

УДК 615.014.24: 615.015.21



Оригинальная интраназальная комбинация для лечения медикаментозного ринита: оценка эффективности и безопасности на экспериментальных животных

Е.А. Смолярчук¹, Си Янг¹, В.М. Свистушкин¹, К.В. Еремеева¹, Ж.М. Козлова¹, Д.А. Кудлай^{1, 2, 3},
А.С. Мачихин⁴, А.В. Гурyleва⁴, Д.А. Деревесникова^{4, 5}, А.А. Недорубов¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-технологический центр уникального приборостроения» Российской академии наук, Россия, 117342, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 15

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (Национальный исследовательский университет)», Россия, 125009, г. Москва, Тверская ул., д. 11 стр. 1

E-mail: yan9.00@mail.ru

Получена 15.04.2025

После рецензирования 26.06.2025

Принята к печати 20.07.2025

Медикаментозный ринит (МР) — распространённое осложнение длительного применения назальных деконгестантов, приводящее к структурным изменениям слизистой оболочки носа. Несмотря на эффективность интраназальных глюкокортикостероидов, их использование может сопровождаться побочными эффектами.

Цель. Оценить эффективность и безопасность оригинальной комбинированной интраназальной терапии в составе мометазона фууроата и декспантенола в качестве основных действующих веществ на экспериментальных животных.

Материалы и методы. Исследование по изучению эффективности проведено на 18 кроликах породы «шиншилла Советская»: 3 особи без МР (контроль) и 15 особей с индуцированным МР. Модель индуцированного МР была подтверждена гистологическим исследованием слизистой оболочки полости носа у 3 случайно выбранных из 15 животных после некропсии. Оставшиеся 12 кроликов с МР были разделены на 4 группы ($n=3$): без лечения, а также с индуцированным МР без лечения, с лечением 5% декспантенолом, с лечением 0,05% мометазона фууроатом и получающие комбинированную терапию двумя вышеуказанными препаратами. МР индуцировали введением 0,1% ксилометазолина в течение 14 сут. Эксперимент по оценке безопасности проведён на 80 аутбредных крысах (4 группы по 10 самок и 10 самцов в каждой: 3 группы с введением комбинированной терапии в дозах 50, 200 и 800 мкл соответственно и 4 группа (контроль) с введением физиологического раствора) при 28-дневном интраназальном введении. Для оценки эффективности использовали гистологический анализ (оценка структурных изменений слизистой оболочки полости носа) и фотоплетизмографию (оценка микроциркуляции полости носа холодной пробой). Для оценки безопасности комбинированной терапии проводили мониторинг клинического состояния животных, гематологические и биохимические исследования, оценку системы гемостаза и гистологический анализ внутренних органов.

Для цитирования: Е.А. Смолярчук, Си Янг, В.М. Свистушкин, К.В. Еремеева, Ж.М. Козлова, Д.А. Кудлай, А.С. Мачихин, А.В. Гурyleва, Д.А. Деревесникова, А.А. Недорубов. Оригинальная интраназальная комбинация для лечения медикаментозного ринита: оценка эффективности и безопасности на экспериментальных животных. *Фармация и фармакология*. 2025;13(3):142-156. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-142-156

© Е.А. Смолярчук, Си Янг, В.М. Свистушкин, К.В. Еремеева, Ж.М. Козлова, Д.А. Кудлай, А.С. Мачихин, А.В. Гурyleва, Д.А. Деревесникова, А.А. Недорубов, 2025

For citation: E.A. Smolyarchuk, Xi Yang, V.M. Svistushkin, K.V. Eremeeva, Zh.M. Kozlova, D.A. Kudlay, A.S. Machikhin, A.V. Guryleva, D.A. Derevesnikova, A.A. Nedorubov. The treatment of drug-induced rhinitis with an original intranasal combination: Efficacy and safety in experimental animals. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(3):142-156. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-142-156

Результаты. Проведённое гистологическое исследование выявило выраженные дистрофические изменения слизистой оболочки носа у животных с индуцированным МР без лечения, умеренное воспаление — при монотерапии декспантенолом и восстановление структуры в группах монотерапии мометазона фууроатом и комбинированной терапии. Наилучшая эффективность отмечена в группе комбинированной терапии, у животных которой гистологическая картина полностью соответствовала структуре слизистой оболочки полости носа здоровых животных, в отличие от монотерапии мометазона фууроатом, где наблюдались гистологические признаки неполной репарации. Следует отметить, что и фотоплетизмография подтвердила статистически достоверное улучшение микроциркуляции в группе комбинированной терапии по сравнению с контролем ($p < 0,05$), приближаясь к показателям здоровых животных. По результатам исследования также была доказана безопасность оригинальной интраназальной комбинации.

Заключение. Лекарственная комбинация продемонстрировала превосходство над монотерапией отдельными компонентами, входящими в ее состав, обеспечивая увлажнение и восстановление слизистой оболочки носа, а также нормализацию микроциркуляции в ней. Метод фотоплетизмографии показал свою эффективность для неинвазивной оценки состояния кровотока в слизистой оболочке полости носа. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейшего изучения вышеуказанной комбинированной терапии с интраназальным введением для оценки эффективности и безопасности лечения МР в клинических исследованиях.

Ключевые слова: медикаментозный ринит; назальные деконгестанты; мометазона фууроат; декспантенол; гиалуроновая кислота; фотоплетизмография

Список сокращений: МР — медикаментозный ринит; ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; SNOT — опросник оценки назальных симптомов.

The treatment of drug-induced rhinitis with an original intranasal combination: Efficacy and safety in experimental animals

E.A. Smolyarchuk¹, Xi Yang¹, V.M. Svistushkin¹, K.V. Eremeeva¹, Zh.M. Kozlova¹, D.A. Kudlay^{1,2,3}, A.S. Machikhin⁴, A.V. Guryleva⁴, D.A. Derevesnikova^{4,5}, A.A. Nedorubov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
2, Trubetskaya Str., Bldg 8, Moscow, Russia, 119991

² Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991

³ State Research Center Institute of Immunology,
24 Kashirskoe Hwy, Moscow, 115522, Russia

⁴ Scientific and Technological Centre of Unique Instrumentation of the Russian Academy of Sciences,
15 Butlerova Str., Moscow, Russia, 117342

⁵ Bauman Moscow State Technical University,
11 Tverskaya Str., Moscow, Russia, 125009

E-mail: yan9.00@mail.ru

Received 15 April 2025

After peer review 26 June 2025

Accepted 20 July 2024

Rhinitis medicamentosa (RM) is a common complication of prolonged use of nasal decongestants, leading to structural changes in the nasal mucosa. Despite the effectiveness of intranasal glucocorticosteroids, their use may be accompanied by side effects.

The aim. To investigate the efficacy and safety of the original combined intranasal therapy consisting of mometasone furoate and dexpanthenol as the main active ingredients in experimental animals.

Materials and methods. An efficacy research was conducted on 18 Chinchilla Soviet rabbits: 3 individuals without RM (control) and 15 individuals with induced RM. The model of induced RM was confirmed by histological examination of the nasal mucosa of 3 randomly selected out of 15 animals after necropsy. The remaining 12 rabbits with RM were divided into 4 groups ($n=3$): untreated, as well as those with induced RM without treatment, those treated with 5% dexpanthenol, those treated with 0.05% mometasone furoate, and those receiving combination therapy with the two above drugs. RM was induced by administration of 0.1% xylometazoline for 14 days. The safety assessment experiment was conducted on 80 outbred rats (4 groups of 10 females and 10 males each: 3 groups with combined therapy at doses of 50, 200 and 800 μ l, respectively, and 4 group (control) with saline) with 28-day intranasal administration. To assess the effectiveness, histological analysis (assessment of structural changes in the nasal mucosa) and photoplethysmography (assessment of the microcirculation of the nasal cavity by cold sampling) were used. To assess the safety of combination therapy, the clinical condition of animals, hematological and biochemical studies, assessment of the hemostasis system, and histological analysis of internal organs were performed.

Results. The histological examination revealed pronounced dystrophic changes in the nasal mucosa in animals with induced MR without treatment, moderate inflammation with dexpanthenol monotherapy and structural restoration in the mometasone

furoate monotherapy and combination therapy groups. The best efficacy was observed in the combination therapy group, in which the histological pattern fully corresponded to the structure of the nasal mucosa of healthy animals, in contrast to mometasone furoate monotherapy, where histological signs of incomplete repair were observed. It should be noted that photoplethysmography also confirmed a statistically significant improvement in microcirculation in the combination therapy group compared with the control ($p < 0.05$), approaching the indicators of healthy animals. The results of the study also proved the safety of the original intranasal combination.

Conclusion. The drug combination has demonstrated superiority over monotherapy by the individual components included in its composition, providing hydration and restoration of the nasal mucosa, as well as normalization of microcirculation in it. The photoplethysmography method has shown its effectiveness for noninvasive assessment of blood flow in the nasal mucosa. The data obtained substantiate the prospects for further study of the above-mentioned combination therapy with intranasal administration to assess the efficacy and safety of MR treatment in clinical trials.

Keywords: rhinitis medicamentosa; nasal decongestants; mometasone furoate; dexpanthenol; hyaluronic acid; photoplethysmography

Abbreviations: RM — rhinitis medicamentosa; EDTA — ethylenediaminetetraacetic acid; VAS — Visual Analogue Scale; SNOT — Sino-Nasal Outcome Test.

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, проблема назальной обструкции является довольно распространённой и встречается у 10–40% населения [1–3], причем, более 200 млн человек во всем мире страдают от неаллергического ринита [4].

Независимо от причины возникновения, заложенность носа существенно снижает качество жизни. Топические назальные деконгестанты (сосудосуживающие, местные противоотёчные препараты, вазоконстрикторы, симпатомиметики) показаны для лечения обструкции носа любой этиологии, что указано в национальных¹ и международных рекомендациях [5–7]. Безрецептурная доступность в аптеках, быстрое достижение эффекта улучшения носового дыхания, плохая осведомлённость пациентов о возможных последствиях нерегламентированного применения назальных деконгестантов являются причиной их «самоназначения» пациентами и неконтролируемого использования. Состояние, развивающееся на фоне неконтролируемого использования назальных деконгестантов, приводит к изменению нормального функционирования носа, что проявляется, прежде всего, затруднением носового дыхания и называется медикаментозным ринитом (МР) [8]. Данное состояние является одной из значимых причин назальной обструкции, относящихся к группе неаллергических неинфекционных ринитов [4].

При длительном воздействии сосудосуживающих средств на слизистую оболочку полости носа происходит её «ремоделирование», что проявляется тахифилаксией и синдромом «рикошета» [9]. В патогенез данного процесса вносят свой вклад угнетение продукции эндогенного норадреналина и снижение чувствительности гладкой мускулатуры сосудов полости носа к нему, что является следствием уменьшения количества рецепторов на поверхности мембран клеток сосудистой стенки по типу отрицательной обратной связи (down-regulation)².

¹ Аллергический ринит. Клинические рекомендации Минздрава РФ, 2024 г. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/261_2

² Wahid N.W.B., Shermetaro C. Rhinitis Medicamentosa. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

Десенситизация α -адренорецепторов, развивающаяся на фоне приёма препаратов, указанных выше, сохраняется спустя длительное время после прекращения действия. Побочным эффектом неконтролируемого приёма деконгестантов также является психологическая зависимость у пациентов, что проявляется в виде тревоги, головной боли и беспокойства после отмены препаратов (абстинентный синдром) [10, 11].

В настоящее время отсутствует единая стратегия лечения МР, несмотря на хорошие результаты применения интраназальных глюкокортикостероидов, что, вероятно, связано с отсутствием стандартизированного подхода к дизайну и методам оценки проводимых исследований. Также известно, что интраназальные глюкокортикостероиды могут вызывать побочные эффекты в виде атрофических изменений слизистой оболочки полости носа, сухости, кровотечения, образование корок и перфорации перегородки носа [12].

ЦЕЛЬ. Экспериментальное обоснование эффективности и безопасности применения оригинальной комбинированной интраназальной комбинации пролонгированного действия на животных с индуцированным МР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведённая работа представляет собой поэтапное экспериментальное исследование: после обоснования с помощью анализа литературы комбинированного состава и его дальнейшей разработки, были исследованы физико-химические свойства полученной лекарственной формы и проведены доклинические исследования по оценке эффективности и безопасности разработанной комбинации на животных (Рис. 1 и 2).

Условия и продолжительность исследования

Эксперимент проведён на базе Сеченовского Университета в период с сентября 2024 по март 2025 года.

Животные

Эксперименты по изучению специфической активности и токсичности оригинальной лекарственной комбинации проведены на кроликах и крысах соответственно. В исследовании использовали 18 половозрелых кроликов-самцов породы «Шиншилла Советская» массой 3,2–3,5 кг и 80 аутбредных крыс обоего пола (самцы весом 200–220 г, самки — 180–200 г). Животные содержались в контролируемых условиях вивария в соответствии с Директивой ЕС 2010/63/EU, ГОСТ Р 1.2.3156-13 и внутренними регламентами учреждения. Размер выборки животных был определен в соответствии с правилом «3R», соответствует «ресурсному уравнению» по Mead, что обеспечивает получение статистически значимых результатов при минимально необходимом количестве особей в соответствии с принципами биоэтики [13]. Все манипуляции с животными осуществлялись исключительно обученным персоналом, имеющим необходимую квалификацию.

Методика и ход эксперимента

Для проведения эксперимента первоначально был обоснован состав с точки зрения научных фармакологических данных [14–16], а затем впервые разработана оригинальная комбинация для лечения МР следующего состава: мометазона фууроата — 0,05% и декспантенола — 5% в качестве основных веществ; гиалуроновой кислоты — 0,5%, гипромеллозы — 0,5%, ЭДТА — 0,025%, фосфатного буфера до pH=6,8 и воды очищенной до 100% в качестве вспомогательных веществ.

Для экспериментальной работы по оценке эффективности (Рис. 1) была отобрана группа из 3-х животных без индукции МР (далее группа «Контроль»), 15 кроликам индуцировали МР интраназальным введением 0,1% раствора ксилометазолина 2 р/сут в каждый носовой ход в объёме 200 мкл/ноздря в течение 2 нед. с помощью дозатора.

На 15 сут 3 кроликов вывели из исследования для подтверждения модели МР по результатам гистологического изучения. Полость носа с прилегающими тканями выделяли и фиксировали в 10% забуференном формалине, декальцинировали кислотой муравьиной 10%, готовили сагиттальные срезы и окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике для оценки структурных изменений слизистой оболочки. Во внимание принимали структурные изменения слизистой оболочки полости носа, характерные для МР (дистрофические изменения с признаками начинающейся дегенерации клеток, очаговые участки со сниженным числом бокаловидных клеток, увеличение количества и размеров кровеносных сосудов).

После получения гистологического доказательства развития модели МР, оставшихся 12 животных делили на группы в зависимости от планируемой терапии. Была выделена группа животных из 3 особей с моделью МР, не получавшая терапию (группа «Без лечения») и 9 животных (3 группы по 3 кролика), которые получали интраназально ежедневно в течение 14 дней в объёме 200 мкл/ноздря:

- комбинированную терапию мометазона фууроатом (0,05%) и декспантенолом (5%) (основные действующие вещества), а также гиалуроновой кислотой (0,5%) и гипромеллозой в качестве вспомогательных компонентов (группа «Комбинация»);
- монотерапию мометазона фууроатом (0,05%) (группа «Мометазона фууроат»);
- монотерапию декспантенолом (5%) (группа «Декспантенол»).

По окончании 14-дневного курса терапии все животные были выведены из эксперимента путём передозировки наркоза внутримышечным введением раствора тилетамина и золазепам и раствора ксилазина. Для проведения гистологического исследования были извлечены образцы тканей носовой полости вместе с прилегающими структурами.

Количественную оценку состояния микроциркуляции в слизистой оболочке полости носа кроликов проводили с помощью метода фотоплетизмографии — неинвазивного оптического метода исследования колебаний кровенаполнения тканей по динамике изменения количества рассеянного ими оптического излучения [17]. В рамках фотоплетизмографии при помощи эндоскопического устройства и персонального компьютера осуществлялась регистрация изображений исследуемой области с последующей цифровой обработкой, результатом которой являлась фотоплетизмограмма — периодический сигнал, характеризующий колебания объёма крови исследуемой области, промодулированные сердечной деятельностью [18].

Перед фотоплетизмографическим исследованием животное вводили в наркоз внутримышечным введением раствора тилетамина и золазепам из расчёта 15 мг/кг и раствора ксилазина 1–2 мг/кг. Регистрация фотоплетизмограммы начиналась через 10 мин после наркотизации и осуществлялась с помощью зондовой оптической системы, состоящей из жесткого эндоскопа с диаметром трубки 2 мм и волоконной подсветкой, заокулярного объектива с фокусным расстоянием 50 мм и высокоскоростной цифровой цветной камеры (The Imaging Source, Германия). Животное размещали лежа на левом боку в стабильной позе. Эндоскоп вводился в правую ноздрию до касания слизистой оболочки

с незначительным нажимом. Оптические системы эндоскопа и заокулярного объектива совместно формировали изображение исследуемого участка слизистой оболочки полости носа на приёмнике излучения камеры. Запись изображений осуществлялась с частотой временной дискретизации 60 кадров/сек. Зеленый канал зарегистрированных изображений далее подвергался обработке в среде «MATLAB» с помощью оригинального алгоритма, включающего этапы усреднения интенсивности пикселей в пределах исследуемой области, нормирование среднего значения и фильтрацию шумовых компонент в диапазоне частот, соответствующих сердечной деятельности кроликов (1–10 Гц) [19]. Полученный сигнал представлял собой фотоплетизмограмму.

Анализ изменений в тканях на модели МР и последующего лечения проводился по реакции микроциркуляции на провокационное воздействие холодом. Измерения проводились на 15 на 29 сут от начала эксперимента после лечения в соответствии с дизайном. Три серии изображений для расчёта фотоплетизмограммы регистрировались до и после смачивания исследуемой области физиологическим раствором при температуре $4\pm 1^\circ\text{C}$. Физиологический раствор вводили с помощью шприца при зафиксированном относительно исследуемой области дистальном конце эндоскопа, измерение проводили через 5 мин после воздействия, что является стандартом для провокационных тестов [20].

Для исследования безопасности, согласно ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Решению Совета ЕЭК № 81 от 19.05.2022 года, проводилось повторное 28-дневное интраназальное введение оригинальной комбинации половозрелым аутбредным крысам обоего пола. При этом исследуемую лекарственную комбинацию вводили в объёмах 50, 200 и 800 мкл, а в контрольной группе применяли физиологический раствор (800 мкл). Ежедневно проводился осмотр животных с оценкой их общего состояния, поведения, вегетативных реакций, внешнего вида. По окончании курсового введения лекарственной комбинации проводились исследование показателей гемостаза, а также гематологический и биохимический анализы и некропсия с последующим гистологическим исследованием внутренних органов.

Этическая экспертиза

Для проведения экспериментальной работы получено одобрение Локального этического комитета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), протокол № 17-24 от 04.07.2024 г.

Статистическая обработка

Для количественной оценки рассчитывалось отношение амплитуды фотоплетизмограммы до и после провокационного теста (метрика R), по 3 значения для каждого животного. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета MATLAB Statistics and Machine Learning Toolbox, значимость различий метрики R между группами животных оценивалась по порогу $p < 0,05$.

В экспериментальной части по оценке безопасности комбинации для всех количественных параметров вычисляли групповое среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M\pm SD$). Критерий Краскела-Уоллиса использовали в качестве непараметрического.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологическое исследование

В контрольной группе животных без какого-либо вмешательства слизистая оболочка полости носа характеризовалась наличием однослойного многорядного реснитчатого эпителия, включающего реснитчатые и нереснитчатые столбчатые клетки, бокаловидные и базальные клетки, а также богатой васкуляризацией собственной пластинки с серозными железами (Рис. 3).

При МР наблюдаются выраженные патологические изменения слизистой оболочки носовой полости, проявляющиеся дистрофическими изменениями в эпителии с признаками начальной дегенерации и значительным отторжением эпителиальных клеток. В очаговых участках с уменьшенным количеством бокаловидных клеток отмечается значительное повышение нейтральных муцинов при снижении кислых, а сосудистый компонент характеризуется умеренным увеличением числа и размера кровеносных сосудов. Аналогичные реактивные изменения наблюдаются и в группе «Без лечения» (Рис. 4).

Во всех образцах группы «Декспантолен» выявлены признаки реактивных изменений слизистой оболочки носовой полости умеренной степени выраженности — минимальные дистрофические изменения эпителия без выраженного отторжения и умеренное увеличение числа и размера кровеносных сосудов (Рис. 5).

Гистологическая картина слизистой оболочки носовой полости у животных групп «Мометазона фураат» (Рис. 6) и «Комбинация» (Рис. 7) соответствовала гистологическому строению микропрепаратов группы «Контроль» — вариант нормы для данного вида, пола и возраста животных.

Таким образом, при сравнительном морфологическом анализе слизистой оболочки носовой полости в группах «Мометазона фуруат» и «Комбинация» выявлена очевидная положительная динамика в виде нивелирования реактивных изменений после острого повреждения по сравнению с группой «Без лечения». Следует отметить, что полученные результаты в группе «Комбинация» отличались значительно меньшей десквамацией эпителия, лучшей нормализацией кровоснабжения и более низкой степенью воспаления лучше, чем в группе «Мометазона фуруат».

Характеристика эпителия слизистой оболочки полости носа в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Для формирования таблицы 1 была использована адаптированная шкала оценки морфологических изменений слизистой полости носа, основанная на общеизвестной методике, включающей балльную оценку эпителиальной целостности, сосудистой реакции и воспалительного инфильтрата с переводом в интегральный индекс повреждений [21, 22]. В результате комбинированная терапия мометазона фуруатом и декспантенолом обеспечивала полное восстановление архитектуры слизистой (интегральный балл 5, что соответствует норме), тогда как монотерапия мометазона фуруатом показывала лишь частичную репарацию (4 балла), монотерапия декспантенолом — умеренное восстановление (2 балла). Отсутствие лечения приводило к тяжёлым дистрофическим изменениям (3 балла). Эти данные подтверждают, что комбинированная терапия демонстрирует лучший репаративный эффект по сравнению с монотерапией отдельными компонентами, входящими в состав комбинации, или отсутствием лечения, отражая синергизм их противовоспалительных и регенеративных свойств.

Фотоплетизмография

Результаты анализа и статистическая обработка данных фотоплетизмографического исследования представлены на диаграмме размаха (Рис. 8) и в сводной таблице 2.

Статистически значимые различия метрики (R) между группой «Декспантенол» и группами «Контроль» и «Без лечения» могут быть обусловлены умеренным восстановлением микроциркуляции у животных, получавших монотерапию декспантенолом. Несмотря на регенеративные свойства у декспантенола, отсутствие у него противовоспалительного компонента, вероятно, ограничило полноценное восстановление тканей, что отразилось в промежуточных значениях ($Me=1,35$), не достигающих уровня здоровых животных.

В группе «Мометазона фуруат» отсутствие достоверных различий как с группой без лечения

(«Без лечения»), так и с группой «Контроль», может быть обусловлена значительным разбросом значений (от 0,42 до 2,46), что свидетельствует о неоднородной реакции микроциркуляции у отдельных особей. Этот фактор, визуализированный на диаграмме размаха (см. Рис. 8), указывает на то, что монотерапия мометазона фуруатом, несмотря на противовоспалительный эффект, не обеспечивает стабильного восстановления кровотока, что, вероятно, вызвано локальной вазоконстрикцией или индивидуальной вариацией чувствительности к глюкокортикостероидам.

Напротив, группа «Комбинация» продемонстрировала достоверное отличие от группы «Без лечения» ($p < 0,05$) и отсутствие различий с группой «Контроль», что подтверждает наиболее полное восстановление микроциркуляции до физиологической нормы. Снижение разброса значений (от 0,84 до 1,38) по сравнению с группой «Мометазона фуруат» указывает на синергический эффект комбинации: мометазона фуруат купирует воспаление, а декспантенол и гиалуроновая кислота предупреждают развитие его побочных эффектов, обеспечивая стабильную регенерацию тканей.

Полученные в ходе исследования данные демонстрируют возможность применения метода фотоплетизмографии для объективной оценки состояния слизистой оболочки полости носа при использовании различных методов лечения МР. Однако следует отметить, что установление конкретных количественных порогов требует подтверждения на большей выборке.

В исследовании по оценке безопасности ежедневное 28-дневное интраназальное введение комбинированного препарата в дозах 50, 200 и 800 мкл не оказало какого-либо влияния на общее состояние, поведение, вегетативные реакции, состояние шерстного покрова, глаз и слизистых оболочек у крыс. Анализы массы тела (прирост массы тела с достоверностью $p=0,239$), системы гемостаза (протромбиновое время [ПТВ]= $22,6\pm 1,1$ с в контрольной группе и $22,9\pm 1,4$ с в группе 800 мкл комбинированного раствора, $p=0,199$), гематологических (уровень лимфоцитов от 61,2 до 78,5 % при норме 57,0–91,0 %) и биохимических показателей не выявили статистически значимых изменений во всех 3-х группах по сравнению с контрольной, что свидетельствует об отсутствии неблагоприятного / токсического эффекта. Проведённое гистологическое исследование внутренних органов (после некропии) также не установило патологических изменений, подтвердив отсутствие цитотоксического и местнораздражающего действия оригинальной лекарственной комбинации, что доказывает ее безопасность при интраназальном введении.

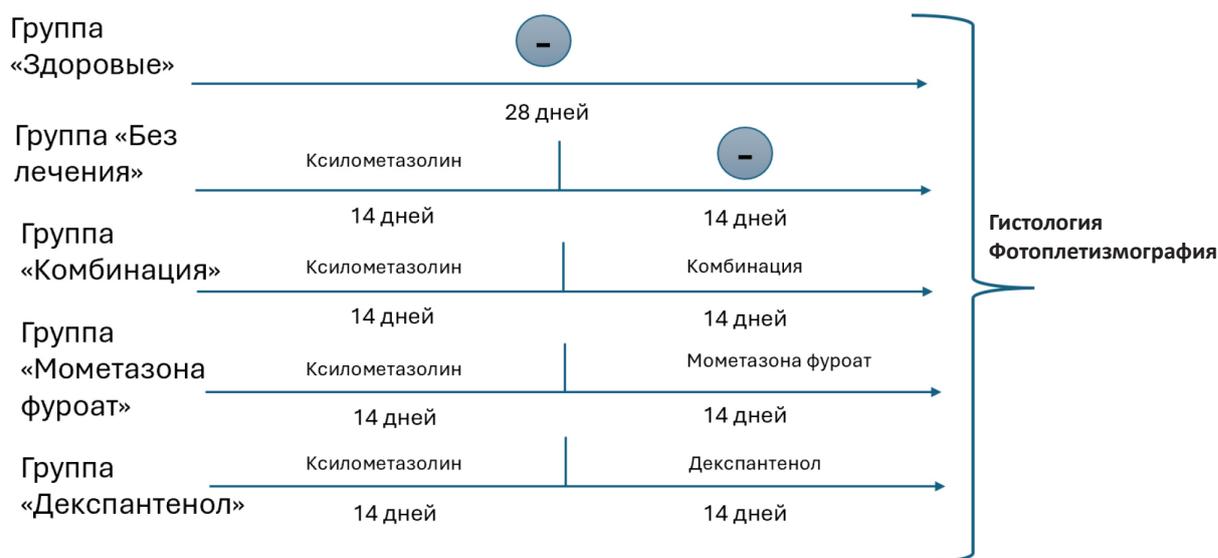


Рисунок 1 – Дизайн экспериментальной части по оценке эффективности.

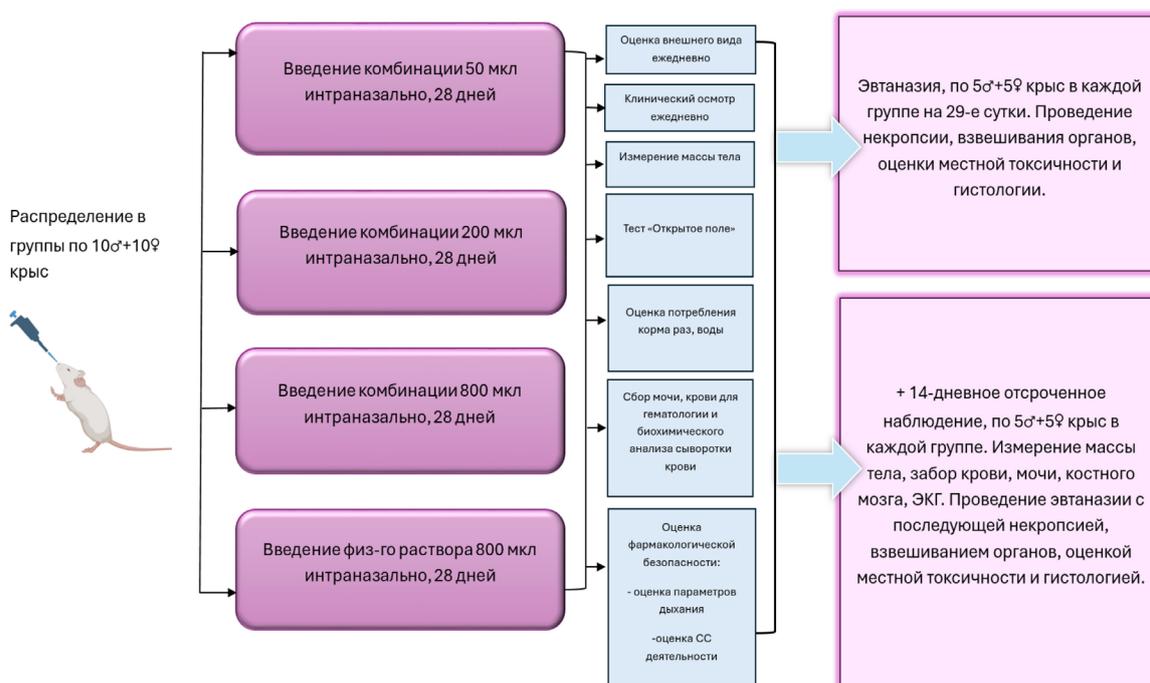


Рисунок 2 – Дизайн экспериментальной части по оценке безопасности.

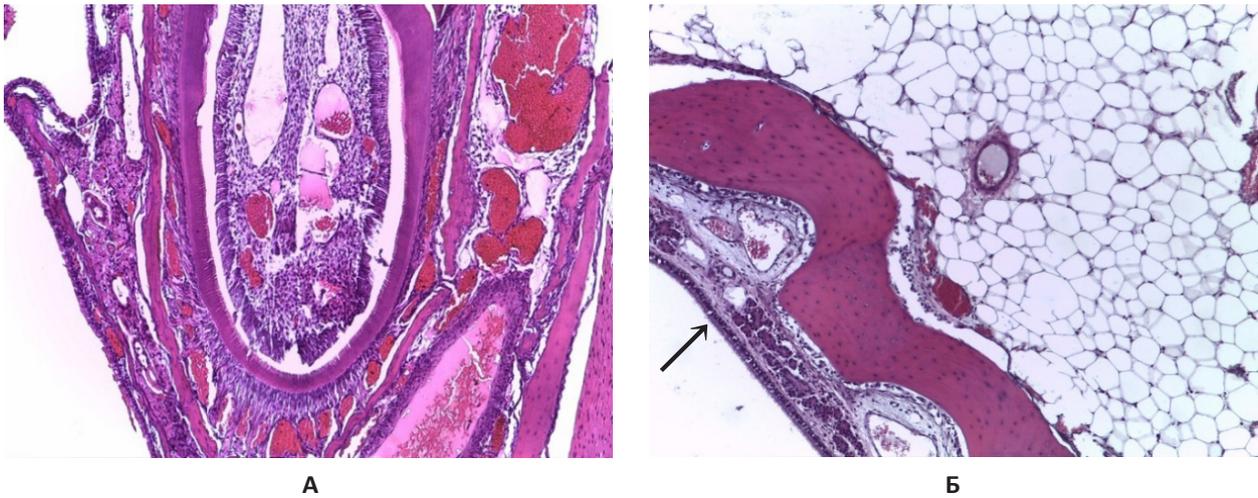


Рисунок 3 – Микропрепарат носовой полости. Группа «Контроль».

Примечание: А — фронтальный срез, Б — сагиттальный срез. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. $\times 200$; стрелкой указан эпителий.

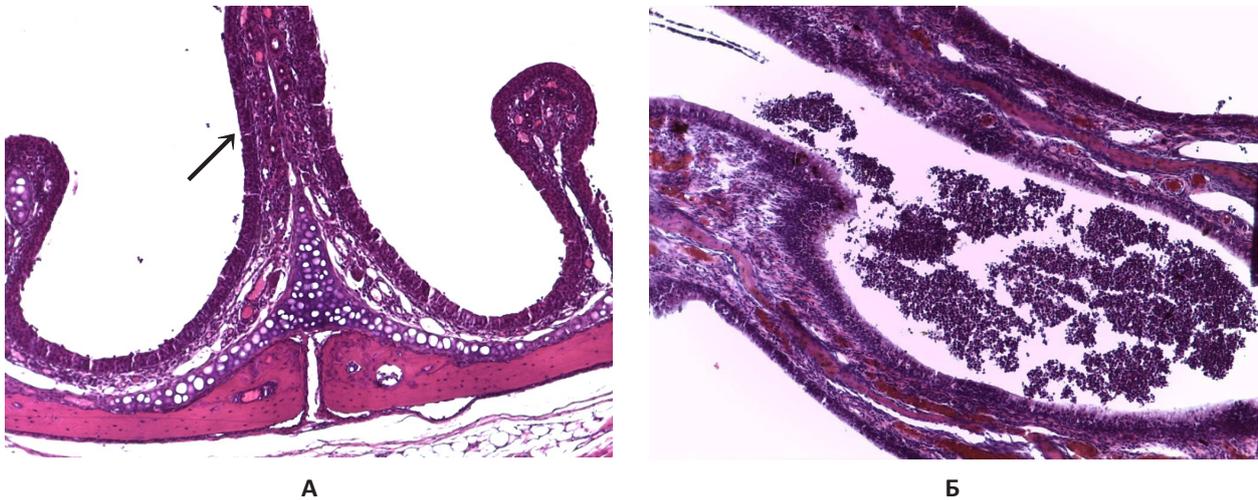


Рисунок 4 – Микропрепарат носовой полости. Группа «Без лечения».

Примечание: А — фронтальный срез, Б — сагиттальный срез. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. $\times 200$; стрелкой указан эпителий.

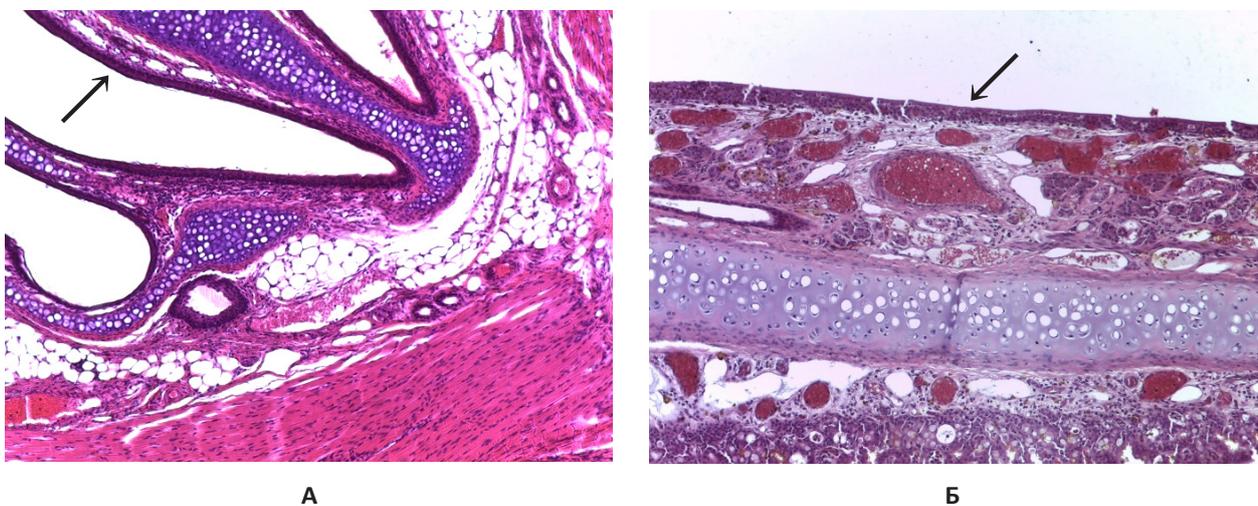


Рисунок 5 – Микропрепарат носовой полости. Группа «Декспантенол».

Примечание: А — фронтальный срез, Б — сагиттальный срез. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. $\times 200$; стрелкой указан эпителий.

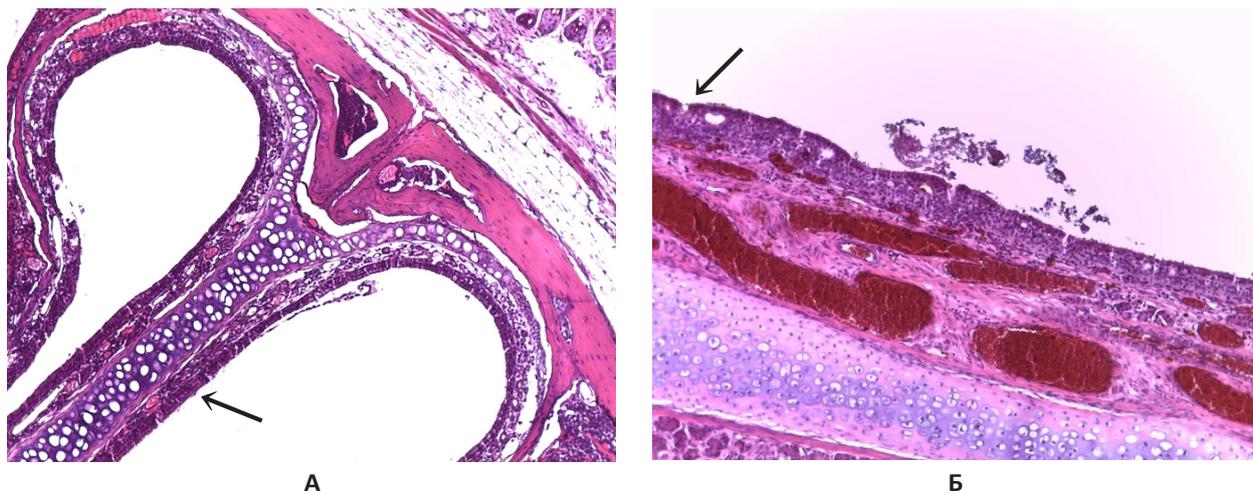


Рисунок 6 – Микропрепарат носовой полости. Группа «Мометазона фуруат».

Примечание: А — фронтальный срез, Б — сагиттальный срез. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. $\times 200$; стрелкой указан эпителий.

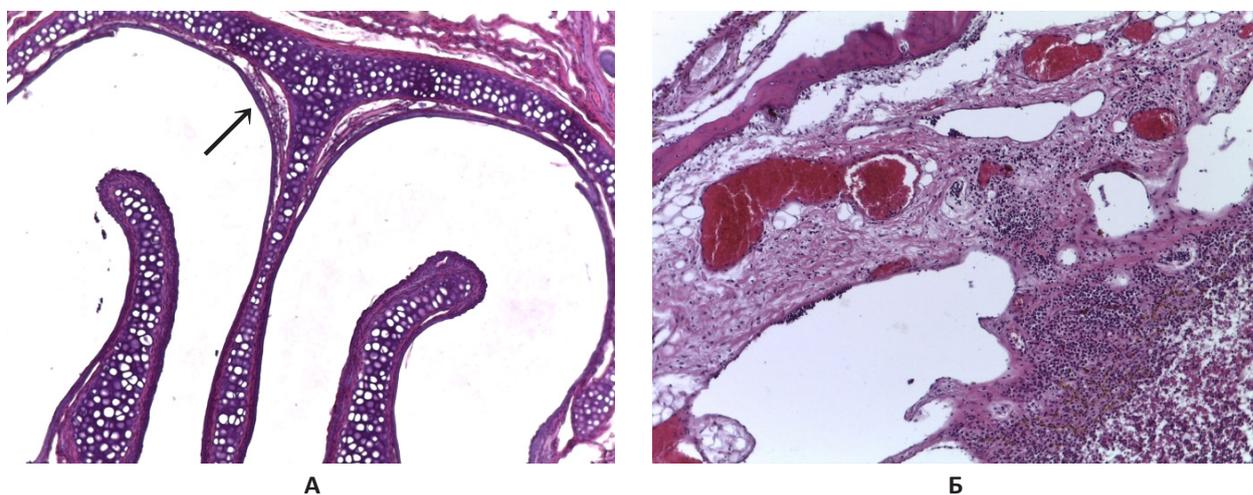


Рисунок 7 – Микропрепарат носовой полости. Группа «Комбинация».

Примечание: А — фронтальный срез, Б — сагиттальный срез. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. $\times 200$; стрелкой указан эпителий.

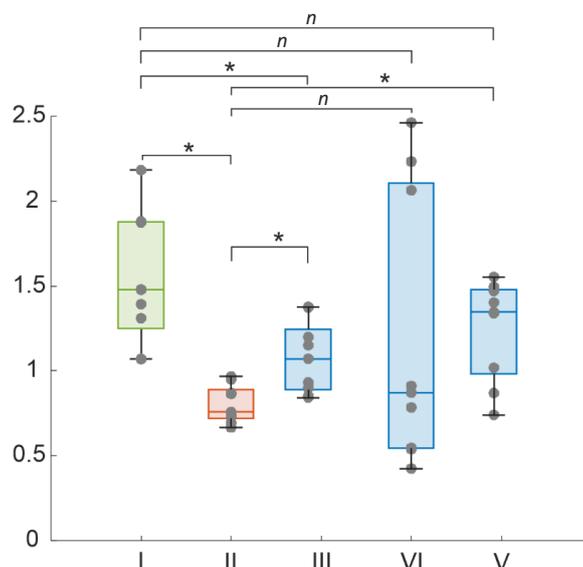


Рисунок 8 – Диаграмма размаха отношения амплитуд фотоплетизмограммы до и после провокационного воздействия R.

Примечание: I — «Контроль», II — «Без лечения», III — «Декспантенол», IV — «Мометазона фуруат», V — «Комбинация». * различия значимы при $p < 0,05$. Серыми точками отмечены значения отношения амплитуд фотоплетизмограммы до и после провокационного воздействия для каждой серии.

Таблица 1 – Качественная оценка эпителия слизистой оболочки полости носа по результатам гистологии

Сроки	Группа	Десквамация эпителия	Васкуляризация	Степень воспаления	Бальная оценка
Исходно	Контроль	Отсутствует	Умеренная	Отсутствует	5 (норма)
14 дней индукция МР	Без лечения	Сильная	Гипервыраженная	Сильная	3 (умеренные нарушения)
14 дней индукция МР+ 14 дней лечения	Декспантенол	Умеренная	Сильная	Умеренная	2 (тяжелые нарушения)
	Мометазона фуроат	Слабая	Слабая	Минимальная	4 (незначительные отклонения)
	Комбинация	Минимальная	Слабая	Минимальная	5 (норма)

Примечание: МР — медикаментозный ринит.

Таблица 2 – Значения отношений амплитуд фотоплетизмограммы до и после провокационного воздействия в исследуемых группах

Группа	Отношение амплитуд фотоплетизмограммы до и после провокационного воздействия				
	Me	Min	Max	Граница доверительного интервала (95%)	
				Нижняя	Верхняя
«Контроль»	1,48	1,07	2,18	1,25	1,88
«Без лечения»	0,76	0,67	0,97	0,72	0,89
«Декспантенол»	1,35	0,74	1,55	0,98	1,48
«Мометазона фуроат»	0,87	0,42	2,46	0,55	2,11
«Комбинация»	1,07	0,84	1,38	0,89	1,24

ОБСУЖДЕНИЕ

В мире отсутствует единое мнение относительно тактики лечения МР. Поиск по базам данных PubMed (MEDLINE), Cochrane Library, ClinicalTrials.gov в период с 1990 по 2024 гг. выявил только 7 проспективных сравнительных исследований по способам консервативного лечения МР, которые все посвящены применению топических интраназальных глюкокортикостероидов, действие которых направлено на торможение высвобождения медиаторов воспаления. Анализ литературы показал, что для лечения МР применяют флутиказон, будесонид и дексаметазон [23–25]. По данным опросников (SNOT, ВАШ), передней активной риноманометрии, оценки мукоцилиарного клиренса сахариновым тестом эти препараты демонстрируют высокую эффективность по сравнению с контрольной группой [26–28]. Однако в исследовании M. Vende и соавт. отмечено, что уже спустя полгода после лечения будесонидом — 28% пациентов вернулись на сосудосуживающие интраназальные капли [29].

При создании назальных систем доставки необходимо учитывать время контакта лекарственного средства со слизистой оболочкой (время экспозиции), что является важным фактором, влияющим на всасывание лекарственных веществ и пролонгирование эффекта. Подавляющее количество существующих в настоящий момент лекарственных средств элиминируются со слизистой оболочки полости носа довольно быстро посредством

мукоцилиарного клиренса, тем самым, ограничивая время адгезии и возможность достижения максимального терапевтического эффекта [30–32].

Одним из методов преодоления быстрой элиминации со слизистой оболочки полости носа являются новые технологические решения, а именно — системы доставки лекарственных средств на основе мукоадгезии, которые позволяют добиться длительного, контролируемого удержания препарата в месте нанесения. В качестве мукоадгезивов, как правило, используют производные целлюлозы [33]. Альтернативный способ удержания в месте нанесения — это повышение вязкости с помощью специальных вспомогательных веществ, например, таких как гиалуроновая кислота.

Оба указанных выше решения позволят добиться пролонгированного эффекта, низкой токсичности, хорошей мукоадгезии, высокой биосовместимости, индифферентности, большого диапазона вязкостей, отсутствия раздражающего действия и способности к биодegradации.

Гипромеллоза является одним из наиболее часто используемых в медицинской практике производных целлюлозы [33]. При нанесении на кожу или слизистые оболочки гипромеллоза связывает и задерживает воду, образует плёнки и увлажняет поверхность в месте нанесения. Исследования показали, что размер капель 0,5 % раствора в виде спрея составляет 20–40 мкм, что приемлемо для назального введения, а высокая способность

к адгезии в принципе может свидетельствовать о хорошей мукоадгезии [34]. Кроме того, гипромеллоза продемонстрировала высокую эффективность не только как вспомогательное вещество в исследуемой комбинации, но и, вероятно, как самостоятельный лекарственный компонент (искусственная слеза), который применяется при синдроме сухого глаза [35].

Гиалуроновая кислота является природным полимером и средством доставки лекарственных веществ в ткани клеток–мишеней. Она обладает увлажняющими свойствами и необходимой вязкостью, что способствует созданию защитной плёнки в полости носа за счёт высокой способности удержания влаги [36, 37]. Таким образом, гиалуроновая кислота обеспечивает равномерное длительное увлажнение слизистой оболочки полости носа.

По проблеме фармакотерапии МР найдено всего 2 работы по влиянию мометазона на данную патологию в эксперименте на животных моделях. В исследовании A. Tas и соавт. (2005) применяли назальный спрей мометазона фууроата в течение 14 дней у морских свинок. Гистологические результаты показали уменьшение отёка, увеличение толщины эпителия, количества бокаловидных клеток и содержания гликогена в строме, что свидетельствует о снижении количества фагоцитов [38]. Похожая работа Y.N. Wang и соавт. (2018) на аналогичной животной модели МР продемонстрировала восстановление слизистой оболочки носа после 2-х нед. лечения спреем мометазона фууроата [39].

Преимущества приёма мометазона фууроата в сравнении с другими интраназальными глюкокортикостероидами отмечены и при лечении аллергического ринита. Это объясняется его высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам, а также более высокой липофильностью по сравнению с другими препаратами, что обуславливает лучшее проникновение в ткани носа и околоносовые пазухи [40], что, в свою очередь, может быть перспективным и для фармакотерапии МР.

В работе E. Minshall и соавт. показано, что длительное применение мометазона фууроата не вызывало формирования в слизистой оболочке деструктивных процессов, а, наоборот, способствовало восстановлению целостности эпителиального покрова полости носа, а также редукции клеточных инфильтратов [41].

Несмотря на указанные выше преимущества мометазона фууроата в сравнении с другими интраназальными глюкокортикостероидами, следует отметить побочные эффекты его топического применения, такие как: носовое кровотечение, сухость, атрофические изменения слизистой оболочки [42]. Однако частота носовых

кровотечений при применении мометазона фууроата (5–8%) гораздо ниже, чем при использовании других интраназальных глюкокортикостероидов (до 15%)³.

Помимо эффектов, которые уже описаны выше в отношении слизистой оболочки полости носа при лечении МР, особо важным является необходимость ее увлажнения, что можно добиться использованием декспантенола и вспомогательных веществ (гиалуроновой кислоты, гипромеллозы).

Декспантенол предотвращает негативные проявления интраназальных глюкокортикостероидов за счёт стимуляции регенерации эпителия и защиты слизистой от цитоотоксического действия деконгестантов [43]. Его способность восстанавливать барьерную функцию слизистой оболочки полости носа дополняется увлажняющими свойствами гиалуроновой кислоты, которая, в свою очередь, не только улучшает мукоцилиарный клиренс, но и участвует в репаративных процессах, что является ее положительной стороной в сравнении с синтетическими полимерами, например, карбомером [44–46]. Гипромеллоза, выступая в качестве мукоадгезивного агента, продлевает контакт активных компонентов со слизистой оболочкой, обеспечивая, тем самым, пролонгированный терапевтический эффект. Однако следует отметить, что требуется тщательный подбор ее концентрации в целях избегания дискомфорта при применении [47, 48].

Дополняющий и усиливающий друг друга эффекты компонентов, входящих в комбинацию, позволяют достичь более выраженных результатов по сравнению с монотерапией. Так, в группе «Комбинация» гистологический анализ выявил наилучшее восстановление структуры слизистой оболочки полости носа, тогда как при изолированном использовании мометазона фууроата сохранялись, хоть и минимальные, но признаки дистрофии. Это еще раз подтверждает, что декспантенол и гиалуроновая кислота предотвращают негативное влияние глюкокортикостероидов на трофику тканей. Однако комбинация не лишена возможных рисков: избыток гиалуроновой кислоты, в свою очередь, может снижать биодоступность мометазона фууроата, а отсутствие данных по длительному применению требует осторожности в оценке кумулятивных эффектов.

Среди существующих аналогов препараты на основе гиалуроновой кислоты или декспантенола применяются преимущественно для увлажнения, но не обладают противовоспалительным действием. Ранее изученные комбинации, включающие гиалуроновую кислоту с мометазона фууроатом [49, 50], не включали декспантенол,

³ Drugs.com. Mometasone Side Effects. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/sfx/mometasone-side-effects.html>

что ограничивало их регенеративный потенциал. Таким образом, предлагаемая формула интраназальной комбинации является, по сути, не просто оригинальной, но и уникальной, объединяя противовоспалительный, увлажняющий, репаративный и мукоадгезивный эффекты.

Несмотря на относительно небольшую выборку, проведённое доклиническое исследование терапии МР оригинальной интраназальной комбинацией выявило статистически значимое улучшение показателей фотоплетизмографии, свидетельствующее о восстановлении микроциркуляции, а также продемонстрировало нормализацию структуры слизистой оболочки полости носа по данным гистологического исследования при высоком уровне безопасности, что позволяет рекомендовать ее для дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

Ограничения исследования включают относительно небольшую выборку животных. Рекомендуются дальнейшие исследования с расширенным дизайном, увеличенной продолжительностью и дополнительными методами оценки безопасности для более полного

анализа потенциальных эффектов впервые разработанной оригинальной лекарственной комбинации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование оригинальной интраназальной комбинации для лечения МР является новым, перспективным направлением в фармакотерапии данного заболевания. Выбор основных и вспомогательных компонентов обусловлен их доказанными противовоспалительными, регенеративными и увлажняющими свойствами. Дальнейшее изучение и, возможно, потенциальное внедрение в клиническую практику позволит улучшить контроль над течением заболевания и минимизировать негативное влияние назальных деконгестантов на состояние не только слизистой оболочки полости носа, но и на качество жизни пациентов в целом. Апробация неинвазивного количественного метода на основе фотоплетизмографии для анализа кровотока в слизистой оболочке полости носа при моделировании МР и его последующего лечения продемонстрировала возможность применения этого метода как в исследовательских задачах, так и в клинической практике.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа в части разработки и применения аппаратно-программных средств для проведения фотоплетизмографического исследования выполнена в рамках Государственного задания ФГБУН НТЦ УП РАН (FFNS-2025-0008). Результаты работы получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования ФГБУН НТЦ УП РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Смолярчук — разработка концепции, научное руководство, написание рукописи – рецензирование и редактирование; Си Янг — проведение исследования, разработка методологии, визуализация, написание черновика рукописи, написание рукописи (рецензирование и редактирование); В.М. Свистушкин — разработка концепции, научное руководство, написание рукописи – рецензирование и редактирование; К.В. Еремеева — научное руководство, разработка методологии, написание рукописи (рецензирование и редактирование); Ж.М. Козлова — разработка методологии, написание рукописи (рецензирование и редактирование); Д.А. Кудлай — разработка методологии, написание рукописи (рецензирование и редактирование); А.С. Мачихин — разработка методологии, написание рукописи (рецензирование и редактирование); А.В. Гурылева — проведение исследования, разработка методологии, визуализация, написание черновика рукописи, написание рукописи (рецензирование и редактирование); Д.А. Деревесникова — проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи; А.А. Недорубов — проведение исследования, разработка методологии, написание рукописи (рецензирование и редактирование). Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Valero A., Navarro A.M., Del Cuvillo A., Alobid I., Benito J.R., Colás C., de Los Santos G., Fernández Liesa R., García-Lliberós A., González-Pérez R., Izquierdo-Domínguez A., Jurado-Ramos A., Lluch-Bernal M.M., Montserrat Gili J.R., Mullol J., Puiggròs Casas A., Sánchez-Hernández M.C., Vega F., Villacampa J.M., Armengot-Carceller M., Dordal M.T. SEAC Rhinoconjunctivitis Committee & SEORL Rhinology, Allergy, and Skull Base Committee. SEAC Rhinoconjunctivitis Committee & SEORL Rhinology, Allergy, and Skull Base Committee. Position paper on nasal obstruction: evaluation and treatment // J Investig

- Allergol Clin Immunol. – 2018. – Vol. 28, No. 2. – P. 67–90. DOI: 10.18176/jiaci.0232
2. Savouré M., Bousquet J., Jaakkola J.J.K., Jaakkola M.S., Jacquemin B., Nadif R. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution // *Clin Transl Allergy*. – 2022. – Vol. 12, No. 3. – P. e12130. DOI: 10.1002/ct2.12130
 3. Whyte A., Boeddinghaus R. Imaging of adult nasal obstruction // *Clin Radiol*. – 2020. – Vol. 75, No. 9. – P. 688–704. DOI: 10.1016/j.crad.2019.07.027
 4. Dykewicz M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update // *J Allergy Clin Immunol*. – 2020. – Vol. 146, No. 4. – P. 721–767. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.07.007
 5. Russo E., Giombi F., Paoletti G., Heffler E., Canonica G.W., Pirola F., Mercante G., Spriano G., Malvezzi L., Keber E., Scgp, Giua C. Use, Abuse, and Misuse of Nasal Medications: Real-Life Survey on Community Pharmacist's Perceptions // *J Pers Med*. – 2023. – Vol. 13, No. 4. – P. 579. DOI: 10.3390/jpm13040579
 6. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // *Rhinology*. – 2020. – Vol. 58, Suppl. S29. – P. 1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
 7. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachert C., Bousquet J., Demoly P., Gevaert P., Hox V., Hupin C., Kalogjera L., Manole F., Mösges R., Mullol J., Muluk N.B., Muraro A., Papadopoulos N., Pawankar R., Rondon C., Rundenko M., Seys S.F., Toskala E., Van Gerven L., Zhang L., Zhang N., Fokkens W.J. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72, No. 11. – P. 1657–1665. DOI: 10.1111/all.13200
 8. Fowler J., Chin C.J., Massoud E. Rhinitis medicamentosa: a nationwide survey of Canadian otolaryngologists // *J Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2019. – Vol. 48, No. 1. – P. 70. DOI: 10.1186/s40463-019-0392-1
 9. Baldwin R.L. Rhinitis medicamentosa (an approach to treatment) // *J Med Assoc State Ala*. – 1975. – Vol. 47, No. 2. – P. 33–35.
 10. Loewen A.H., Hudon M.E., Hill M.D. Thunderclap headache and reversible segmental cerebral vasoconstriction associated with use of oxymetazoline nasal spray // *CMAJ*. – 2004. – Vol. 171, No. 6. – P. 593–594. DOI: 10.1503/cmaj.1040631
 11. Di Lorenzo C., Coppola G., La Salvia V., Pierelli F. Nasal decongestant and chronic headache: a case of naphazoline overuse headache? // *F1000Res*. – 2013. – Vol. 2. – P. 237. DOI: 10.12688/f1000research.2-237.v1
 12. Rollema C., van Roon E.N., Ekhardt C., van Hunsel F.P.A.M., de Vries T.W. Adverse Drug Reactions of Intranasal Corticosteroids in the Netherlands: An Analysis from the Netherlands Pharmacovigilance Center // *Drugs Real World Outcomes*. – 2022. – Vol. 9, No. 3. – P. 321–331. DOI: 10.1007/s40801-022-00301-x
 13. Исламов Р.А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. – 2016. – № 1. – С. 522–525. EDN: YKOMVD
 14. Altuntaş E., Yener G., Doğan R., Aksoy F., Şerif Aydın M., Karataş E. Effects of a Thermosensitive In Situ Gel Containing Mometasone Furoate on a Rat Allergic Rhinitis Model // *Am J Rhinol Allergy*. – 2018. – Vol. 32, No. 3. – P. 132–138. DOI: 10.1177/1945892418764951
 15. Thieme U., Müller K., Bergmann C., Bock B., Wurzer-Materna N., Shahab T., Zeman F., Eberhardt Y., Huppertz G., Koller M., Meiser P. Randomised trial on performance, safety and clinical benefit of hyaluronic acid, hyaluronic acid plus dexpanthenol and isotonic saline nasal sprays in patients suffering from dry nose symptoms // *Auris Nasus Larynx*. – 2020. – Vol. 47, No. 3. – P. 425–434. DOI: 10.1016/j.anl.2020.01.008
 16. Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A., Bellussi L.M. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review // *Multidiscip Respir Med*. – 2016. – Vol. 11. – P. 18. DOI: 10.1186/s40248-016-0054-3
 17. Finlayson L., Barnard I.R.M., McMillan L., Ibbotson S.H., Brown C.T.A., Eadie E., Wood K. Depth Penetration of Light into Skin as a Function of Wavelength from 200 to 1000 nm // *Photochem Photobiol*. – 2022. – Vol. 98, No. 4. – P. 974–981. DOI: 10.1111/php.13550
 18. Kamshilin A.A., Nippolainen E., Sidorov I.S., Vasilev P.V., Erofeev N.P., Podolian N.P., Romashko R.V. A new look at the essence of the imaging photoplethysmography // *Sci Rep*. – 2015. – Vol. 5. – P. 10494. DOI: 10.1038/srep10494
 19. Guryleva A., Machikhin A., Orlova E., Kulikova E., Volkov M., Gabrielian G., Smirnova L., Sekacheva M., Olisova O., Rudenko E., Lobanova O., Smolyannikova V., Demura T. Photoplethysmography-Based Angiography of Skin Tumors in Arbitrary Areas of Human Body // *J Biophotonics*. – 2024. – P. e202400242. DOI: 10.1002/jbio.202400242
 20. Volkov M.V., Machikhin A.S., Lovchikova E.D., Khokhlov D.D., Balandin I.A., Potemkin A.V., Galanova V.S., Danilycheva I.V., Dorofeeva I.V. Study of The Cold Test Effect on Microcirculation by Video Capillaroscopy // *Scientific Visualization*. – 2021. – Vol. 13, No. 3. – P. 58–65. DOI: 10.26583/sv.13.3.06
 21. Klopffleisch R. Multiparametric and semiquantitative scoring systems for the evaluation of mouse model histopathology—a systematic review. // *BMC Vet Res*. – 2013. – Vol. 9. – P. 123. DOI: 10.1186/1746-6148-9-123
 22. Elwany S.S., Stephanos W.M. Rhinitis medicamentosa. An experimental histopathological and histochemical study // *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. – 1983. – Vol. 45, No. 4. – P. 187–194. DOI: 10.1159/000275642
 23. Zucker S.M., Barton B.M., McCoul E.D. Management of Rhinitis Medicamentosa: A Systematic Review // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2019. – Vol. 160, No. 3. – P. 429–438. DOI: 10.1177/0194599818807891
 24. Graf P.M., Hallén H. Changes in nasal reactivity in patients with rhinitis medicamentosa after treatment with fluticasone propionate and placebo nasal spray // *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. – 1998. – Vol. 60, No. 6. – P. 334–338. DOI: 10.1159/000027620
 25. Graf P.M., Hallén H. One year follow-up of patients with rhinitis medicamentosa after vasoconstrictor withdrawal // *Am J Rhinol*. – 1997. – Vol. 11, No. 1. – P. 67–72. DOI: 10.2500/105065897781446865
 26. Hallén H., Enerdal J., Graf P. Fluticasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in treatment of rhinitis medicamentosa // *Clin Exp Allergy*. – 1997. – Vol. 27, No. 5. – P. 552–558.

27. Wang J.Q., Bu G.X. Studies of rhinitis medicamentosa // *Chin Med (Engl)*. – 1991. – Vol. 104. – P. 60–63.
28. Ferguson B.J., Paramaesvaran S., Rubinstein E. A study of the effect of nasal steroid sprays in perennial allergic rhinitis patients with rhinitis medicamentosa // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2001. – Vol. 125, No. 3. – P. 253–260. DOI: 10.1067/mhn.2001.117717
29. Bende M. Treatment of rhinitis medicamentosa // *Am J Rhinol*. – 1996. – Vol. 10. – P. 323–325.
30. Falcone J.A., Salameh T.S., Yi X., Cordy B.J., Mortell W.G., Kabanov A.V., Banks W.A. Intranasal administration as a route for drug delivery to the brain: evidence for a unique pathway for albumin // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2014. – Vol. 351, No. 1. – P. 54–60. DOI: 10.1124/jpet.114.216705
31. Kathuria A., Shamloo K., Jhanji V., Sharma A. Categorization of Marketed Artificial Tear Formulations Based on Their Ingredients: A Rational Approach for Their Use // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10, No. 6. – P. 1289. DOI: 10.3390/jcm10061289
32. Inoue D., Tanaka A., Kimura S., Kiriya A., Katsumi H., Yamamoto A., Ogawara K.I., Kimura T., Higaki K., Yutani R., Sakane T., Furubayashi T. The relationship between in vivo nasal drug clearance and in vitro nasal mucociliary clearance: Application to the prediction of nasal drug absorption // *Eur J Pharm Sci*. – 2018. – Vol. 117:21–26. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.01.032
33. Mašková E., Kubová K., Raimi-Abraham B.T., Vllasaliu D., Vohlídalová E., Turánek J., Mašek J. Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery // *J Control Release*. – 2020. – Vol. 324. – P. 695–727. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.05.045
34. Prasada Rao M.R., Mogadati P., Arutla S., Senthil M. Development and Validation of Robust Analytical Method to Determine Droplets Size Distribution of Nasal Spray Using Laser Diffraction Technique // *Pharm Anal Acta*. – 2019. – Vol. 10, No. 3. – P. 611. DOI: 10.35248/2153-2435.19.10.611
35. Gagliano C., Zeppieri M., Longo A., Rubegni G., Amato R., Foti R., Cappellani F., Cocuzza M., Visalli F., Cannizzaro L., Avitabile A., Gagliano G., Lapenna L., D'Esposito F. Efficacy and Safety of Artificial Tears Containing Lipidure and Hypromellose for the Treatment of Moderate Dry Eye Disease in Contact Lens Wearers // *Medicina (Kaunas)*. – 2024. – Vol. 60, No. 2. – P. 287. DOI: 10.3390/medicina60020287
36. Thieme U., Müller K., Bergmann C., Bock B., Wurzer-Materna N., Shahab T., Zeman F., Eberhardt Y., Huppertz G., Koller M., Meiser P. Randomised trial on performance, safety and clinical benefit of hyaluronic acid, hyaluronic acid plus dexpanthenol and isotonic saline nasal sprays in patients suffering from dry nose symptoms // *Auris Nasus Larynx*. – 2020. – Vol. 47, No. 3. – P. 425–434. DOI: 10.1016/j.anl.2020.01.008
37. Дворянчиков В.В., Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Алексеенко С., Барашкова С.В., Туриева В.В. Оценка терапевтической эффективности комбинированного назального спрея, содержащего гиалуроновую кислоту и альфа-токоферол, в послеоперационном периоде после эндоназальной хирургии // *Российская ринология*. – 2024. – Т. 32, № 4. – С. 283–295. DOI: 10.17116/rosrino202432041283
38. Tas A., Yagiz R., Yalcin O., Uzun C., Huseyinova G., Adali M.K., Karasalioglu A.R. Use of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of rhinitis medicamentosa: an experimental study // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2005. – Vol. 132, No. 4. – P. 608–612. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.01.010
39. Wang Y.N., Wang H.T. Experimental study on nasal mucosa injury and repair induced by nasal decongestants in guinea pigs // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2018. – Vol. 53, No. 6. – P. 432–439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.06.008
40. Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis // *Am J Otolaryngol*. – 2008. – Vol. 29, No. 6. – P. 403–413. DOI: 10.1016/j.amjoto.2007.11.004
41. Minshall E., Ghaffar O., Cameron L., O'Brien F., Quinn H., Rowe-Jones J., Davies R.J., Prior A., Lund V.J., Mackay I.S., Nolop K., Lutsky B., Durham S.R., Hamid Q. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 1998. – Vol. 118, No. 5. – P. 648–654.
42. Rollema C., van Roon E.N., Ekhart C., van Hunsel F.P.A.M., de Vries T.W. Adverse Drug Reactions of Intranasal Corticosteroids in the Netherlands: An Analysis from the Netherlands Pharmacovigilance Center // *Drugs Real World Outcomes*. – 2022. – Vol. 9, No. 3. – P. 321331. DOI: 10.1007/s40801-022-00301-x
43. Klöcker N., Rudolph P., Verse T. Evaluation of protective and therapeutic effects of dexpanthenol on nasal decongestants and preservatives: results of cytotoxic studies in vitro // *Am J Rhinol*. – 2004. – Vol. 18, No. 5. – P. 315–320.
44. Hosemann W., Gode U., Langer F., Wigand M.E. Experimental studies of wound healing in the paranasal sinuses. II. Spontaneous wound healing and drug effects in a standardized wound model // *HNO*. – 1991. – No. 39(2). – P. 48–54.
45. Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Назаров П.В., Вильданова Р.Р. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине // *Вестник Башкирского университета*. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 1220–1241. EDN: PJEYOD
46. West D.C. Hyaluronan and angiogenesis // *Science*. – 1985. – Vol. 228. – P. 1324–1326.
47. Manzanares D., Monzon M.E., Savani R.C., Salathe M. Apical oxidative hyaluronan degradation stimulates airway ciliary beating via RHAMM and RON // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2007. – Vol. 37, No. 2. – P. 160–168. DOI: 10.1165/rcmb.2006-0413OC
48. Casale M., Vella P., Moffa A., Sabatino L., Rinaldi V., Grimaldi V., Salvinelli F. Topical hyaluronic acid in rhinitis medicamentosa: could our perspective be changed? // *J Biol Regul Homeost Agents*. – 2017. – Vol. 31, No. 4 Suppl. 2. – P. 55–62.
49. Gelardi M., Iannuzzi L., Quaranta N. Intranasal sodium hyaluronate on the nasal cytology of patients with allergic and nonallergic rhinitis // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2013. – Vol. 3, No. 10. – P. 807–813. DOI: 10.1002/alr.21193
50. Gelardi M., Iannuzzi L., Quaranta N. Ancillary therapy of intranasal T-LysYal for rhinitis // *J Biol Regul Homeost Agents*. – 2016. – Vol. 30. – P. 255–262.

АВТОРЫ

Смолярчук Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-2615-7167. E-mail: smolyarchuk_e_a@staff.sechenov.ru

Янг Си — аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0006-2630-7045. E-mail: yan9.00@mail.ru

Свиштушкин Валерий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-7414-1293. E-mail: svvm3@yandex.ru

Еремеева Ксения Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-7071-2415. E-mail: eremeeva_ks@mail.ru

Козлова Жанна Михайловна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-1525-732X. E-mail: kozlova_zh_m@staff.sechenov.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры

фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); заместитель декана по научно-технологическому развитию факультета биоинженерии и биоинформатики, старший научный сотрудник факультета биоинженерии и биоинформатики ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ “Институт иммунологии”» ФМБА России; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0003-1878-4467. E-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru

Мачихин Александр Сергеевич — доктор технических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией акустооптической спектроскопии, ФГБУН НТЦ УП РАН. ORCID ID: 0000-0002-2864-3214. E-mail: machikhin@ntcup.ru

Гурылева Анастасия Валентиновна — кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории акустооптической спектроскопии, ФГБУН НТЦ УП РАН. ORCID ID: 0000-0003-2239-3725. E-mail: guryleva.av@ntcup.ru

Деревесникова Дарья Александровна — студент, ФГБОУ ВО МГУ; стажёр-исследователь лаборатории акустооптической спектроскопии, ФГБУН НТЦ УП РАН. ORCID ID: 0009-0001-6452-2620. E-mail: derevesnikova02@bk.ru

Недорубов Андрей Анатольевич — ассистент кафедры фармакологии, руководитель центра доклинических исследований ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-5915-7999. E-mail: nedorubov.ras@gmail.com