сократить или исключить. В то же время однозначно требуется расширение и углубление содержания таких модулей, как «Система менеджмента качества фармацевтического предприятия», «Статистические методы, используемые на фармацевтическом предприятии». Также в ДПП УЛ необходимо включить модуль по основам фармаконадзора, выделить в самостоятельном модуле вопросы валидации на фармацевтическом предприятии. Так как опрос проводился среди действующих УЛ, возможно, следует иметь две ДПП УЛ разных уровней (начального и продвинутого).

Наиболее востребованные профессиональные знания и умения, выявленные в ходе анкетирования, также указаны в перечне знаний и умений, необходимых для выполнения трудовой функции В/05.7 «Оценка досье на серию лекарственного средства профессионального стандарта специалиста по промышленной фармации в области обеспечения ле-

¹² Постановление Правительства РФ от 06.07.2012 № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств».

¹³ Приказ Минздрава России от 22.01.2014 № 37-н «Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ фармацевтического образования» (Приложение № 2) (Зарегистрировано в Минюсте России 18.04.2014 № 3203).

карственных средств¹⁴: фармацевтическая система качества, аудиты качества, управление рисками для качества, методы статистического управления качеством, математической статистики, применяемые при оценке результатов выполненных испытаний и валидации, принципы валидации технологических процессов и аналитических методик, квалификации помещений и оборудования, инженерных систем. При этом, только 26,1% респондентов внимательно изучали этот профессиональный стандарт и еще 38,6% с ним только ознакомились.

Таким образом, выявленные образовательные потребности УЛ в части профессиональных знаний и умений свидетельствуют о недостатках ДПП УЛ, необходимости еще более тесной связи ДПП УЛ и соответствующего профессионального стандарта, а также о недостаточных умениях УЛ и производителей лекарственных средств оценивать свои образовательные и иные потребности и планировать профессиональное развитие с использованием профессиональных стандартов. Также можно утверждать, что влияние профессиональных стандартов на содержание дополнительных профессиональных программ, в том числе и для УЛ, не такое, как ожидалось регуляторным органом в области образования¹⁵. Согласно положению о федеральном государственном контроле (надзоре)¹⁶, деятельность организаций, осуществляющих деятельность в области дополнительного профессионального образования (ДПО), не является предметом федерального государственного контроля (надзора) и осуществляется субъектами Российской Федерации в рамках лицензионного контроля, который не включает оценку содержания программ ДПО и, следовательно, оценка образовательных программ является исключительно ответственностью УЛ и фармацевтического предприятия (например, на соответствие требованиям GMP, профессионального стандарта и ДПП УЛ, выявленных образовательных потребностях УЛ). К сожалению, значительного улучшения ситуации с ДПО в области промышленной фармации в сравнении с нашей оценкой, проведенной в 2012 году, не произошло [24].

В целом, наиболее востребованными универсальными компетенциями у УЛ оказались коммуникативные и межличностные умения из группы

социально-поведенческих навыков, и, в частности, управление стрессом и управление эмоциями (49,4% и 41,3%, соответственно). Мы объяснили эти данные условиями работы УЛ, включая взаимоотношения с другими структурными подразделениями предприятия: почти две трети респондентов из этой группы (67,3%) сообщили о наличии конфликтных ситуаций при выполнении своих профессиональных функций (во всей полученной выборке их менее 58%). Этим же, на наш взгляд, объясняется и востребованность искусства переговоров (40,9%). Следует отметить, что эти умения указаны и в обсуждаемом профессиональном стандарте, но отсутствуют в ДПП УЛ.

Средняя востребованность (около 20–22% ответов респондентов) управленческих компетенций (ведение совещаний, делегирование, деловое письмо и т.п.) практически совпала с количеством респондентов, совмещающих функции УЛ с функциями высшего административного руководителя (29,2%), хотя, в целом, количество респондентов на управленческих должностях (руководитель отдела, лаборатории или производственного участка и более высокие должности) составило 71,5%, что можно объяснить и наличием скрытой образовательной потребности УЛ, и отсутствием потребности работодателя в развитии управленческих навыков у руководителей среднего звена. При чем, корреляция образовательной потребности в управленческих компетенциях с размером фармацевтического предприятия отсутствует.

Выявить какие-то социально-демографические и профессиональные факторы, обуславливающие незначительное количество респондентов, указавших потребность в обучении менторингу (коучингу) и нетворкингу (по 8%), мы тоже не смогли. Возможно, большинство УЛ, принявших участие в опросе, не задействованы в системе внутреннего обучения персонала, или недостаточно информированы о составе этих компетенций, а отсутствие потребности в обучении нетворкингу связано с высокой степенью закрытости российских предприятий, отсутствием культуры коллаборации УЛ в отечественной фармацевтической отрасли. С другой стороны, полученные данные коррелируют с результатами нашего опроса работодателей и специалистов фармацевтической отрасли в 2012 году [22]. Тогда компетенции по педагогической и образовательной деятельности, включая наставничество, были указаны в числе наиболее востребованных (6 баллов из 10 возможных), и, возможно, их востребованность работодателями привела к такому результату: например, такое обучение на большинстве предприятий включено в корпоративные образовательные программы. Также неожиданным стало достаточно небольшое количество респондентов (35,5%), указавших на наличие образовательных потребностей по поиску и анализу информации, что с одной стороны может свидетельствовать о достаточно высоком уровне цифровой

¹⁴ Приказ Минтруда России от 22.05.2017 № 429н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области обеспечения качества лекарственных средств» (Зарегистрировано в Минюсте России 20.07.2017 № 47480).

¹⁵ Письмо Минобрнауки России от 09.10.2003 № 06-737 «О дополнительном профессиональном образовании», [2] Методические рекомендации по разработке основных профессиональных образовательных программ и дополнительных профессиональных программ с учетом соответствующих профессиональных стандартов, утверждены Министром образования и науки Д.В. Ливановым 22.01.2015 № ДЛ-1/05вн.

¹⁶ Постановление Правительства РФ от 25.06.2021 № 997 «Об утверждении Положения о федеральном государственном контроле(надзоре) в сфере образования».

грамотности у УЛ (в 2012 году эта компетенция была в числе наиболее востребованных – 7,2 балла из 10 возможных), а с другой – об отсутствии реальной потребности работодателей в этих компетенциях своих сотрудников, обусловленной низкой скоростью цифровой трансформации российской фармацевтической отрасли. Например, только 5,1% респондентов указали, что досье серии на предприятии ведется электронным образом. Отсутствует и внимание государства к формированию компетенций цифровой экономики у выпускников образовательных программ по химическим технологиям, фармации, биологии, медицины: в рамках ФЦП «Кадры для цифровой экономики» считается, что только у выпускников программ по химии и биотехнологии формируется две и более таких компетенций¹⁷. Считаем, что для однозначной оценки ситуации и понимания факторов, влияющих на развитие компетенций цифровой экономики УЛ, требуется проведение более предметных и углубленных исследований.

Анализ практики планирования профессионального развития УЛ на российских фармацевтических предприятиях показал, что только у половины респондентов (50,5%) имеется формальный план обучения УЛ, при этом из них только 34% проходят формальную внутреннюю аттестацию, что свидетельствует об отсутствии внимания работодателей к вопросам профессионального развития УЛ. Для анализа содержания планов, тематики, формы и режимам обучения УЛ нами были проанализированы 60 отчетов о профессиональной деятельности, рассмотренных Экспертной группой Сеченовского университета Аттестационной комиссии по аттестации УЛ производителей лекарственных средств для медицинского применения Минздрава России (далее Экспертная группа). Все отчеты были представлены в Экспертную группу в первом полугодии 2021 года и, согласно новому шаблону, включали данные об обучении за отчетный период (то есть за последние 3 года)¹⁸. В половине отчетов упоминания о прошедшем внутреннем обучении отсутствовали (53,3%), что подтвердило данные проведенного опроса. В 72,9% отчетов внутреннее обучение касалось внедрения на предприятии Правил GMP ЕАЭС. Из 32 человек, указавших наличие внутреннего обучения, только половина (16 человек) указали, что проходят его ежегодно. Все УЛ, подавшие заявления на аттестацию в нашей Экспертной группе (далее заявители), проходили внешнее обучение, причем 80% – дополни-

тельно к программе повышения квалификации, разработанной по ДПП УЛ, учились на образовательных вебинарах отдельным вопросам Правил GMP, регистрации лекарственных средств в ЕАЭС, валидации и квалификации на фармацевтическом предприятии. Около трети заявителей проходили внешнее обучение не чаще 5 лет, 20% – от 3 до 5 лет, а остальные – почти каждый год. Данные о тематике внутреннего и внешнего обучения приведены на рисунке 6. Наиболее часто УЛ обучались различным аспектам Правил GMP, более половины УЛ учились фармаконадзору (56,7%, практически поровну на внутреннем и внешнем обучении), регуляторной практике/науке (47,7%). Практически не было обучения по процессно-аналитическим технологиям, производству медицинских изделий и первичной упаковки, технологии производства фармацевтических субстанций, по проектному менеджменту и другие (рис. 6). Корреляция с размером фармацевтического предприятия и типами выпускаемой продукции, а также с социо-демографическими и профессиональными факторами мы также не нашли. В целом, результаты анализа обучения по данным отчетов о профессиональной деятельности УЛ совпадали с тенденциями, выявленными нами при опросе.

В настоящее время идет пересмотр Приложения 16 GMP ЕАЭС¹⁹, направленный на его гармонизацию с аналогичным текстом GMP ЕС. В действующей в ЕС редакции этого приложения есть требование, что УЛ может доказать свое непрерывное обучение в отношении типа продукта, технологических процессов, технических инноваций и изменений GMP (в проекте ЕАЭС используется термин «продолжающееся»). Объем требуемого непрерывного обучения и приемлемые регуляторным органом формы обучения и виды доказательств обучения четко не определены. При этом, в других документах, касающихся УЛ, например, в Великобритании можно найти рекомендации, как обеспечить выполнение рассматриваемых требований.

Деятельность по профессиональному развитию является условием ежегодного продления членства УЛ в профессиональном обществе (обязательное условие для аттестации УЛ в Великобритании): члены общества направляют в секретариат краткий отчет о профессиональной деятельности, отражающего поддержание 12 профессиональных компетенций, определенных этим обществом и 5 видов образовательной деятельности, определенных Советом по науке Великобритании²⁰, которые выборочно проверяются (мы подробно рассматривали аттестацию УЛ

¹⁷ Приказ Минэкономразвития России от 24.01.2020 № 41 «Об утверждении методик расчета показателей федерального проекта «Кадры для цифровой экономики» национальной программы «Цифровая экономика Российской Федерации» (Приложение 3 Перечень направлений подготовки и специальностей высшего образования, получения образования по которым связано с формированием двух и более ключевых компетенций цифровой компетенций).

¹⁸ Шаблон отчета о профессиональной деятельности УЛ. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gmp-mma.ru/ОтчетУЛ2021-1.docx>

¹⁹ Орлов В.А. Обзор основных нововведений в новой версии Приложения №16 к правилам GMP – «Требования к подтверждению Уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью её выпуска». [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://gilsinp.ru/?wpfb_dl=369

²⁰ The Science Council Continuing Professional Development. Standards for Registrants. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://sciencecouncil.org/web/wp-content/uploads/2021/01/Updated-CPD-Standards-for-Registrants.pdf>

в этой стране в [24]). Этот подход был использован и в шаблоне ежегодного отчета УЛ RSC о непрерывном профессиональном развитии: УЛ рекомендуется соотносить нижеуказанные виды профессионального развития с профессиональной деятельностью и выполнением должностных обязанностей, и приложить соответствующие доказательства:

- обучение на рабочем месте (выполнение функций руководителя стажировок персонала/студенческой практики, разработка предложений по тренингам, написание отчетов);
- профессиональная активность (участие в профессиональном обществе, менторинг);
- формальное обучение (написание научных и научно-популярных статей / документов, дополнительное профессиональное обучение);
- самостоятельное обучение (чтение журналов, рецензирование книг и статей);
- другое (интеллектуальное волонтерство, общественная деятельность).

В качестве доказательств в шаблоне указаны следующие примеры: сертификаты и свидетельства, обучающие материалы, отчеты, перечень изученных публикаций, рецензии.

В Кодексе практики УЛ Великобритании есть целый раздел, посвященный профессиональному развитию²¹, в котором более подробно описываются рассмотренные выше требования GMP и профессиональных обществ. Дополнительно приведены рекомендации по процедуре выполнения требований GMP о предварительном обучении при значительных изменениях трудовых функций УЛ (например, смене / расширении номенклатуры выпускаемых в обращение лекарственных форм); при переходе на новое место работы и при возвращении к деятельности УЛ после перерыва: наличие утвержденного руководством плана обучения, в котором указываются выявленные пробелы в знаниях и умениях и требуемое обучение с временным графиком.

Как видно из выше приведенного примера, выбор содержания и форм(ы) профессионального развития ложится на само УЛ. С другой стороны, наличие профессионального развития УЛ является требованием GMP, и, соответственно, входит в комплекс действий фармацевтического предприятия по соблюдению всех установленных требований. Поэтому наличие четких критериев по оценке достаточности проводимого профессионального развития, установленных регуляторным органом в области оценки соответствия предприятия требованиям GMP, по аналогии с регулированием и организации в нашей стране и в мире непрерывного медицинского и фармацевтического образования [25, 26] или приве-

денным выше примером, оказало бы, на наш взгляд, существенное положительное влияние на сложившуюся ситуацию.

В данном пилотном исследовании не ставились задачи по выявлению отраслевой практики организации внутреннего обучения персонала, в том числе и используемых в нем методов, достаточно широко рассмотренных в литературе, и оценке их эффективности [3, 4, 12, 27–29]. Также в исследовании не изучались основные барьеры, мешающие профессиональному развитию УЛ, такие как дефицит времени и большая загруженность УЛ, отсутствие технических или финансовых возможностей или сомнения в эффективности этого процесса, непонимание концепции непрерывного профессионального развития [30, 31]. Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профессиональное развитие является обязанностью самого УЛ, а также обязанностью фармацевтического предприятия. Ориентирами при планировании профессионального развития являются требования законодательства страны, в которой работает УЛ, и другие требования, от которых зависит его допуск к профессиональной деятельности. Для профессионально-должностного развития УЛ в нашей стране характерна комбинация горизонтального (смена профессионально-функциональной области деятельности) и вертикального (движение по организационно-управленческой иерархии вверх) направлений.

Анализ выявленных в ходе исследования открытых потребностей в обучении показал, что требуется пересмотр утвержденной Минздравом России в 2014 году примерной дополнительной профессиональной программы для повышения квалификации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств для медицинского применения, обновление профессионального стандарта с целью учета модели компетенций 2025 (или похожей), и также компетенций цифровой экономики.

Выявленные проблемы свидетельствуют об острой необходимости разработки регуляторными органами схемы и принципов профессионального развития УЛ, которые обеспечит соблюдение физическими лицами и предприятиями новых требований в отношении этой профессиональной группы, которые планируется ввести в Приложение 16 Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС, включая критерии для CPD УЛ, формы и механизмы подтверждения и получения требуемых доказательств.

Все вышеизложенное свидетельствует, что вопросы профессионального развития УЛ очень актуальны и требуют дальнейших исследований, в том числе определенных в этой статье.

²¹ Qualified Person involved in the manufacture of pharmaceuticals. QP Code of Practice. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.rsc.org/globalassets/09-careers/personal-professional-development/practising-scientists/qpr/qp-code-of-practice-2018.pdf>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Ж.И. Аладышева – идея, разработка дизайна исследования, консультация по вопросам проведения всех этапов исследования, написание статьи; Н.В. Пятигорская – планирование исследования; консультация по вопросам проведения всех этапов исследования, написание статьи; В.В. Беляев – анализ литературы, написание статьи, консультация по вопросам планирования исследования и обработки данных; Н.С. Николенко – обработка данных, формализация списка литературы Е.И. Нестеркина – консультация по вопросам проведения отдельных этапов исследования; С.А. Лосева – обработка данных, формализация списка литературы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зеер Э. Теоретические основания профессионального развития человека // Профессиональное образование и рынок труда. – 2013. – № 1. – С. 8–10.
2. Игнатова Т.В., Рыболовлева О.А. Профессиональное развитие персонала организации: теоретические подходы, сущность, стадии и факторы // Среднерусский вестник общественных наук. – 2014. – Т. 3, № 33. – С. 76–81.
3. Петрова А.В., Петрова И.Н. К вопросу об управлении профессиональным развитием персонала на предприятии // Вестник Чебоксарского филиала Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации. – 2019. – Т. 3, № 18. – С. 106–112.
4. Зорина М.С., Карячкина Д.С. Профессиональное развитие персонала предприятия в инновационном развитии устойчивых экосистем // ДонаУиГС Сборник научных работ серии «Экономика». – 2019. – Т. 1, № 13. – С. 186–193.
5. Фадеева И.Е. Профессионально-должностное развитие персонала предприятия как основа эффективности экономики // Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Экономика. – 2020. – № 4. – С. 74–82. DOI: 10.24143/2073-5537-2020-4-74-82.
6. Киселёв В.В., Посыпанова О.С. Профессионально-личностное развитие управленческой команды как условие повышения эффективности деятельности персонала промышленного предприятия // Вестник Калужского университета. Серия 1. Психологические науки. Педагогические науки. – 2020. – Т. 3, № 3. – С. 109–117.
7. Деркач А.А. Психолого-акмеологические основания и средства оптимизации личностно-профессионального развития конкурентоспособного специалиста // Акмеология. – 2012. – Т. 4, № 44. – С. 11–17.
8. Никишина А.Л. Развитие персонала как стратегический аспект управления организацией // Карельский научный журнал. – 2017. – Т. 6, № 1 (18). – С. 83–86.
9. Алёхина Л.Л., Данилин И.А. Технологии развития персонала в организации // Научные записки ОрелГИЭТ. – 2019. – Т. 1, № 29. – С. 21–27.
10. Афонькина Ю.А. Профессиональное развитие как предмет психологического исследования: научный анализ отечественных концепций // Научное обеспечение системы повышения квалификации кадров. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 34–40.
11. Campbell C., Silver I., Sherbino J., Cate O.T., Holmboe E.S. Competency-based continuing professional development // Medical Teacher. – 2010. – Vol. 32, No.8. – P. 657–62. DOI: 10.3109/0142159X.2010.500708.
12. Drude K.P., Maheu M., Hilty D.M. Continuing Professional Development: Reflections on a Lifelong Learning Process // Psychiatric Clinics of North America. – 2019. – Vol. 42, No. 3. – P. 447–461. DOI: 10.1016/j.psc.2019.05.002.
13. Ангеловский А.А. Профессиональное развитие личности: психолого-педагогические и социально-философские факторы становления профессионала // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т. 13, № 2–3. – С. 512–521.
14. Магомедов К.О. Кадровый потенциал России: социологический анализ проблем формирования и развития // Коммунология. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 134–146. DOI: 10.21453/2311-3065-2017-5-1-134-146.
15. Платонова Р.И., Михина Г.Б. Актуальность soft skills в профессиональном плане будущих специалистов // Азимут научных исследований: педагогика и психология. – 2018. – Т. 7, № 4 (25). – С. 177–181.
16. Шутько Л.Г., Шатько Д.Б. Лидерство в системе менеджмента качества и его роль в повышении конкурентоспособности организации // Экономика и управление инновациями. – 2018. – № 2. – С. 61–69. DOI: 10.26730/2587-5574-2018-2-61-69.
17. Fariselli L., Ghini M., Stillman P., Freedman J. EQ Training for management cascades value in the field: UCB Pharma case in Italy // Journal of Entrepreneurship and Business Innovation. – 2020. – Vol. 7, No.2. – P. 78–88. DOI: 10.5296/jebi.v7i2.17565.
18. Collin K., Heijden van der B., Lewis P. Continuing professional development // International Journal of Training and Development. – 2012. – Vol. 16. – P. 155–163. DOI: 10.1111/j.1468-2419.2012.00410.x.
19. Pool I.A., Poell R.F., Berings M.G.M.C., Cate O.T. Motives and activities for continuing professional development: An exploration of their relationships by integrating literature and interview data // Nurse Education Today. – 2016. – Vol. 38. – P. 22–28. DOI: 10.1016/j.nedt.2016.01.004.
20. Петраш М.Д. Психологическое содержание и факторы возникновения кризисов профессионального развития на этапе начала профессиональной деятельности // Экспериментальная психология. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 88100.
21. Sharf R.S. Applying Career Development Theory to Counseling, 6th edition, Belmont, CA: Cengage Learning. – 2013. – 544 p.
22. Аладышева Ж.И., Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Са-

- мылина И.А. Актуальные вопросы современного фармацевтического образования в Российской Федерации // Фармация. – 2013. – № 1. – С. 3–7.
23. Каширина А.Б., Аладышева Ж.И., Пятигорская Н.В., Беляев В.В., Береговых В.В. Анализ отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств на российских фармацевтических предприятиях // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 8, № 5. – С. 362–376. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-362-376.
24. Береговых В.В., Аладышева Ж.И., Пятигорская Н.В., Мешковский А.П., Свистунов А.А., Беляев В.В. О государственной системе профессиональной подготовки уполномоченных лиц производителей лекарственных средств // Ремедиум. – 2013. – № 1. – С. 41–47.
25. Ransom M. Investing in and Promoting Professional Development // Journal of Public Health Management and Practice. – 2021. – Vol.27, No. 5. – P. 534–535. DOI: 10.1097/PHN.0000000000001407.
26. Stevenson R., Moore D.E. Ascent to the Summit of the CME Pyramid // JAMA. – 2018. – Vol. 319, No.6. – P. 543–544. DOI: 10.1001/jama.2017.19791.
27. Deng A., Zhang T., Wang Y., Chen A. Learning to teach again: What professional development approach matters? // Journal of Teaching in Physical Education. – 2021. – Vol. 1. – P. 1–10. DOI: 10.1123/jtpe.2020-0121.
28. Fontana R.P., Milligan C., Littlejohn A., Margaryan A. Measuring self-regulated learning in the workplace // International Journal of Training and Development. – 2015. – Vol. 19, No.1 – P. 32–52. DOI: 10.1111/ijtd.12046.
29. Abu Al-ruz J., Khasawneh S., Al-Zawahreh A., Bataineh O. Self-regulated learning in higher education: the need to thrive // International Journal of Management in Education. – 2020. – Vol. 14, No.3. – P. 245–256. DOI: 10.1504/IJME.2020.10026558.
30. Kruger W., Pienaar J. Continuing professional development (CPD): a necessary component in the workplace or not? // Journal of Medical Laboratory Science & Technology of South Africa. – 2020. – Vol. 16, No. 3. – P. 41–45. DOI: 10.36303/JMLSTSA.2020.2.1.9.
31. Babapour J., Gholipour A., Mehralian G. Human resource management challenges to develop pharmaceutical industry: evidence from developing countries // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2018. – Vol. 17, No.2. – P. 224–238.

АВТОРЫ

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

Пятигорская Наталья Валерьевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-4901-4625. E-mail: pyatigorskaya_n_v@staff.sechenov.ru

Беляев Василий Викторович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Уни-

верситет). ORCID ID: 0000-0002-3011-9390. E-mail: belyaev_v_v_1@staff.sechenov.ru

Николенко Наталья Сергеевна – старший преподаватель кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-5567-8570. E-mail: nikolenko_n_s@staff.sechenov.ru

Нестеркина Екатерина Игоревна – ассистент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-4102-4394. E-mail: catherinenesterkina@gmail.com

Лосева Софья Александровна – ассистент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-2294-4566. E-mail: loseva_s_a@staff.sechenov.ru