



2019 Том / Volume VII

№ 3

Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



Обзоры, лекции
Reviews, Lectures

Фармакогнозия, ботаника
Pharmacognosy, Botany

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

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

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

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

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

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

Фармацевтическое образование
Pharmaceutical Education

Краткие сообщения
Brief Reports

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



Научно-практический журнал

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Периодичность 6 номеров в год

Том 7, Выпуск 3, 2019

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

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия

Фармакогнозия, ботаника

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

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

Фармацевтическая технология и биотехнология

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

Фармацевтическая и токсикологическая химия / Информационные технологии в фармации

Вавер Ивона PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Фармакология и клиническая фармакология

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

Буске Паскаль MD, профессор, г. Страсбург, Франция

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

Организация и экономика фармацевтического дела / Экономика и менеджмент медицины

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

Сомасундарам Субраманиан MD, Россия/Индия

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

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

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

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

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

Пятигорский медико-фармацевтический институт –

филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ 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.

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, 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, 2019
© Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 2019
© Авторы, 2019

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

Scientific and practical journal

Volume VII, Issue 3, 2019

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

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Editor-in-Chief

Vladimir I. Petrov

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

Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov

PhD (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Editorial Board

Pharmacognosy, Botany

Vladimir A. Kurkin

PhD (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

Ifrat N. Zilfikarov

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

Pharmaceutical Technology and Biotechnology

Elena I. Sakanyan

PhD (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Pharmaceutical and Toxicological Chemistry / Information Technologies in Pharmacy

Iwona Wawer

PhD, Professor, Warsaw (Poland)

Pharmacology and Clinical Pharmacology

Roman A. Khanfer`yan

PhD (Medicine), Professor, Moscow, Russia

Pascal Bousquet

MD, PhD Professor, Strasbourg, France

Campisi Corradino

Professor, MD, PhD, Genoa, Italy

Organization and Economy of Pharmacy / Economy and Management of Medicine

Igor A. Narkevich

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

Somasundaram Subramanian

MD, Russia/India

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

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

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

Technical editor: Dotsenko Marina A., Pyatigorsk, Russia

Editors office address: 357532, Pyatigorsk, Kalinina, 11.

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.

Journal "Pharmacy & Pharmacology" is recommended International Committee Of Medical Journal Editors and included in Scopus, Higher Attestation Commission, 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, 2019

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2019

©Authors, 2019

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS**Оригинальные статьи / Research Articles****Фармакогнозия, ботаника / Pharmacognosy, Botany**

А.Г. Девятков, Г.С. Лапшин, Е.Ю. Бабаева,
Е.А. Мотина, Е.В. Звездина, В.В. Вандышев

ИЗУЧЕНИЕ ПЛОДОВ КОТОВНИКА КОШАЧЬЕГО
(FRUCTUS NEPETAE CATARIAE)
КАК ПЕРСПЕКТИВНОГО
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ120

Andrey G. Devyatov, Georgiy S. Lapshin,
Elena Yu. Babaeva, Ekaterina A. Motina,
Ekaterina V. Zvezdina, Viktor V. Vandyshv

STUDY OF NEPETAE CATARIAE HERBA FRUITS
AS PROMISING MEDICINAL PLANT
RAW MATERIAL120

Фармацевтическая технология и биотехнология / Pharmaceutical Technology and Biotechnology

Н.Н. Бойко, Д.И. Писарев, Е.Т. Жиликова,
А.Ю. Малютин, О.О. Новиков,
М.А. Бочарникова

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ГИДРОЛИЗА БАЙКАЛИНА
ПРИ ЕГО ЭКСТРАКЦИИ ИЗ КОРНЕЙ
ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО129

Nikolay N. Boyko, Dmitriy I. Pisarev, Elena T. Zhilyakova,
Anastasya Yu. Maljutina, Oleg O. Novikov,
Marina A. Bocharnikova

STUDY OF BAICALIN HYDROLYSIS KINETICS
IN THE PROCESS OF ITS EXTRACTION FROM
SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI ROOTS129

Фармацевтическая и токсикологическая химия / Pharmaceutical and Toxicological Chemistry

М.В. Сорокумова, Н.В. Благоразумная,
В.А. Компанцев, Л.И. Щербак, Н.С. Зяблицева,
Ю.Г. Медвецкая, Т.М. Васина, К.А. Мирошниченко

ОПТИМИЗАЦИЯ СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ
НАНОКАПСУЛ, РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ВКЛЮЧЕНИЯ
ЦИННАРИЗИНА В ПРОЛОНГИРОВАННУЮ
ЛЕКАРСТВЕННУЮ ФОРМУ НА ОСНОВЕ
ПОЛИ-D,L-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА
И ЕЕ ВАЛИДАЦИЯ138

Maria V. Sorokoumova, Natal'ya V. Blagorazumnaya,
Vladislav A. Kompantsev, Larisa I. Shcherbakova,
Nadezhda S. Zyablitsseva, Yulia G. Medvetskaya,
Tatiana M. Vasina, Kirill A. Miroshnichenko

OPTIMIZATION OF THE METHOD FOR OBTAINING
NANOCAPSULES, DEVELOPMENT OF THE METHODS
OF DETERMINING THE DEGREE OF CINNARIZINE
INCLUSION IN A PROLONGED DOSAGE FORM BASED
ON POLY-D, L-LACTID-CO-GLICOLIDE, AND ITS
VALIDATION138

Фармакология и клиническая фармакология / Pharmacology and Clinical Pharmacology

А.В. Воронков, А.Д. Геращенко, Д.И. Поздняков,
Д.В. Хусаинов

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНОЙ АВЕРСИВНОЙ СРЕДЫ
НА ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА В МЫШЦАХ
И КРОВИ У МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ТЕСТА
«ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ»148

Andrew V. Voronkov, Anastasia D. Gerashchenko,
Dmitry. I. Pozdnyakov, Dmitry V. Khusainov

EFFECTS OF VARIOUS AVERSIVE ENVIRONMENTS
ON OXYGEN CONSUMPTION OF MUSCLE
AND BLOOD IN MICE UNDER CONDITIONS
OF THE "FORCED SWIMMING" TEST148

Организация и экономика фармацевтического дела / Organization and Economy of Pharmacy

А.А. Умирова, В.Л. Аджиенко, Т.И. Кабакова,
Э.А. Коржавых, В.В. Гацан

ФОРМИРОВАНИЕ СОВРЕМЕННОЙ МОДЕЛИ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ
В КАБАРДИНО-БАЛКАРИИ158

A.A. Umirova, V.L. Adzhienko, T.I. Kabakova,
E.A. Korzhavykh, V.V. Gatsan

MODERN MODEL FORMATION OF DRUG
PROVISION OF PATIENTS WITH COMMUNITY-
ACQUIRED PNEUMONIA
IN KABARDINO-BALKARIA158

А.А. Клименкова, Л.Н. Геллер, А.А. Скрипка,
Л.А. Гравченко, Н.В. Федоренко

СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ:
КРИТЕРИИ И РЕАЛИЗАЦИЯ170

Alexandra A. Klimenkova, Lev N. Geller, Anna A. Skripko,
Liliana A. Gravchenko, Natalia Fedorenko

QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF A
PHARMACEUTICAL ORGANIZATION:
CRITERIA AND IMPLEMENTATION170

УДК 633.85:633.83:58.085



ИЗУЧЕНИЕ ПЛОДОВ КОТОВНИКА КОШАЧЬЕГО (FRUCTUS NEPETAE CATARIAE) КАК ПЕРСПЕКТИВНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

А.Г. Девятков¹, Г.С. Лапшин², Е.Ю. Бабаева^{3,4*}, Е.А. Мотина⁴, Е.В. Звездина⁴, В.В. Вандышев³¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

² Медицинский институт ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

³ Аграрно-технологический институт ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, к. 2

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»

117216, Россия, Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

E-mail: babaevaelena@mail.ru

Получено 21.11.2018

Рецензия 1 09.04.2019

Рецензия 2 06.05.2019

Принята к печати 22.05.2019

Траву котовника кошачьего (*Herba Nepetae catariae*) в РФ используют как пряность. Изучен ее химический состав. Растение введено в культуру, имеются отечественные сорта. Плоды растения накапливают до 25% жирного масла и содержат специфичную лабелленовую кислоту, обладающую широким спектром антимикробного и фунгицидного действия. Урожайность плодов 5–6 ц/га.

Цель исследования – изучение некоторых критериев для стандартизации качества плодов котовника кошачьего как перспективного лекарственного сырья.

Материалы и методы. Плоды биокolleкции ФГБНУ ВИЛАР. Использовали бинокулярную лупу марки МБС-10, микроскоп Axioplan 2 imaging Carl Zeiss. Протопоподготовка согласно ГФ РФ XIV издания. Анатомические диагностические признаки изучали в порошке и на поперечном срезе с окрашиванием реактивами на присутствие некоторых БАВ. Качественные реакции проводили с водным и спиртоводным извлечениями из плодов. Определение содержания липидного комплекса согласно ФС 2.5.0035.15.

Результаты. Дано описание внешних и диагностических анатомических признаков, определены основные группы БАВ и содержание липидного комплекса в возможном новом сырье – плоды котовника кошачьего.

Заключение. Уточнено описание внешних признаков плодов, впервые охарактеризованы измельченные плоды. Установлено, что в зрелом плоде лучше всего сохраняется морфология клеток эндокарпия и зародыша семени. Физико-оптические свойства клеточных структур и способность к основным микрохимическим реакциям сохраняются во всех зонах перикарпия и семени. Качественными реакциями показано наличие в плодах: сапонинов, флавоноидов и липидного комплекса. Изучен дисперсный состав. Определен выход липидного комплекса и его внешний вид. Плоды могут служить перспективным сырьем для получения жирного масла и препаратов на его основе. Результаты исследования могут быть использованы при составлении проекта НД на перспективный вид сырья «Fructus Nepetae catariae – Плоды котовника кошачьего».

Ключевые слова. *Nepeta cataria*, плоды, внешние признаки, липидный комплекс, микроскопия, дисперсный анализ

Список сокращений: ЛРС – лекарственное растительное сырье, НД – нормативная документация

Для цитирования: А.Г. Девятков, Г.С. Лапшин, Е.Ю. Бабаева, Е.А. Мотина, Е.В. Звездина, В.В. Вандышев. Изучение плодов котовника кошачьего (*fructus nepetae catariae*) как перспективного лекарственного растительного сырья. *Фармация и фармакология*. 2019;7(3): 120-128. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-120-128

© А.Г. Девятков, Г.С. Лапшин, Е.Ю. Бабаева, Е.А. Мотина, Е.В. Звездина, В.В. Вандышев, 2019

For citation: A.G. Devyatov, G.S. Lapshin, E.Yu. Babaeva, E.A. Motina, E.V. Zvezdina, V.V. Vandyshchev. Study of nepetae catariae herba fruits as promising medicinal plant raw material. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(3): 120-128. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-120-128

STUDY OF *NEPETAE CATARIAE* HERBA FRUITS AS PROMISING MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL

Andrey G. Devyatov¹, Georgiy S. Lapshin², Elena Yu. Babaeva^{3,4}, Ekaterina A. Motina⁴,
Ekaterina V. Zvezdina⁴, Viktor V. Vandshev²

¹ Lomonosov Moscow State University,
Block 12, 1, Leninskie Gory, Moscow, Russia 119234

² Medical Institute of Russian Peoples' Friendship University
8, Miklukho-Maklay St., Moscow, Russia 117198

³ Agrarian-Technological Institute of Russian Peoples' Friendship University
8, Miklukho-Maklay St., Moscow, Russia 117198

⁴ All Russia Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants,
Block 7, 1, Grin St., Moscow, Russia 117216

E-mail: babaevaelena@mail.ru

Received 21.11.2018

Review 1 09.04.2019

Review 2 06.05.2019

Accepted for publication: 22.05.2019

Nepetae catariae herba is used in the Russian Federation as spice. The chemical compounds of herb have been studied. This plant has been introduced into the culture. There are its domestic varieties. The fruits of the plant accumulate up to 25% of fatty oil and contain specific labellenic acid, which has a wide range of antimicrobial and fungicidal actions. The yield of fruit crops is 5–6 c/ha.

The aim is to study some criteria for the standardization of the quality of *Nepetae catariae* herb as a new medicinal plant raw material.

Materials and methods. The studied fruits are from the biological collection of Federal State Budgetary Institution of All – Russia Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants. Binocular magnifier brand MBS-10 and Axioplan 2 imaging microscope by Carl Zeiss were used. The sample preparation was carried out according to the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (XIV edition). Anatomical diagnostic features were studied in powder and cross section with staining reagents for the presence of some biologically active substances. Qualitative reactions were carried out with water and alcohol-water extracts from the fruits. The content of the lipid complex according to pharmacopoeia monograph 2.5.0035.15 has been determined.

Results. A description of the external and diagnostic anatomical features is given. The main groups of biologically active substances and the content of the lipid complex in a possible new material – the fruits of *Nepeta cataria* – have been identified.

Conclusion. The description of the external features of the fruit has been specified. For the first time, crushed fruits have been characterized. It has been established that the morphology of endocarp cells and seed embryo cells are best preserved in a mellow fruit. Physico-optical properties of cellular structures and the ability for basic microchemical reactions are preserved in all zones of pericarp and seeds. Qualitative reactions showed the presence of the following components in the fruits: saponins, flavonoids and a lipid complex. A dispersion composition has been studied. The yield of the lipid complex and its appearance have been determined. Fruits can be used as promising fat-oil raw materials. The results of the study can be used in drafting Pharmacovigilance Reference Document considering a promising type of medicinal plant raw material on the basis of *Nepetae catariae* herba fruits.

Keywords: *Nepeta catariae*, fruits, external features, fatty oil, dispersion analysis

ВВЕДЕНИЕ

Котовник кошачий *Nepeta cataria* L. – растение семейства *Lamiaceae* [1]. Род *Nepeta* L. А.Л. Буданцевым отнесен к подсемейству *Nepetoideae*, трибе *Nepetae* [2]. Встречается во флоре СНГ [3, 4]. Растение отмечено также в Средней и Южной Европе до Центральной Азии; Северной и Южной Америки [5].

В траве котовника кошачьего содержатся эфирное масло, иридоиды, среди которых обнаружен непетолактон, тритерпеновые сапонины, фенолы и их производные, фенолкарбоновые, гидроксикоричные кислоты и их производные, флавоноиды [6–8]. Травя котовника кошачьего входит в состав чаев с жаропонижающим и успокоительным эффектом [9]. Настой травы котовника снижает температуру и уменьша-

ет кожные высыпания при кори и ветряной оспе; считается действенным и безвредным снотворным средством [10]. Эфирное масло и экстракты из травы котовника кошачьего, полученные неполярными и полярными органическими растворителями, проявляют цитотоксическую активность и влияют на апоптоз клеточных линий РС3, DU-145 и MCF-7 [11]. Болгарскими исследователями показано, что экстракт травы котовника на 70% этаноле проявляет антиоксидантную активность [12].

Траву котовника кошачьего ранее заготавливали от дикорастущих растений. Однако в последнее время в связи с увеличением спроса на эфирное масло и траву для производства пряностей, это растение ввели в культуру. В результате селекционной работы

в России районированы сорта котовника «Кентавр», «Базилио», «Голубой иней», «Бархат» с выраженным лимонным ароматом [13]. По данным литературы плоды котовника богаты жирным маслом, содержание которого достигает 25%. Триацилглицерины этого масла обогащены полиненасыщенной эссен-

циальной линоленовой кислотой [14]. Характерной особенностью плодов растений семейства *Lamiaceae* является присутствие в них жирных кислот с алленовой группой. Для нее характерно наличие двух двойных связей у одного атома углерода. Чаще такие кислоты представлены лабалленовой кислотой (рис. 1).

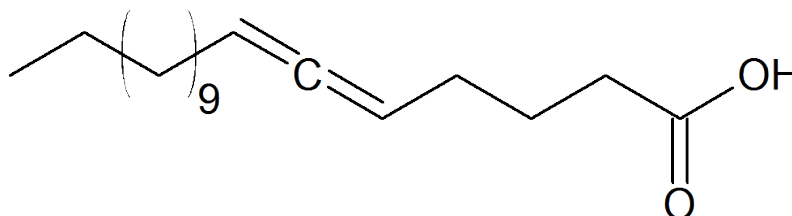


Рисунок 1 – Лабалленовая кислота.

Алленовые кислоты обладают широким спектром антимикробного и фунгицидного действия [15]. Показано, что в жирном масле плодов *Nepeta cataria* лабалленовая кислота также встречается [14]. Урожайность плодов котовника составляет 5–6 ц/га, а норма высева при возделывании на траву 6–7 кг/га [16]. Посевным материалом являются плоды (эремы). При возделывании сельскохозяйственных культур обязательно наличие страхового фонда посевного материала. Неиспользованные для высева плоды, в случае избытка страхового материала, или некондиционные плоды с низкой всхожестью могут быть использованы для получения жирного масла. Таким образом, изучение плодов котовника кошачьего, как перспективного лекарственного сырья, является актуальным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – изучение некоторых критериев для стандартизации качества плодов котовника кошачьего. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: выявить диагностические признаки в морфологии и анатомическом строении плодов котовника кошачьего; разработать качественные реакции на наличие в плодах котовника кошачьего специфических групп биологически активных веществ; определить содержание липидного комплекса в плодах котовника кошачьего.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сырье

Плоды котовника получены от растений биологической коллекции ботанического сада ФГБНУ ВИЛАР (Центральный район Нечерноземной зоны) в 2016–2018 гг.

Микроскопические исследования

В работе использовали бинокулярную лупу марки МБС-10, микроскоп Axioplan 2 imaging Carl Zeiss. Плоды подготовлены к анатомическому исследованию по методике, изложенной в ОФС ГФ РФ XIV издания и справочнике по ботанической микротехнике [17–19].

Гистохимические исследования

Для изучения оптических свойств клеточных оболочек и внутриклеточных структур было проведено микрохимическое исследование микропрепаратов в проходящем поляризованном свете при скрещённых осях поляризатора и анализатора.

Для оценки распределения флорафенов срезы не окрашивали, т.к. флорафены имеют собственную бурю окраску;

Для определения локализации лигнина – реакция на одревеснение с 1% раствором флороглюцина и хлороводородной кислотой концентрированной;

Проба на наличие крахмала с раствором йода в йодистом калии;

Для определения распределения белков – ксантопротеиновая реакция с азотной кислотой;

Для определения локализации липидов и других неполярных веществ – с 0,3% раствором Судана III [17].

Качественные реакции проводили с водным и спиртоводным извлечениями согласно руководству [20]. Измельчение плодов производили с помощью механической мельницы. Реактивы: 5% водный раствор натрия гидроксида, 2% спиртовой раствор алюминия хлорида, порошок магнезия и хлороводородная кислота концентрированная.

Количественное определение

Изучение уровня содержания липидного комплекса проводили по методике, изложенной в ФС 2.5.0035.15 «Расторопши пятнистой плоды», ГФ XIV [21]. Навеска измельченного сырья составляла около 10,0 г. Экстракт из извлечения удаляли с помощью вакуум-ротационного испарителя на водяной бане при температуре +50°C и остаточном давлении 0,25 мм рт. ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологическое изучение

Обзор внешних признаков плодов растений семейства *Lamiaceae* дан в «Сравнительной анатомии

семян» [22]. Морфологические признаки плодов котовника кошачьего изложены в справочнике Брouters и Штелина [5]. Уточнены внешние признаки плодов в работе А.Л. Буданцева и Т.А. Лобовой: «Эрем яйцевидный, 1,2–1,5 мм длиной, 0,8–1 мм шириной, 0,7–0,9 мм толщиной. Абаксиальная сторона выпуклая, с круглым ребром, адаксиальная тупо крышевидная, рубчик образует у основания адаксиальной стороны два белых глазка, в форме буквы V (ареола). Поверхность слабо бугристая, от красно-коричневой до черной, матовая» [23]. Исследованные нами плоды по внешним признакам полностью соответствуют

описаниям в указанной литературе [5, 22, 23]. Внешний вид плодов с адаксиальной стороны, где видна ареола, а также с абаксиальной стороны с закругленным ребром представлены на рис. 2 и 3. Авторы дополнили описание признаков плодов характеристикой ареолы. Каждая часть ареолы белого цвета имеет размер 0,25–0,30 мм, между ними – промежутки темно-коричневого цвета размером 0,15–0,20 мм. При описании внешних признаков плодов также предлагаем характеризовать форму поперечного и продольного срезов плода на половине длины / ширины эрема (рис. 4, 5).

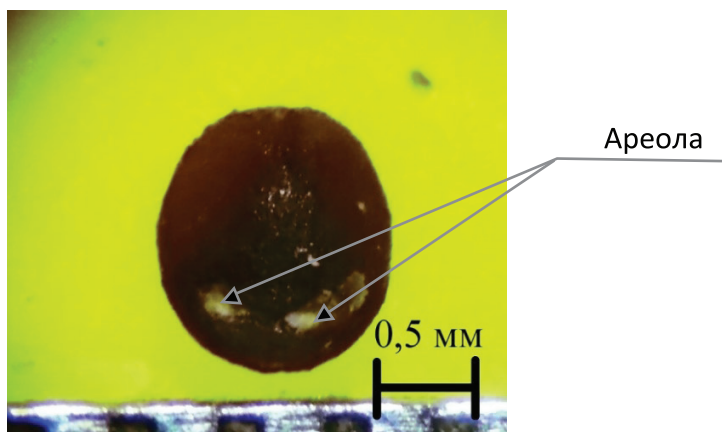


Рисунок 2 – Адаксиальная сторона плода

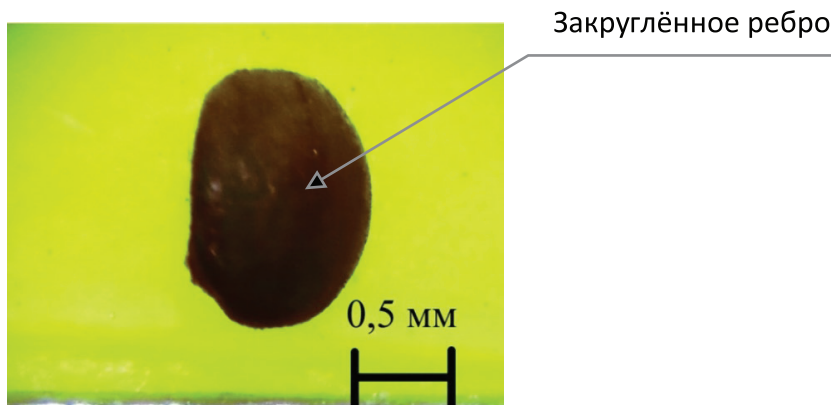


Рисунок 3 – Абаксиальная сторона плода

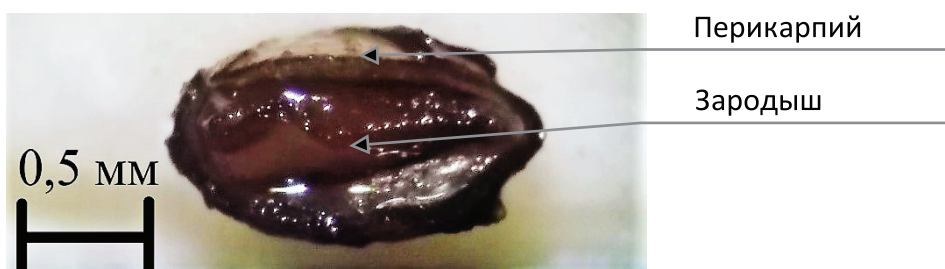
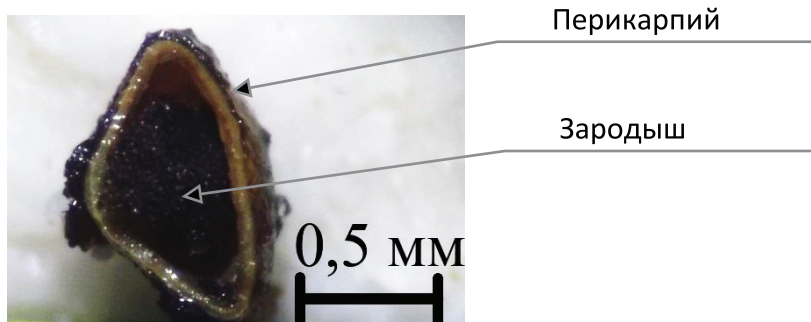


Рисунок 4 – Продольный срез эрема

**Рисунок 5 – Поперечный срез эрема**

Контур поперечного среза представляет собой сглаженный треугольник, где выпуклая часть соответствует закругленному ребру. Продольный срез плода эллиптической формы. В середине видны семяздоли зародыша. Форма контура срезов может быть использована для диагностики и при установлении подлинности изучаемого сырья методом макроскопии.

Ультраструктура экзокарпия плодов изучена румынскими исследователями с помощью сканирующего электронного микроскопа и приведена в работе [24].

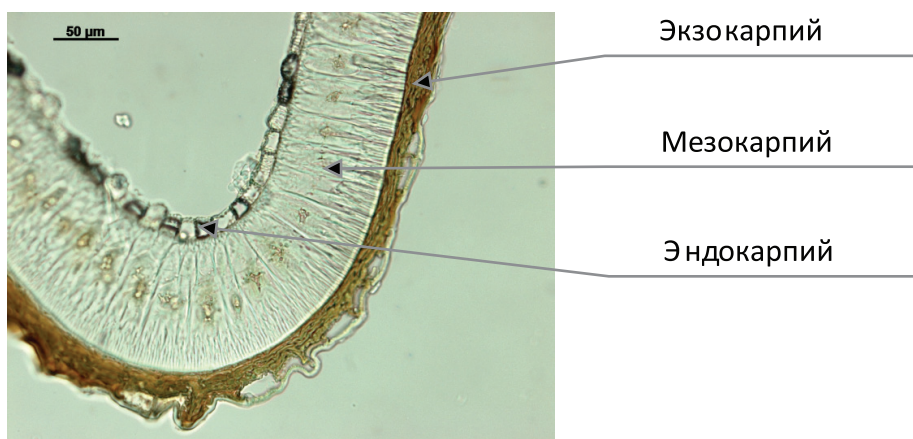
Микроскопическое изучение

При изучении анатомического строения поперечного среза плода виден однослойный экзокарпий, состоящий из сплюснутых в радиальном направлении клеток с утолщенными наружными нелигнифицированными стенками (рис. 6). Мезокарпий 2–3-слойный, из тонкостенных облитерированных клеток, границы между которыми незаметны. Оболочки клеток экзо- и мезокарпия оптически изотропные, со

слабо щелочной реакцией, содержимое окрашено флорафенами в темно-бурый или черный цвет.

Эндокарпий 2-слойный. Наружный слой образован вытянутыми в радиальном направлении клетками с утолщенными стенками и маленькой округлой полостью. В наружных стенках заметны многочисленные поровые каналы. Оболочки имеют кислую реакцию, оптически анизотропные, нелигнифицированные, дают положительную реакцию на белок. Содержимое клеток светло-бурое. Внутренний слой эндокарпия образован изодиаметрическими пустыми клетками с неутонченными оптически анизотропными оболочками. Важным диагностическим признаком является отсутствие реакции оболочек наружного слоя эндокарпия на присутствие лигнина.

Спермодерма двуслойная. Наружный слой из облитерированных клеток со светло-бурым содержимым, внутренний – из вытянутых в периклиальном направлении клеток со слабо утолщенными оптически анизотропными оболочками со слабощелочной реакцией.

**Рисунок 6 – Фрагмент поперечного среза плода *Nepeta cataria***

Зародыш образован изодиаметрическими тонкостенными клетками, оболочки и стенки клеток которых оптически изотропны, в содержимом имеются структуры с двойным лучепреломлением (рис. 7). Содержимое клеток дает положительную ксантопротеиновую реакцию. Клетки зародыша абсорбировали

йод, приобретая темно-синюю окраску, что указывает на присутствие крахмала. В результате гистохимической реакции с 0,3% раствором Судана III в оранжевый цвет окрасились остатки кутикулы, оболочки клеток наружного слоя мезокарпия и многочисленные капли жирного масла в эндосперме и зародыше.



Рисунок 7 – Фрагмент поперечного среза семядоли зародыша *Nepeta cataria*

Перед получением липидного комплекса плоды были измельчены. Они представляли собой смесь фрагментов перикарпия и семядолей (рис. 8).

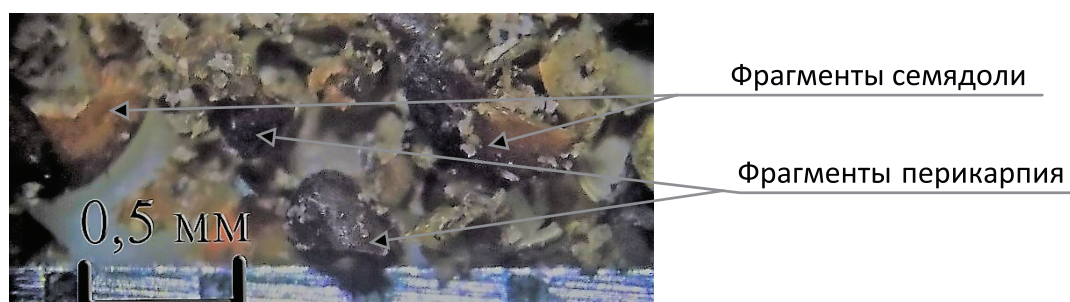


Рисунок 8 – Измельченные плоды *Nepeta cataria*

При изучении микропрепаратов измельченных плодов нами отмечено наличие многочисленных капель жирного масла (рис. 9).

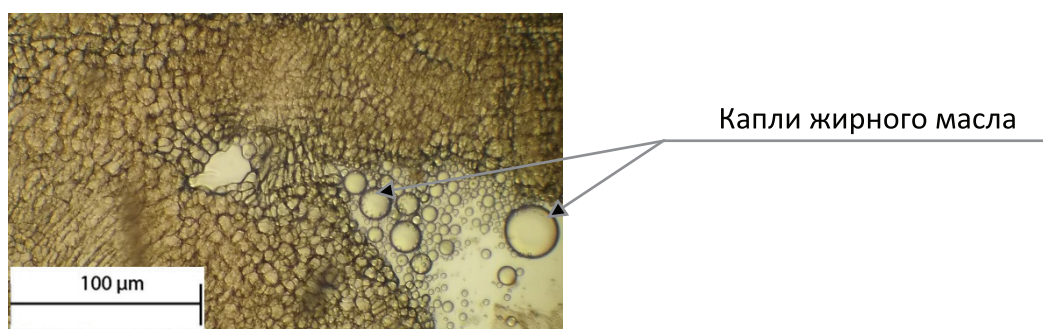
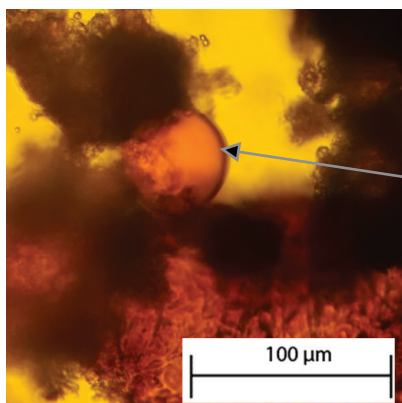


Рисунок 9 – Фрагмент семядоли зародыша *Nepeta cataria* с поверхности

При добавлении 0,3% раствора Судана III к микропрепарату капля жирного масла окрашивалась в оранжевый цвет (рис. 10).



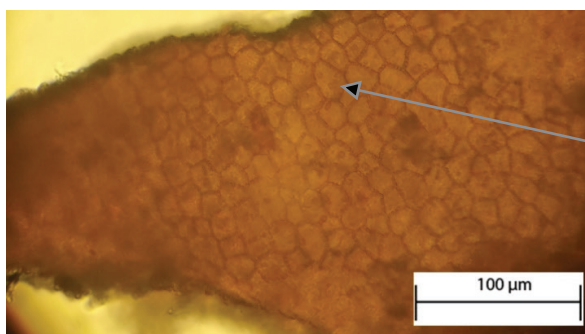
Окрашенная капля жирного масла

Рисунок 10 – Фрагмент микропрепарата порошка плодов *Nepeta cataria***Дисперсный анализ**

При анализе дисперсного состава цельных плодов с помощью набора сит выявлено, что они проходят через сито 2 мм, а основная фракция локализована на сите с отверстиями диаметром 1 мм. После измельчения получали порошок плодов, основная

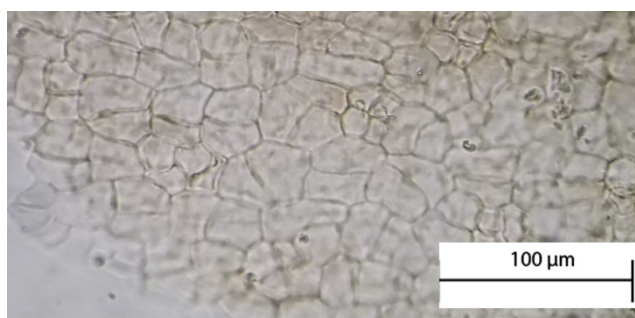
фракция частиц которого располагалась на сите с отверстиями диаметром 0,25 мм.

Микропрепараты порошка плодов представляли собой фрагменты семядолей и перикарпия. На фрагменте экзокарпия виды полигональные клетки с четковидными утолщениями стенок (рис. 11).

Клетки с четковидными
утолщениями стенок**Рисунок 11 – Фрагмент экзокарпия плода *Nepeta cataria***

Среди частиц измельченных плодов наблюдали фрагменты эпидермиса экзокарпия (рис. 12). Это по-

лигональные изодиаметрические клетки, не содержащие пигмента.

**Рисунок 12 – Фрагмент эпидермиса экзокарпия плодов *Nepeta cataria***

Также на эпидермисе плода нами установлено присутствие 4-клеточных трихом, которые аналогич-

ны эфиромасличным желёзкам на эпидермисе листовой пластинки *Nepeta cataria* (рис. 13) [25].



Рисунок 13 – Фрагмент эпидермиса экзокарпия плода *Nepeta cataria* с трихомами

Из цельных и измельченных плодов котовника кошачьего был получен липидный комплекс. Его выход в пересчете на абсолютно сухое сырьё составил из цельного сырья 9,58%, из измельченного – 26,72%, что соответствует данным литературы[14]. Липидный комплекс по внешнему виду представлял собой маслянистую, подвижную, мутную, желтоватую жидкость.

Качественные реакции

Были проведены качественные реакции с измельченными плодами на наличие в них групп некоторых биологически активных веществ (БАВ). Результаты свидетельствуют, что в плодах котовника присутствуют такие типы БАВ как флавоноиды и сапонины. Эти данные также могут быть использованы для установления подлинности плодов котовника кошачьего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования цельных и измельченных плодов котовника кошачьего дано описание внешних признаков и особенностей анатомического строения, проведены качественные реакции. Уста-

новлено, что в зрелом плоде лучше всего сохраняется морфология клеток эндокарпия и зародыша семени. Физико-оптические свойства клеточных структур и способность к основным микрохимическим реакциям сохраняются во всех зонах перикарпия и семени. Важным диагностическим признаком является отсутствие реакции оболочек наружного слоя эндокарпия на присутствие лигнина. Охарактеризован контур поперечного и продольного срезов плода, дано описание клеток эпидермиса и трихом на нем. Качественными реакциями показано наличие в плодах сапонинов, флавоноидов и липидного комплекса. Изучен дисперсный состав. Определен выход липидного комплекса, дана характеристика его внешнего вида.

Учитывая наличие в жирном масле плодов лабеленовой кислоты, обладающей широким спектром антимикробного и фунгицидного действия, возможно его применение для получения лекарственных препаратов. Результаты исследования могут быть использованы при составлении проекта НД на перспективный вид сырья «Fructus *Nepetae catariae* – Плоды котовника кошачьего».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The Plant List: *Nepeta cataria* var. *catardora* (Dumort.) Lej. [Internet]. Kew (GB): Royal Botanic Gardens, Kew; 2013 [cited 2018 Oct 14]. Available from <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-340504/>. Joint publication with the Missouri Botanical Garden.
2. Буданцев А.Л. Конспект рода *Nepeta* (Lamiaceae) / А.Л. Буданцев // Ботанический журнал. – 1993. – Т. 78. – №1. – С. 91–105.
3. Аскерова Р.К. Род *Nepeta* L. / Р.К. Аскерова // Флора Азербайджана. – Баку. – 1957. – Т. 7. – С. 254–272.
4. Маммадова З.А. Изучение ареалов и распространение видов рода *Nepeta* L. в Азербайджане, их морфолого-биологические особенности и эфиромасличность / З.А. Маммадова // Hortus botanicus. – 2012. – С. 1–3.
5. Справочник по семеноведению сельскохозяйственных, лесных и декоративных культур / В. Броувер, А. Штелин. – Франкфурт-на-Майне: Изд-во Германского с/х общества. – 2010. – 621 с.
6. Тернинко И.И. Идентификация фенольных соединений в траве котовника кошачьего (*Nepeta cataria* L.) / И.И. Тернинко, Т.Х.И. Нгуен // Разработка и регистрация лекарственных средств. № 1 (18). – 2018. – С. 120–122.
7. Содержание розмариновой кислоты в листьях некоторых видов семейств Lamiaceae и Boraginaceae / А.Л. Буданцев, А.Л. Шаварда, Н.А. Медведева [и др.] // Растительные ресурсы. – Т. 51. – №.1 – 2015. – С. 105–116.
8. Pharmacological and chemical features of *Nepeta* L. genus: its importance as a therapeutic agent / I. Süntar, S.M. Nabavi, D. Barreca et al. // Phytotherapy Research 2018. – 32(2). – P. 185–198. doi: 10.1002/ptr.5946. Epub 2017
9. Тернинко И.И. Критерии стандартизации лекарственного растительного сырья в фармакопеях стран ЕАЭС и ЕС / И.И. Тернинко, Т.Х.И. Нгуен // Фармация. – 2016. – № 8. – С. 5–8.
10. Aromatic medicinal plants of the Lamiaceae family from Uzbekistan: ethnopharmacology, essential

- oils composition, and biological activities / N.Z. Mamadalieva, D.K. Akramov, E. Ovidi et al. // Medicines (Basel). – 2017. – Feb 10; P. 4 (1). doi: 10.3390/medicines4010008
11. Growth inhibition and apoptosis induction of essential oils and extracts of *Nepeta cataria* L. on human prostatic and breast cancer cell lines / A.E. Seyed, A. Javad., H.N. Chima et al. // Asian pacific organization journal of cancer prevention. 2016. – vol. 17. – P. 125–130/
 12. Mihaylova D. In vitro antioxidant activity and phenolic composition of *Nepeta cataria* L. extracts / D. Mihaylova, L. Georgieva, A. Pavlov // International journal of agricultural and technology. – 2013. – Vol. 1 – issue 4. – P. 74–79/
 13. Пивоваров В.Ф. Овощи России. М.: Изд-во ГНУ ВНИИССОК. – 2006. – 384 с.
 14. Панекина Т.В. Масло семян *Nepeta cataria* / Т.В. Панекина, С.Д. Гусакова, А.У. Умаров // Химия природных соединений. – 1978. – №2. – С. 174–176.
 15. Гусакова С.Д. Масла семян сем. Labiatae / С.Д. Гусакова, А.У. Умаров // Химия природных соединений. – №1. – 1978. – С. 57–63.
 16. Пряноароматические культуры / В.И. Машанов, А.А. Покровский М.: Агропромиздат. – 1991. – 287 с.
 17. Барыкина Р.П., Веселова Т.Д., Девятков А.Г. [и др.]. Справочник по ботанической микротехнике / М.: Изд-во Моск. ун-та. – 2004. – 312 с.
 18. Государственная фармакопея РФ XIV изд. т. 2 ОФС 1.5.1.0007.15 URL http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/447/index.html
 19. Государственная фармакопея РФ XIV изд. т. 2 ОФС 1.5.3.0003.15 URL http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/513/index.html
 20. Фитохимический анализ лекарственного растительного сырья: методические указания к лабораторным занятиям / под ред. К.Ф. Блиновой – СПб: СПХФА. – 1998. – 60 с.
 21. Государственная фармакопея РФ XIV изд. т. 4 ФС 2.5.0035.15 URL http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/1187/index.html
 22. Сравнительная анатомия семян. Т. 7. – СПб.: Наука. – 2010. – 468 с.
 23. Budantsev A.L. Fruit morphology, anatomy and taxonomy of tribe Nepeteae (Labiatae) / A.L. Budantsev, T.A. Lobova // Edinburg journal of Botany. 1997. – Vol. 54 – N 2. – P. 183–216.
 24. Padure I.M. Ultrastructural features of pericarp surface in *Nepeta* species (Lamiaceae, Nepetoideae) / I.M. Padure, I. Toma // Acta Horticulture – 2004. – Vol. 32. – P. 45–50.
 25. Nguyen T.H.Y. Comparative morphological and anatomical studies of two herbal drugs: *Nepeta cataria* L. and *Melissa officinalis* L. / T.H.Y. Nguyen, O.V. Yakovleva, I. I. Terninko // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2017. – Vol. 9. – № 12. – P. 2463–2467.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госбюджетного НИОКР «Анализ структурного и хорологического разнообразия высших растений в связи с проблемами их филогении, таксономии и устойчивого развития» № ААА-А-16-116021660045-2.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРЫ

Девятков Андрей Григорьевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры морфологии и систематики высших растений биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. SPIN-код: 5020-6542. ORCID 0000-0002-8883-9745. E-mail: adeviatov@yandex.ru

Лапшин Георгий Сергеевич – студент Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по специальности 33.02.01 «Фармация». ORCID 0000-0003-2564-0672. E-mail: lapshings@gmail.com

Бабаева Елена Юрьевна – кандидат биологических наук, доцент агробиотехнологического департамента Аграрно-технологического института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Ведущий научный сотрудник лаборатории «Ботаниче-

ский сад» ФГБНУ ВИЛАР, SPIN-код: 4230-0443 ORCID 0000-0002-4992-6926. E-mail: babaeva.elena@mail.ru

Мотина Екатерина Алексеевна – старший научный сотрудник лаборатории «Ботанический сад» ФГБНУ ВИЛАР, куратор фармакопейного участка. E-mail: bot.gard.vilar@yandex.ru

Звездина Екатерина Владимировна – аспирант ФГБНУ ВИЛАР, старший научный сотрудник отдела фитохимии ФГБНУ ВИЛАР. ORCID 0000-0001-5708-3407. E-mail: catterina@inbox.ru

Вандышев Виктор Васильевич – кандидат фармацевтических наук, доцент агробиотехнологического департамента Аграрно-технологического института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». SPIN-код 7876-9991. ORCID 0000-0003-1319-2841. E-mail: vandishev2006@mail.ru

УДК 544.412.2:615.322:542.61:582.94



ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ГИДРОЛИЗА БАЙКАЛИНА ПРИ ЕГО ЭКСТРАКЦИИ ИЗ КОРНЕЙ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО

Н.Н. Бойко¹, Д.И. Писарев¹, Е.Т. Жиликова¹, А.Ю. Малютин¹,
О.О. Новиков², М.А. Бочарникова¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования научно-исследовательский университет «Белгородский государственный университет»
Министерства образования и науки РФ

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»,
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8/2

E-mail: boykoniknik@gmail.com

Получено 11.04.2019

Рецензия 1 29.04.2019

Рецензия 2 03.05.2019

Принята к печати 07.06.2019

Цель. Изучить кинетику гидролиза байкалина при его экстракции из корней шлемника байкальского.

Материалы и методы. Корни шлемника байкальского с размером частиц 0,1-0,5 мм. Используемый метод экстракции – простая мацерация в течение заданного промежутка времени, при соотношении сырья: экстрагент 1:10 м/о и температуре $24 \pm 1^\circ\text{C}$. Содержание байкалина и байкалеина анализировали с помощью обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) при длине волны 275 нм. Экстрагент: водные растворы этанола 26, 43, 59, 72, 81, $97 \pm 1\%$ об. Время настаивания от 1 до 24 часов.

Результаты. Экспериментальные точки зависимости концентрации байкалина в извлечении от времени настаивания для этанола с концентрацией 43 и 72% об., хорошо аппроксимируются линейным уравнением в координатах $\ln C = f(t)$. Коэффициент детерминации более $R^2 > 0,99$. Рассчитано время полураспада байкалина в этаноле с концентрацией 43 % об., которое составило $4,6 \pm 0,5$ часа, в этаноле с концентрацией 72% об., данный показатель равен $42,3 \pm 1,8$ часа.

Заключение. Изучена кинетика гидролиза байкалина при его экстракции из корней шлемника байкальского с помощью этанола с концентрацией 43 и 72% об. Установлено, что процесс гидролиза байкалина хорошо описывается кинетическим уравнением первого порядка. Найдены константы процесса гидролиза байкалина во время его экстракции из корней шлемника байкальского с помощью этанола различной концентрации. Даны рекомендации по оптимизации технологии выделения байкалина или байкалеина из корней шлемника байкальского.

Ключевые слова: корень шлемника байкальского, байкалин, байкалеин, гидролиз, реакция первого порядка, время полураспада

Для цитирования: Н.Н. Бойко, Д.И. Писарев, Е.Т. Жиликова, А.Ю. Малютин, О.О. Новиков, М.А. Бочарникова. Изучение кинетики гидролиза байкалина при его экстракции из корней шлемника байкальского. *Фармация и фармакология*. 2019;7(3): 129-137. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-129-137

© Н.Н. Бойко, Д.И. Писарев, Е.Т. Жиликова, А.Ю. Малютин, О.О. Новиков, М.А. Бочарникова, 2019

For citation: N.N. Boyko, D.I. Pisarev, E.T. Zhilyakova, A.Yu. Maljutina, O.O. Novikov, M.A. Bocharnikova. Study of baicalin hydrolysis kinetics in the process of its extraction from scutellaria baicalensis georgi roots. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(3):129-137. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-129-137

STUDY OF BAICALIN HYDROLYSIS KINETICS IN THE PROCESS OF ITS EXTRACTION FROM SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI ROOTS

Nikolay N. Boyko^{1*}, Dmitriy I. Pisarev¹, Elena T. Zhilyakova¹, Anastasya Yu. Maljutina¹,
Oleg O. Novikov², Marina A. Bocharnikova¹

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

² Peoples' Friendship University of Russia, 8/2, Miklukho-Maklay St., Moscow, Russia, 117198

* Corresponding author: Nikolay N. Boyko. E-mail: boykoniknik@gmail.com

Received 11.04.2019

Review 1 29.04.2019

Review 2 03.05.2019

Accepted for publication: 07.06.2019

The aim of this study was to investigate the kinetics of baicalin hydrolysis in the process of its extraction from *Scutellaria baicalensis* Georgi roots.

Materials and methods. For the studies, *Scutellaria baicalensis* Georgi roots with a particle range of 0.1–0.5 mm were used. The method of extraction was a simple maceration during a specified period of time, the ratio of plant raw material : extractant was 1:10 w/v at the temperature of $24 \pm 1^\circ\text{C}$. Baicalin and baicalein contents were analyzed by reverse phase high performance liquid chromatography (RP HPLC) at the analytical wavelength of 275 nm. The extractant was a water solution of ethanol 26, 43, 59, 72, 81, $97 \pm 1\%$ v/v. The time of the extraction was from 1 to 24 hours.

Results. The experimental points of dependency of baicalin concentration in the extract on the time of extraction for ethanol solutions with a concentration of 43 and 72% v/v are closely approximated by a linear equation in coordinates $\ln C = f(t)$. The value of determination coefficient is more than $R^2 > 0.99$. Half lifetime for baicalin has been calculated: for ethanol with the concentration of 43% v/v it is 4.3 ± 0.7 hours, and for ethanol with the concentration of 72% v/v it is 42.3 ± 1.8 hours.

Conclusion. Baicalin hydrolysis kinetics in the process of its extraction from *Scutellaria baicalensis* Georgi roots with 43 and 72% v/v ethanol concentration. has been studied. It has been established that the process of baicalin hydrolysis is well described by the first order kinetic equation. The constants of baicalin hydrolysis during its extraction from *Scutellaria baicalensis* roots with ethanol having different concentrations have been calculated. Recommendations on technology optimization for baicalin or baicalein extraction from *Scutellaria baicalensis* Georgi roots have been given.

Keywords: *Scutellaria baicalensis* Georgi roots, baicalin, baicalein, hydrolysis, first order reaction, half lifetime

ВВЕДЕНИЕ

Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georgi) это растение семейства Яснотковые (*Lamiaceae*), распространен в Российской Федерации на Забайкалье, Приамурье, Приморье, растет также в Монголии и Китае. Сырьем для медицинских целей является корень.

В корне содержатся флавоноиды (байкалин более 9%, байкалеин до 5%, вогозид до 4%, вогонин до 0,7%, скутелляреин и др.), стероиды (ситостерин, стигмастерин и др.), кумарины и др. [1, 2].

Биологически активные вещества из корня шлемника байкальского проявляют различные ценные фармакологические эффекты. Они воздействуют на центральную нервную систему (проявляют седативный, гипотензивный, антиконвульсивный эффекты), полезны для печени (проявляют гепатозащитную и антиоксидантную активность), снижают процессы воспаления, угнетают рост патогенных микроорганизмов (бактерии, вирусы), имеют цитотоксический эффект на различные клеточные линии опухолей и др. [3–18].

Таким образом, БАВ из данного вида растительного сырья обладают ценными фармакологическими свойствами, а исследования в области технологии их выделения являются актуальными.

Из литературных источников известно, что вид экстрагента, температура и время экстракции очень сильно влияют на качественный и количественный состав получаемого экстракта [19, 20].

Это обусловлено присутствием активного фермента бета-глюкуронидазы в клетках корня шлемника байкальского, который при смачивании сырья экстрагентом, содержащего воду начинает активно гидролизовать байкалин до его агликона (байкалеина) и глюкуроновой кислоты [21].

Данное обстоятельство следует учитывать при разработке методов контроля качества данного вида сырья, а также технологии выделения БАВ.

Поэтому представляло интерес изучение процесса гидролиза байкалина во время его экстракции из корней шлемника байкальского. При этом полученная информация может стать отправной точкой для

дальнейших исследований в оптимизации технологии выделения БАВ из данного вида сырья.

Цель исследования – изучить кинетику гидролиза байкалина при его экстракции из корней шлемника байкальского.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Корни шлемника байкальского приобретались в ООО Аптека «Лекарственные растения», г. Харьков, Украина, серия № 921217, срок годности до IX/2020 года. Для исследований корни измельчались до размера частиц 0,1–0,5 мм с помощью высокоскоростного измельчителя HC-500Y, Китай.

Метод экстракции

В исследованиях использовали простую мацерацию в течение заданного промежутка времени, при соотношении сырье : экстрагент 1:10 м/о и температуре $24 \pm 1^\circ\text{C}$, для этого точную навеску 1,0 г измельченного ЛРС помещали в герметичный флакон, заливали 10,0 мл экстрагента, закупоривали и оставляли для настаивания на требуемый промежуток времени, затем извлечение сливали, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин и передавали на анализ содержания байкалина и байкалеина. Извлечение перед анализом дополнительно центрифугировали при 13 000 об/мин в течение 5 мин. В качестве экстрагента использовали водные растворы этанола 26, 43, 59, 72, 81, $97 \pm 1\%$ об.

Пробоподготовка

Анализ исходного содержания байкалина и байкалеина в растительном сырье проводили с помощью метода простой мацерации при следующих условиях: экстрагент – этанол 43% об., соотношение сырье : экстрагент около 1:50 м/о, время экстракции

30 мин, температура экстракции $95 \pm 5^\circ\text{C}$ (водяная баня). Точную навеску 1,0 г измельченного растительного сырья помещали в колбу, заливали 50,0 мл экстрагента, колбу соединяли с обратным холодильником и экстрагировали 30 мин на водяной бане, затем колбу охлаждали, извлечение сливали, растительное сырье промывали дополнительно экстрагентом 5,0 мл, полученный слив объединяли с основной массой извлечения и взвешивали. Суммарное извлечение анализировали с помощью метода обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ). Плотность извлечения определяли по методу 1, согласно ОФС.1.2.1.0014.15 [22].

Содержание байкалина и байкалеина в растительном сырье ($X_{1,2}\%$), рассчитывали по формуле (1):

$$X_{1,2} = \frac{C \cdot M \cdot 100}{m \cdot \rho} \quad (1)$$

где:

C – концентрация байкалина или байкалеина, г/мл;

M – масса извлечения, г;

m – масса растительного сырья; г;

ρ – плотность извлечения, г/мл.

Метод анализа

Содержание байкалина и байкалеина в извлечениях анализировали с помощью ОФ ВЭЖХ. Анализ проводили на хроматографе фирмы «Agilent Technologies», серии «Agilent 1200 Infinity», производства США. Более подробно условия анализа описаны в работе [23].

В качестве веществ стандартов использовали байкалеин и байкалин ФСО ГФУ, содержание $\geq 95,0\%$. Аналитическая длина волны 275 нм.

Основные параметры валидации метода анализа и пригодности ОФ ВЭЖХ системы для определения байкалеина и байкалина представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные параметры валидации метода анализа и пригодности ОФ ВЭЖХ системы для определения байкалеина и байкалина

Параметр	Фармакопейное ограничение [22]	Байкалин	Байкалеин
Время удерживания, мин*	–	$22,6 \pm 0,5$	$29,4 \pm 0,5$
Фактор асимметрии	0,8–1,5	1,35	0,94
Разрешение между пиками	$\geq 1,5$	1,58	1,62
Относительное стандартное отклонение, RSD, %	$\leq 2,0$	1,6	1,5
LOD, г/мл	–	$2,9 \cdot 10^{-5}$	$3,9 \cdot 10^{-6}$
LOQ, г/мл	–	$8,8 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-5}$
Коэффициент детерминации, r^2	$\geq 0,98$	0,9992	0,9999
Линейное регрессионное уравнение, C (г/мл)= $f(S$ (мПЕ·сек))	–	$C = (2,52 \pm 0,10) \cdot 10^{-7} \cdot S$	$C = (1,78 \pm 0,01) \cdot 10^{-7} \cdot S$

* Примечание. Среднее значение и его ошибку ($X \pm \Delta X$) вычисляли при числе повторов $n=3$ и уровне значимости $P=0,95$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1, представлена хроматограмма извлечения при определении содержания байкалина и

байкалеина в растительном сырье согласно пункта «Пробоподготовка» в разделе «Материалы и методы».

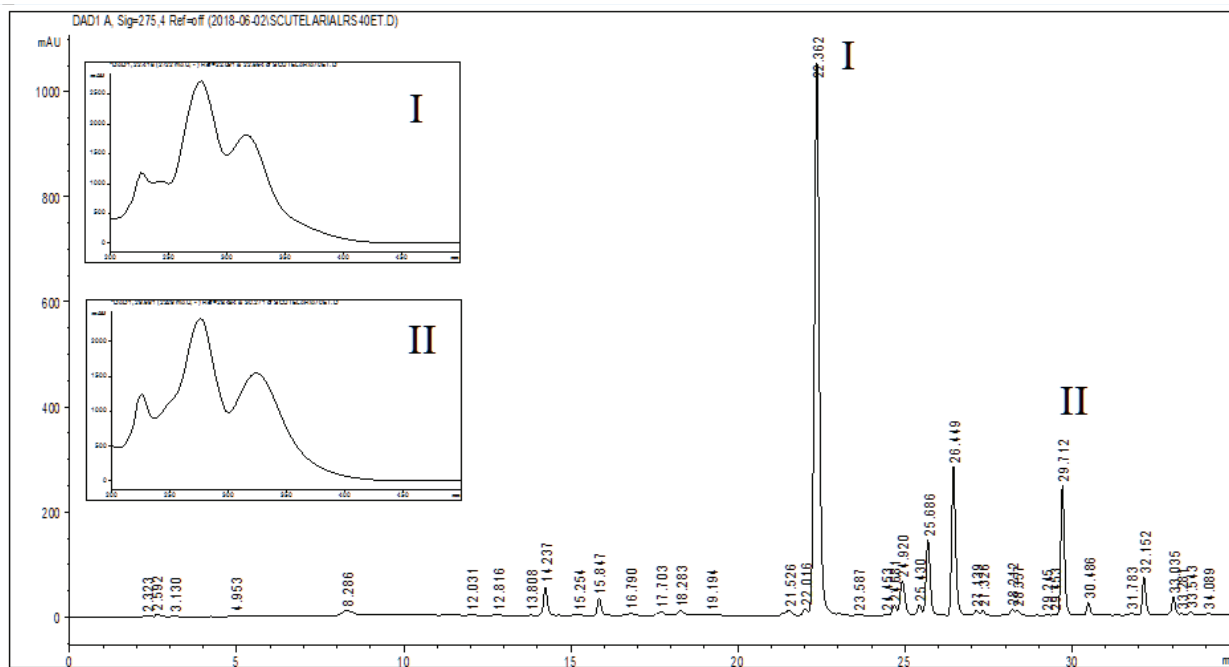


Рисунок 1 – Хроматограмма извлечения при определении содержания байкалина и байкалеина в растительном сырье

Примечание: аналитическая длина волны 275 нм; I – байкалин; II – байкалеин.

Как видно из рис. 1, в полученном извлечении доминирует байкалин (I) (время удерживания 22,4 мин). После подстановки полученных экспериментально значений площади пика байкалина/байкалеина в уравнение регрессии (табл. 1), рассчитывали концентрацию данных веществ в извлечении, затем проводили расчет их содержания в исходном сырье по уравнению (1). Исходное содержание байкалина в растительном сырье составляло – $14,8 \pm 0,7\%$ масс., байкалеина – $1,89 \pm 0,09\%$ масс.

На рис. 2, представлена хроматограмма извлечения при аналитической длине волны 275 нм, на основе этанола 72% об., которое было получено при времени настаивания $13,3 \pm 0,2$ часа, температуре $24 \pm 1^\circ\text{C}$ и соотношении сырье : экстрагент 1:10 м/о.

Как видно из рис. 2, в полученном извлечении

доминируют два вещества байкалин (I) и байкалеин (II), хотя в исходном сырье доминировал только байкалин. Следовательно, за $13,3 \pm 0,2$ часа настаивания произошел гидролиз байкалина с образованием значительного количества байкалеина.

Результаты ОФ ВЭЖХ анализа выхода байкалеина и байкалина в извлечения для различных концентраций этанола при тех же условиях ($13,3 \pm 0,2$ часа настаивания при температуре $24 \pm 1^\circ\text{C}$ и соотношении сырье:экстрагент 1:10 м/о), представлены на рис.3.

Выход байкалина рассчитывали к его исходной величине в ЛРС. Выход байкалеина (X_3), рассчитывали в пересчете на его гипотетическое содержание в сырье при условии, что весь байкалин (X_1), превратился в него ($X_3 = X_2 + X_1 \cdot Mr_2 / Mr_1 = 1,89 + 14,8 \cdot 270,2 / 446,4 = 10,9\%$ масс.). Число повторов $n=3$, уровень значимости $P=0,95$.

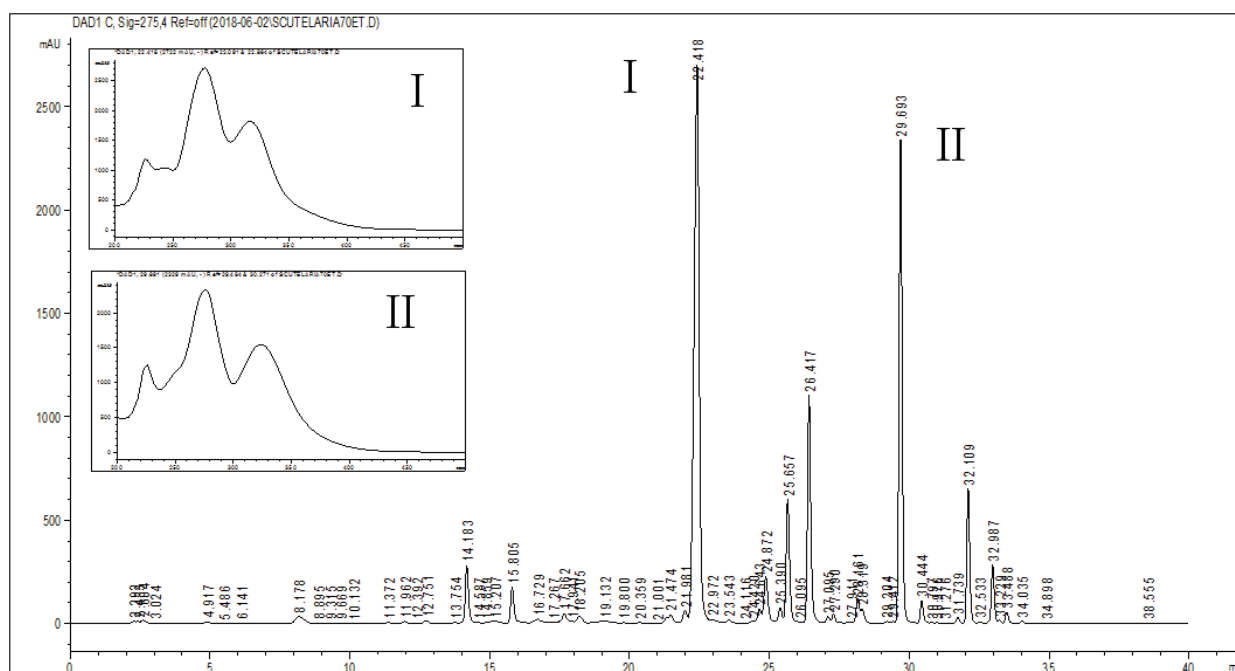


Рисунок 2 – Хроматограмма извлечения из корней шлемника байкальского

Примечание: аналитическая длина волны 275 нм; I – байкалин; II – байкалеин.

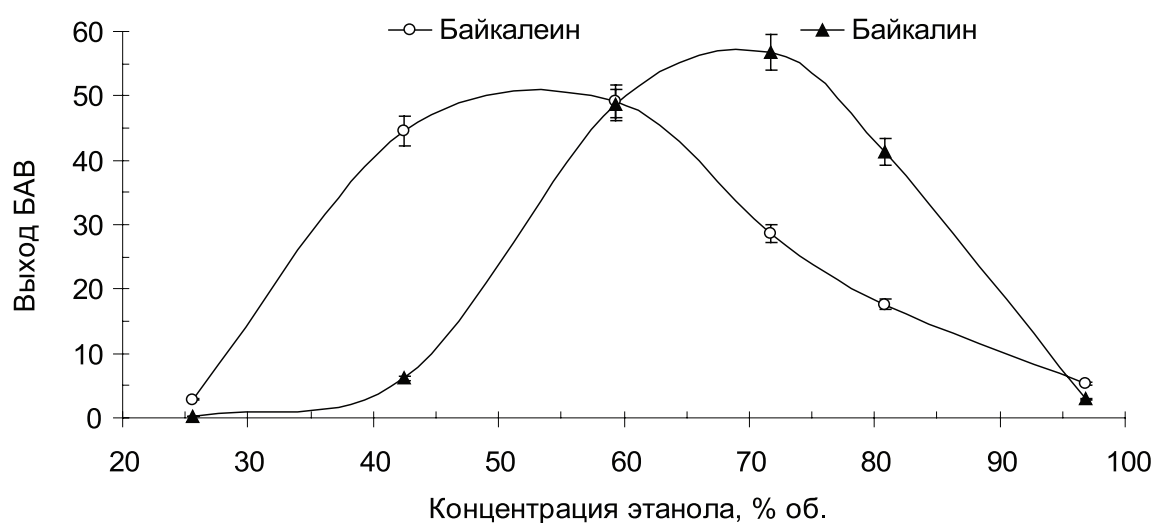


Рисунок 3 – Зависимость выхода байкалина и байкалеина от концентрации этанола

Из эмпирических графиков представленных на рис. 3, видно, что в условиях эксперимента ($13,3 \pm 0,2$ часа настаивания при температуре $24 \pm 1^\circ\text{C}$ и соотношении сырье:экстрагент 1:10 м/о), в этаноле 43 % об., значительная часть байкалина распадается до байкалеина. При этом выход байкалина в данный экстрагент составлял 6,2% от его первоначального содержания в сырье, а выход байкалеина составлял 44,5 % от его гипотетического содержания в сырье. Полученные значения дают возможность рассчитать процент превращенного байкалина, который составил 44,8%

$= \{100 \cdot [(10,9 - 1,89) \cdot 44,5 / 100] \cdot 44,6,4 / (270,2 - 14,8)\}$, т.е. почти половина байкалина распалась от его первоначального содержания в сырье. Вероятно его оставшаяся часть ($49\% = 100 - 44,8 - 6,2$), не растворилась в этаноле с данной концентрацией и осталась в сырье, что требует дополнительных исследований.

На полученных эмпирических кривых хорошо виден максимум выхода для байкалина в этанол $70 \pm 5\%$ об., и для байкалеина в этанол $53 \pm 10\%$ об. Интересно также отметить существование общей (изобестической) точки пересечения эмпирических кривых для

этаноло с концентрацией $62 \pm 3\%$ об., в которой наблюдается 50% значение выхода каждого компонента.

Кроме этого из графиков также видно, что байкалеин и байкалин в этанол с концентрацией ниже 30% об., и более 90% об., практически не переходят. В этаноле с концентрацией от 40 до 60% об., наблюдается максимальный выход байкалеина, который достигает величины 45–50% от его гипотетического содержания в сырье, что вероятно объясняется, как уже было отмечено выше, его неполной растворимостью в этаноле данной концентрации.

Из представленных выше данных можно предположить, что активность фермента бета-глюкуронидазы в корнях шлемника байкальского не подавляется

в присутствии этанола и имеет высокий уровень активности в этаноле с концентрацией от 30 до 90% об.

Следующий этап исследований был связан с изучением кинетики гидролиза байкалина в корнях шлемника байкальского при тех же условиях проведения процесса экстракции.

Для этого использовали в качестве экстрагента этанол 43 и 72% об. При этом нами было выдвинуто предположение, что гидролиз байкалина должен проходить по реакции первого порядка, поэтому экспериментальные данные в координатах $\ln C = f(t)$, должны хорошо аппроксимироваться линейным регрессионным уравнением.

Результаты обработки полученных данных представлены на рис. 4.

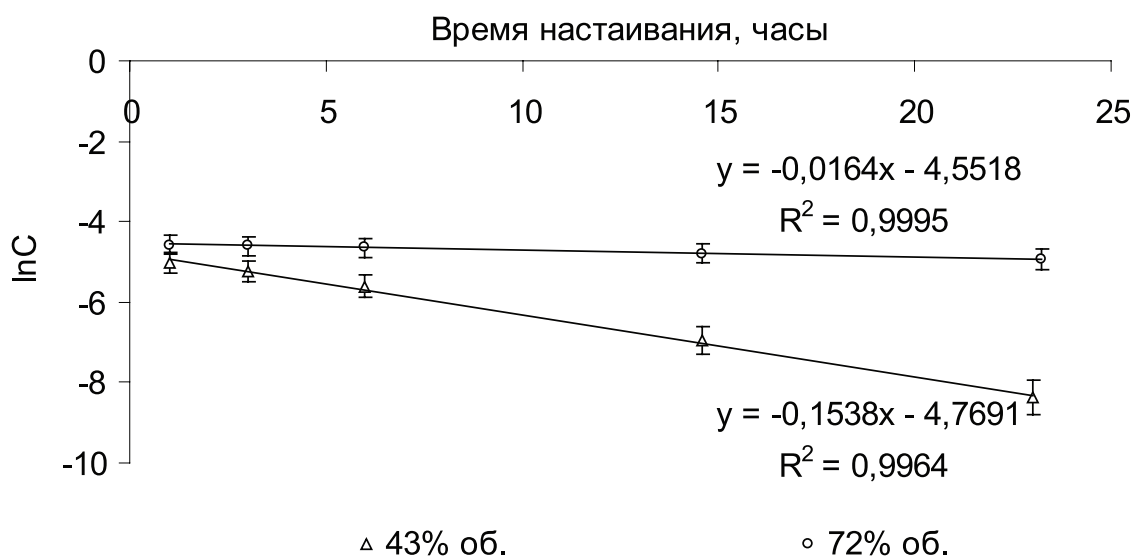


Рисунок 4 – Зависимость изменения концентрации байкалина в извлечении от времени настаивания с этанолом 43и 72% об., в координатах $\ln C = f(t)$

Как видно из рис.4, экспериментальные точки зависимости концентрации байкалина в извлечении от времени настаивания хорошо аппроксимируются линейным уравнением в предсказанных координатах (коэффициент детерминации более $R^2 > 0,99$, что говорит о функциональной зависимости между параметрами).

Следовательно, эксперимент подтвердил предположение относительно механизма гидролиза байкалина в корнях шлемника байкальского, который

подчиняется уравнению кинетики первого порядка. Интересно отметить, что этанол при этом влияет на энергетику процесса ферментативного гидролиза и замедляет его с повышением концентрации этанола в экстракционной смеси.

Полученные константы и некоторые величины, которые можно из них получить с точки зрения законов химической кинетики для реакции первого порядка приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Значения экспериментально найденных констант и некоторых производных показателей

Константа/показатель	Этанол 43% об.	Этанол 72% об.
Тангенс угла наклона регрессионной кривой, 1/ч (k)	0,15±0,02	0,0164±0,0007
Свободный член, b	-4,8±0,2	-4,6±0,1
Исходная концентрация байкалина, г/мл ($C_0=\exp[b]$)	0,0082±0,0004	0,0101±0,0002
Время полураспада байкалина, ч ($t_{1/2}=\ln 2/k$)	4,6±0,5	42,3±1,8

Как видно из данных приведенных в табл. 2, значения производного показателя - исходная концентрация байкалина в этаноле 43% и 72% об., близки, но статистически различаются друг от друга ($0,0082\pm 0,0004 < 0,0101\pm 0,0002$, г/мл). Более того, вычисленные значения меньше экспериментально найденного значения байкалина в сырье в 1,8 и 1,4 раза соответственно ($0,0148\pm 0,0007$ г/мл). Данные несоответствия требуют дополнительных экспериментальных исследований и теоретического объяснения.

Интересно отметить, что производный показатель время полураспада байкалина в этаноле с концентрацией 43 % об., на порядок меньше чем в этаноле с концентрацией 72% об. ($4,6\pm 0,5 < 42,3\pm 1,8$ ч).

Полученные значения времени полураспада байкалина показывают, что для получения экстракта с максимальным содержанием байкалина и минимальным содержанием байкалеина целесообразно применять технологию быстрой экстракции (в течение 1–2 часов), а также использовать этанол с концентрацией 70–80% об. В случае же необходимости выделения байкалеина рекомендуется применять настаивание не менее 12 часов и использовать этанол с концентрацией от 30 до 60% об.

В целом полученные результаты позволяют описать кинетику гидролиза байкалина в рамках законов химической кинетики и катализа.

Более того, для изучения влияния вида и состава экстрагента на выход байкалина и его гидролиз, следует использовать также законы физической химии и дополнительные исследования, которые позволят создать более полную математическую модель с введением понятия энергии активации процесса гидролиза.

Данные результаты могут быть использованы для развития технологии выделения байкалина или байкалеина из корней шлемника байкальского.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена кинетика гидролиза байкалина во время его экстракции из корней шлемника байкальского с помощью этанола с концентрацией 43 и 72% об. Установлено, что процесс гидролиза байкалина хорошо описывается кинетическим уравнением первого порядка. Найдены константы процесса гидролиза байкалина во время его экстракции из корней шлемника байкальского с помощью этанола различной концентрации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Попова Н.В., Литвиненко В.И., Куцанян А.С. Лекарственные растения мировой флоры: энциклопед. справочник. – Харьков: Діса плюс, 2016. – 540 с.
2. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 3. – Geneva: World Health Organization, 2007. – 390 p.
3. Li C., Lin G., Zuo Z. Pharmacological effects and pharmacokinetics properties of Radix Scutellariae and its bioactive flavones // Biopharmaceutics & Drug Disposition. – 2011. – Vol. 32(8). – 427–445. DOI: 10.1002/bdd.771.
4. Bie B. Baicalein, a Natural Anti-Cancer Compound, Alters MicroRNA Expression Profiles in Bel-7402 Human Hepatocellular Carcinoma Cells / B. Bie, J. Sun, J. Li, Y. Guo, W. Jiang, C. Huang, J. Yang, Z. Li // Cell Physiol Biochem. – 2017. – Vol. 41(4). – P. 1519–1531. DOI: 10.1159/000470815. Epub 2017 Mar 24.
5. Sowndhararajan K. Neuroprotective and Cognitive Enhancement Potentials of Baicalin: A Review / K. Sowndhararajan, P. Deepa, M. Kim, S.J. Park, S. Kim // Brain Sciences. – 2018. – Vol. 8(6). – P. 104. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci8060104>
6. Shi H. Baicalin from *Scutellaria baicalensis* blocks respiratory syncytial virus (RSV) infection and reduces inflammatory cell infiltration and lung injury in mice / H. Shi, K. Ren, B. Lv, W. Zhang, Y. Zhao, R.X. Tan, E. Li // Scientific Reports. – 2016. – N 6. – P. 35851. DOI: 10.1038/srep35851
7. Zhang X.W. Protective effects of the aqueous extract of *Scutellaria baicalensis* against acrolein-induced oxidative stress in cultured human umbilical vein endothelial cells / X.W. Zhang, W.F. Li, W.W. Li, K.H. Ren, C.M. Fan, Y.Y. Chen, Y.L. Shen // Pharm Biol. – 2011. – N 49. – P. 256–261. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.501803>
8. Gasiorowski K. Flavones from root of *Scutellaria baicalensis* Georgi: drugs of the future in neurodegeneration? / K. Gasiorowski, E. Lamer-Zarawska, J. Leszek, K. Parvathaneni, B.B. Yendluri, Z. Blach-Olszewska, G. Aliev // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2011. – N 10. – P. 184–191. DOI: <https://doi.org/10.2174/187152711794480384>
9. Li-Weber M. New therapeutic aspects of flavones:

- the anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin // *Cancer Treat Rev.* – 2009. – N 35. – P. 57–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.09.005>
10. Kumagai T. *Scutellaria baicalensis*, a herbal medicine: anti-proliferative and apoptotic activity against acute lymphocytic leukemia, lymphoma and myeloma cell lines / T. Kumagai, C.I. Muller, J.C. Desmond, Y. Imai, D. Heber, H.P. Koeffler // *Leuk Res.* – 2007. – N 31. – P. 523–530. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2006.08.019>
11. Himeji M. Difference of growth-inhibitory effect of *Scutellaria baicalensis*-producing flavonoid wogonin among human cancer cells and normal diploid cell / M. Himeji, T. Ohtsuki, H. Fukazawa, M. Tanaka, S. Yazaki, S. Ui, K. Nishio, H. Yamamoto, K. Tasaka, A. Mimura // *Cancer Lett.* – 2007. – N 245. – P. 269–274. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.01.011>
12. Huang S.T. Wogonin, an active compound in *Scutellaria baicalensis*, induces apoptosis and reduces telomerase activity in the HL-60 leukemia cells / S.T. Huang, C.Y. Wang, R.C. Yang, C.J. Chu, H.T. Wu, J.H. Pang // *Phytomedicine.* – 2010. – N 17. – P. 47–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.06.005>
13. Ozmen A. In vitro anti-leukemic activity of the ethno-pharmacological plant *Scutellaria orientalis* ssp. *carica* endemic to western Turkey / A. Ozmen [et al.] // *Phytomedicine.* – 2010. – N 17. – P. 55–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.06.001>
14. Ikezoe T. Baicalin is a major component of PC-SPEs which inhibits the proliferation of human cancer cells via apoptosis and cell cycle arrest / T. Ikezoe, S.S. Chen, D. Heber, H. Taguchi, H.P. Koeffler // *Prostate.* 2001. – N 49. – P. 285–292. DOI: <https://doi.org/10.1002/pros.10024>
15. Ciesielska E., Gwardys A., Metodiewa D. Anticancer, antiradical and antioxidative actions of novel Antoksyd S and its major components, baicalin and baicalein // *Anticancer Res.* – 2002. – Vol. 22(5). – P. 2885–2891.
16. Ciesielska E. In vitro antileukemic, antioxidant and prooxidant activities of Antoksyd S (C/E/XXI): a comparison with baicalin and baicalein / E. Ciesielska, M. Wolszczak, B. Gulanowski, A. Szulawska, A. Kochman, D. Metodiewa // *In Vivo.* – 2004. – Vol. 18(4). – P. 497–503.
17. Lin X.C. Inhibitory effect and its kinetic analysis of baicalein on recombinant human protein kinase CK2 holoenzyme / X.C. Lin, X.G. Liu, X.W. Chen, W.Z. Chen, N.C. Liang // *Ai Zheng.* – 2004. – Vol. 23(8). – P. 874–878.
18. Chen Y.J. Baicalein Triggers Mitochondria-Mediated Apoptosis and Enhances the Antileukemic Effect of Vincristine in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia CCRF-CEM Cells / Y.J. Chen, C.S. Wu, J.J. Shieh, J.H. Wu, H.Y. Chen, T.W. Chung, Y.K. Chen, C.C. Lin // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2013. Vol. 2013. – P. 124747. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/124747>
19. Yu C. Different extraction pretreatments significantly change the flavonoid contents of *Scutellaria baicalensis* / C. Yu, F. Qu, Y. Mao, D. Li, Z. Zhen, R. Nass, T. Calway, Y. Wang, C.S. Yuan, C.Z. Wang // *Pharm Biol.* – 2013. – Vol. 51(10). – P. 1228–1235. DOI:10.3109/13880209.2013.784922
20. Li J.H., Wang L.S., Zou J.M. Study on degradation of baicalin by endogenous enzymes in water extraction of *Scutellaria baicalensis* // *Chin Trad Herb Drugs.* – 2009. – N 40. – P. 397–400.
21. Sasaki K. Molecular characterization of a novel beta-glucuronidase from *Scutellaria baicalensis* Georgi. / K. Sasaki, F. Taura, Y. Shoyama, S. Morimoto // *J Biol Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 27466–27472.
22. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том I. – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018.
23. Zhilyakova E.T. Studying the polyphenolic structure of *Laurus Nobilis* L. leaves / E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, D.I. Pisarev, A.Y. Malyutina, N.N. Boyko // *Indo Am. J. Pharm. Sci.* – 2017. – Vol. 4(9). – P. 3066–74. DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.910685>

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают свою искреннюю благодарность Литвиненко Василию Ивановичу, д.хим.н., проф., заведующему лабораторией химии и технологии фитохимических препаратов государственного предприятия «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», г. Харьков, Украина за предоставление стандартных веществ.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Результаты получены в рамках выполнения государственного задания № 12.6429.2017/БЧ «Комплексные исследования объектов растительного происхождения в процессе создания ряда целевых лекарственных форм для проктологии».

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРЫ

Бойко Николай Николаевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, младший научный сотрудник лаборатории технологии лекарств, доцент кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. ORCID: 0000-0001-9222-2935. E-mail: boykoniknik@gmail.com

Писарев Дмитрий Иванович – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры общей химии ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. ORCID: 0000-0002-2996-7712. E-mail: pisarev@bsu.edu.ru

Жилякова Елена Теодоровна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет» Минобрнауки России. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Малютина Анастасия Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей химии ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. ORCID: 0000-0001-6170-2151. E-mail: malyutina_a@bsu.edu.ru

Новиков Олег Олегович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий Центра коллективного пользования (научно-образовательный центр) «Центр контроля качества лекарств», ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: 0000-0003-3145-6783. E-mail: ole9222@yandex.ru

Бочарникова Марина Анатольевна – аспирант 3 года обучения кафедры общей химии ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. ORCID: 0000-0003-3524-848X. E-mail: bocharnikova_m@bsu.edu.ru

УДК 615.22'012



ОПТИМИЗАЦИЯ СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ НАНОКАПСУЛ, РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ВКЛЮЧЕНИЯ ЦИННАРИЗИНА В ПРОЛОНГИРОВАННУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ФОРМУ НА ОСНОВЕ ПОЛИ-D,L-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА И ЕЕ ВАЛИДАЦИЯ

М.В. Сорокоумова, Н.В. Благоразумная, В.А. Компанцев, Л.И. Щербакова, Н.С. Зяблицева, Ю.Г. Медвецкая, Т.М. Васина, К. А. Мирошниченко

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

E-mail: mariya_026@mail.ru

Получено 26.01.2019

Рецензия 1 29.03.2019

Рецензия 2 15.05.2019

Принята к печати 10.06.2019

Распространенными патологиями сердечно-сосудистой системы являются цереброваскулярные расстройства, для лечения которых назначают препарат циннаризин. Разработана инновационная пролонгированная лекарственная форма в виде нанокapsул на основе поли-D,L-лактид-ко-гликолид (PLGA).

Целью исследования явилось совершенствование технологии и разработка методики определения уровня включения циннаризина в нанокapsулы. Исследовательская проблема заключалась в наличии множества особенностей инкапсулирования препарата, а также различных физико-химических свойств веществ, которые невозможно учесть в имеющихся методиках определения.

Материалы и методы. В ходе исследования были использованы субстанция циннаризина, PLGA (50:50), поливиниловый спирт (ПВС). Остальные реактивы и растворители соответствовали категории х.ч. Для разработки методики количественного определения циннаризина и ее валидации, использован спектрофотометрический метод анализа. Были приготовлены модельные смеси, которые использовались как объекты исследования. Валидационную оценку методики проводили по таким показателям, как специфичность, линейность, предел обнаружения, повторяемость, воспроизводимость.

Результаты. Разработана методика спектрофотометрического определения степени включения циннаризина. Установлено, что инкапсуляция составляет 63,74%. Осуществлено валидационное тестирование методики. Результаты таких испытаний, как специфичность, линейность, предел обнаружения, повторяемость, воспроизводимость соответствуют допустимому интервалу значений, регламентированных нормативной документацией. Скорректирована технология получения нанокapsул, в связи с невозможностью определения степени включения циннаризина при использовании стандартной методики получения.

Заключение. Оптимизирована технология и разработана методика, позволяющая провести достоверный анализ степени включения циннаризина в нанокapsулы, с учетом особенностей производства и физико-химических свойств компонентов. Относительная погрешность разработанной методики определения не превышает $\pm 2,67\%$. Исходя из результатов валидационной оценки, по всем показателям методика валидна.

Ключевые слова: циннаризин, поли-D,L-лактид-ко-гликолид, микрочастицы, степень включения, УФ-спектрометрия

Для цитирования: М.В. Сорокоумова, Н.В. Благоразумная, В.А. Компанцев, Л.И. Щербакова, Н.С. Зяблицева, Ю.Г. Медвецкая, Т.М. Васина, К.А. Мирошниченко. Оптимизация способа получения нанокapsул, разработка методики определения степени включения циннаризина в пролонгированную лекарственную форму на основе поли-d,l-лактид-ко-гликолида и ее валидация. *Фармация и фармакология*. 2019;7(3): 138-147. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-138-147

© М.В. Сорокоумова, Н.В. Благоразумная, В.А. Компанцев, Л.И. Щербакова, Н.С. Зяблицева,
Ю.Г. Медвецкая, Т.М. Васина, К.А. Мирошниченко, 2019

For citation: M.V. Sorokoumova, N.V. Blagorazumnaya, V.A. Kompantsev, L.I. Shcherbakova, N.S. Zyablitseva, Y.G. Medvetskaya, T.M. Vasina, K.A. Miroshnichenko. Optimization of the method for obtaining nanocapsules, development of the methods of determining the degree of cinnarizine inclusion in a prolonged dosage form based on poly-d, l-lactid-co-glicolide, and its validation. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(3): 138-147. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-138-147

OPTIMIZATION OF THE METHOD FOR OBTAINING NANOCAPSULES, DEVELOPMENT OF THE METHODS OF DETERMINING THE DEGREE OF CINNARIZINE INCLUSION IN A PROLONGED DOSAGE FORM BASED ON POLY-D, L-LACTID-CO-GLICOLIDE, AND ITS VALIDATION

Maria V. Sorokoumova, Natal'ya V. Blagorazumnaya, Vladislav A. Kompantsev, Larisa I. Shcherbakova, Nadezhda S. Zyablitseva, Yulia G. Medvetskaya, Tatiana M. Vasina, Kirill A. Miroshnichenko

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

E-mail: mariya_026@mail.ru

Received 26.01.2019

Review 1 29.03.2019

Review 2 15.05.2019

Accepted for publication: 10.06.2019

Common pathologies of the cardiovascular system are cerebrovascular disorders, for which cinnarizine is prescribed. An innovative, prolonged nanocapsule dosage form based on poly-D, L-lactide-co-glycolide (PLGA) has been developed.

The aim of the research was improvement of the technology and development of the methods for determining the level of cinnarizine inclusion in nanocapsules. The research problem consisted of a great number of drug encapsulation peculiarities, as well as various physicochemical properties of the substances that cannot be taken into account in the existing methods of determination.

Materials and methods. In the study, the following substances were used: cinnarizine, PLGA (50:50), polyvinyl alcohol (PVA). The remaining reagents and solvents fitted into the category of chemically pure. For development of the methods for quantitative determination of cinnarizine and its validation, a spectrophotometric method of analysis was used. Model mixtures used as objects of the study, had been prepared. Validation assessment of the methods was carried out upon such indicators as specificity, linearity, detection limit, repeatability, reproducibility.

Results. Methods for spectrophotometric determination of the degree of cinnarizine inclusion has been developed. It has been established that encapsulation reaches 63.74%. Validation testing methods has been carried out. The results of such tests as specificity, linearity, detection limit, repeatability, reproducibility correspond to the safe range of values regulated by Product specification file. Due to the impossibility of determining the degree of cinnarizine inclusion on the basis of standard methods of preparation, the technology of producing nanocapsules has been adjusted.

Conclusion. The technology has been optimized and new techniques have been developed. Taking into account the characteristics of production and the physicochemical properties of the components, they make a reliable analysis of the degree of cinnarizine inclusion in nanocapsules possible. The relative error of the developed methods of determination does not exceed $\pm 2.67\%$. Based on the results of the validation assessment, this methods is valid for all indicators.

Keywords: cinnarizine, poly-D,L-lactide-co-glycolide, microparticles, degree of incorporation, UV spectrometry

ВВЕДЕНИЕ

При цереброваскулярных расстройствах отмечается прогрессирующее повреждение нейронов с последующим их апоптозом вследствие метаболических нарушений, недостатка питательных веществ и кислорода. Это геморрагический и ишемический инсульт, энцефалопатия, мигрень, деменция, нарушение когнитивных функций. Одним из ведущих патогенетических факторов развития данных расстройств является изменение свойств церебральных сосудов, под воздействием таких факторов, как атеросклероз, артериальная гипертензия, приводящих к нарушению мозгового кровообращения [1–4]. Основной группой лекарственных препаратов, назначаемых при данной патологии, являются блокаторы кальциевых каналов, в частности циннаризин, эффективность которого доказана многочисленными клиническими исследованиями [5]. Существующие лекарственные формы цин-

наризина имеют ряд недостатков, а именно: частота приема, наличие побочных эффектов [6, 7]. Решением по нивелированию данных нежелательных факторов является разработка пролонгированной формы циннаризина, позволяющей уменьшить частоту приемов и тем самым избежать резких изменений концентрации препарата в организме, то есть способной поддерживать концентрацию препарата в организме относительно постоянной и терапевтически эффективной. Современные фармацевтические технологии позволяют создавать пролонгированные лекарственные формы нано- и микро размеров с контролируемым высвобождением активных субстанций на основе полимерных носителей при помощи метода инкапсулирования [8, 9]. Одним из перспективных полимеров является сополимер молочной и гликолевой кислот (50:50) – поли-D,L-лактид-ко-гликолид (PLGA). Нанокapsулы на основе данного биополимера обеспечивают высокий

уровень сорбции, пролонгируемое и программируемое высвобождение препаратов. Также полимер является биосовместимым и биodeградируемым, в организме метаболизируется до эндогенных соединений – молочной кислоты (разлагается до углекислого газа и воды) и гликолевой кислоты (выводится в неизменном виде). Разработана инновационная пролонгированная лекарственная форма циннаризина в виде микро- и нанокапсул на основе биodeградируемого полимера PLGA, предположительно способная нивелировать побочные эффекты препарата.

ЦЕЛЬ исследования – корректировка стандартной технологии, разработка и валидация методики определения степени включения циннаризина в полученные микрочастицы, с учётом особенностей инкапсулирования и физико-химических свойств соединений, используемых при производстве.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании была использована субстанция циннаризина, PLGA (50:50), ПВС. Остальные реактивы и растворители соответствовали марке х.ч.

1. Методика определения степени включения циннаризина в нанокапсулы

Методика 1

Объектом исследования послужил водный раствор супернатанта, получаемый после центрифугирования [10–14]. Супернатант помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили до метки водой очищенной (раствор А). Учитывая растворимость циннаризина в спирте этиловом и данные литературы по определению степени включения лекарственных веществ в микрокапсулах на основе PLGA, была предложена следующая методика. Степень включения циннаризина устанавливали спектрофотометрически [15–21]. Для этого определяли содержание свободного циннаризина, а затем содержание циннаризина включенного в микрочастицы. Из раствора А отбирали аликвоту объемом 0,4 мл и помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили до метки спиртом этиловым 95% [22–24].

Методика 2

Из раствора А отбирали аликвоту, объемом 20 мл, помещали в делительную воронку, добавляли 5 мл хлороформа и экстрагировали. Спектр хлороформного извлечения измеряли в интервале 220–360 нм на спектрофотометре СФ-56 в кюветах с толщиной слоя 1 см, в качестве раствора сравнения использовали хлороформ. Предварительно измеряли спектр стандартного образца циннаризина в хлороформе. Полноту извлечения циннаризина из раствора А контролировали повторным прибавлением 5 мл хлороформа к водному раствору, полученному после первого экстрагирования. Спектр второго хлороформного извлечения измеряли в интервале 220–360 нм на спектрофотометре

СФ-56 в кюветах с толщиной слоя 1 см, в качестве раствора сравнения использовали хлороформ.

Методика 3

В данном случае объектом исследования служил раствор супернатанта в хлористоводородной кислоте. Весь объем переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили до метки 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной. Предварительно был измерен спектр стандартного образца циннаризина в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной, наблюдали максимум поглощения $A=0,576$ при длине волны 253 нм.

Оценку степени включения циннаризина в нанокапсулы проводили, измеряя спектр поглощения в области 220–360 нм на спектрофотометре СФ-56 в кюветах с толщиной слоя 1 см, в качестве раствора сравнения использовали раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М.

2. Оптимизация способа получения нанокапсул

Из литературных данных известно, что циннарин растворим в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной, соответственно было проведено исследование на растворимость PLGA в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной.

Навеску PLGA помещали в 50 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной. При перемешивании в течение трех часов полимер не растворился, в связи с чем, было предложено изменить стандартную технологию нанокапсул.

Стандартная технология нанокапсул

Для получения микрочастиц циннаризина на основе PLGA был использован метод соосаждения. Точные навески циннаризина и PLGA растворяют в небольшом объеме хлороформа, а затем по каплям вводят в водный раствор ПВС, при гомогенизации с помощью аппарата Ultra-Turrax T-18 (IKA, ФРГ). Полученный раствор, содержащий микрочастицы, центрифугируют при скорости вращения 10000 об/мин в течение 20 минут. Надмикрокапсульную жидкость – супернатант декантируют.

Скорректированная технология нанокапсул

Точные навески циннаризина и PLGA растворяют в небольшом объеме хлороформа, а затем по каплям вводят в 0,1 М хлористоводородный раствор ПВС, при гомогенизации с помощью аппарата Ultra-Turrax T-18 (IKA, ФРГ). Полученный раствор, содержащий микрочастицы, центрифугируют при скорости вращения 10000 об/мин в течение 20 минут. Надмикрокапсульную жидкость – супернатант декантируют.

3. Методика количественного определения циннаризина в нанокапсулах и ее валидация

3.1. Количественное определение

На основе данных, полученных при определении

уровня включения циннаризина в нанокapsулы, для количественного анализа были выбраны условия, соответствующие методике №3.

Измерения проводились при комнатной температуре шестикратно, данные усреднялись.

Расчет содержания циннаризина в супернатанте производили по формуле 1:

$$X = \frac{A_x \times C_{cm} \times W_1 \times W_2}{A_{cm} \times a \times V_a} \quad (1),$$

где

A_x – оптическая плотность супернатанта;

C_{cm} – концентрация СО циннаризина, г/мл;

W_1, W_2 – объем мерных колб, мл;

A_{cm} – оптическая плотность СО циннаризина;

a – навеска циннаризина, г;

V_a – объем аликвоты, мл.

3.2. Валидация методики количественного определения циннаризина в нанокapsулы

Осуществлена валидационная оценка разработанной методики количественного определения циннаризина в микрокапсулах.

Разработанную методику оценивают по следующим показателям: специфичность, линейность, предел обнаружения, повторяемость, воспроизводимость.

Определение специфичности

При испытании на специфичность методики определяют влияние растворителя и вспомогательных веществ на оптическую плотность раствора модельной смеси.

В качестве растворителя используют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты. Готовят два раствора: первый – раствор модельной смеси микрокапсул с циннаризином, второй – растворитель и вспомогательные вещества.

Определение линейности методики

Определение линейности методики количественного анализа циннаризина осуществляют спектрофотометрическим методом. Для этого проводят 6 параллельных определений в навесках модельной смеси микрокапсул.

Приготовление модельных смесей

Навески микрокапсул циннаризина равные соответственно 0,01 г, 0,02 г, 0,03 г, 0,04 г, 0,05 г и 0,06 г помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, доводят тем же растворителем до метки, перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре СФ-56 в максимуме поглощения при длине волны 253 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Определение предела обнаружения

При определении предела обнаружения готовят модельную смесь: 0,03 г микрокапсул циннаризина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты и доводят до метки тем же растворителем (раствор А).

Из раствора А готовили модельные растворы с концентрацией $1 \cdot 10^{-3}$ г/мл, $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл, $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл циннаризина. Определение начинали с раствора с наибольшей концентрацией, устанавливая концентрацию, при которой будет отсутствовать максимум поглощения циннаризина при длине волны 253 нм.

Определение сходимости

Сходимость характеризуется, такими показателями, как повторяемость и воспроизводимость методики.

Для определения использовали спектрофотометрический метод анализа, в диапазоне длин волн 220–360 нм.

Повторяемость исследуют на образце модельной смеси микрокапсул циннаризина в 10 повторностях.

Воспроизводимость методики оценивают на пяти образцах модельных смесей в двух повторностях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Используя методику определения № 1, было установлено, что при добавлении спирта этилового в водный раствор супернатанта наблюдается образование белой опалесценции и помутнение. Причиной этих явлений является взаимодействие ПВС со спиртом этиловым, в связи с чем, данную методику невозможно использовать для спектрофотометрического определения степени включения циннаризина.

Используя методику № 2, в супернатанте было определено количественное содержание циннаризина в размере 1% от введенной навески циннаризина, что подтверждается растворимостью циннаризина в воде [25].

Исходя из полученных результатов, было предложено изменить стандартную технологию микрокапсул путем использования хлористоводородного раствора ПВС, взамен водного раствора, что позволит перевести невключившийся циннаризин в раствор, с последующим определением степени включения [26, 27].

Применение методики №3, позволило определить количественное содержание циннаризина в хлористоводородном растворе супернатанта. Соответственно по разности концентраций представляется возможным вычислить степень инкапсуляции препарата в микрокапсулы.

Произведя серию определений, получены следующие данные.

На рисунке 1 представлен УФ-спектр поглощения раствора супернатанта, полученного по скорректиро-

ванной технологии. Данный УФ-спектр поглощения совпадает с результатами предыдущих исследований.

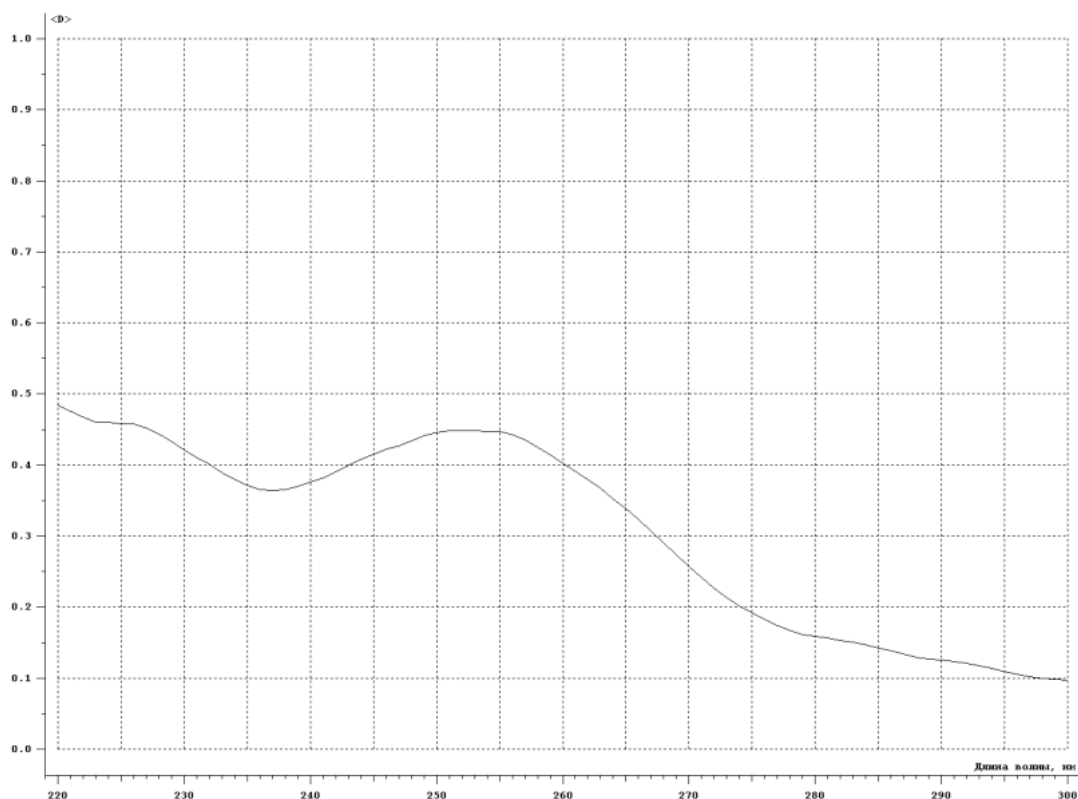


Рисунок 1 – УФ-спектр супернатанта.

Исходя из результатов исследования, усредненная оптическая плотность при длине волны 253 нм составила 0,447.

Содержание циннаризина в супернатанте рассчитывали по формуле 1.

$$X = \frac{0,447 \cdot 0,001 \cdot 50 \cdot 10}{0,576 \cdot 0,0107 \cdot 1} = 36,26\%$$

По разности вычисляют степень включения циннаризина:

$$100\% - x = 100 - 36,26 = 63,74\% \text{ (таб. 1)}$$

Таблица 1 – Данные о степени инкапсулирования

Образец №	Оптическая плотность раствора	Количество несвязанного циннаризина, %	Количество связанного циннаризина, %	Метрологические данные
1	0,425	34,48	65,52	S=1,62 Sx=0,6635 ε=±2,67
2	0,482	39,10	60,90	
3	0,447	36,26	63,74	
4	0,450	36,51	63,49	
5	0,430	34,88	65,12	
6	0,448	36,34	63,66	
$\bar{X}$	0,447	36,26	63,74	

Валидационная оценка методики Определение специфичности

Полученные растворы анализировали спектрофотометрическим методом. На рисунке 2 представлен УФ-спектр модельной смеси микрочастиц с циннаризином, как видно, в области 230–270 нм на-

блюдается максимум поглощения характерный для препарата. На рисунке 3 приведен спектр поглощения второго раствора, состоящего из растворителя и вспомогательных веществ. Наглядно представлено, что поглощение в области 230–270 нм практически отсутствует.

Исходя из полученных данных определения, можно судить о специфичности разработанной методики [28].

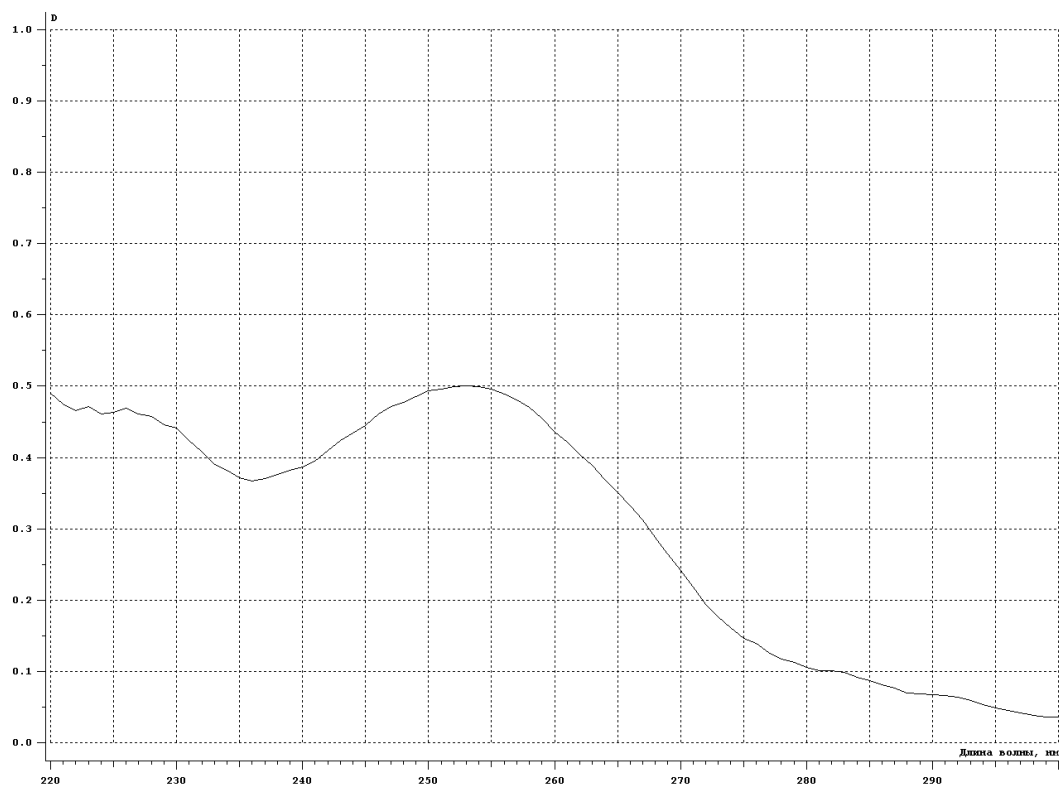


Рисунок 2 – УФ-спектр модельной смеси микрочастиц

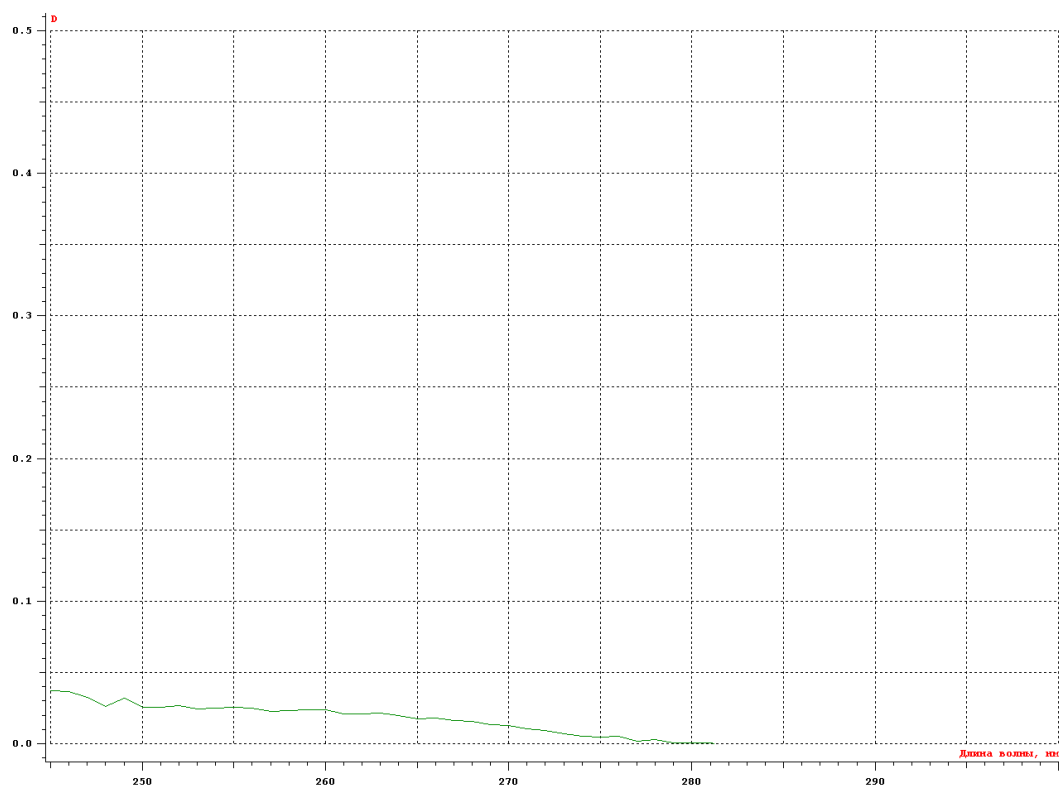


Рисунок 3 – УФ-спектр растворителя с вспомогательными веществами

Определение линейности методики

По результатам испытаний был построен градуировочный график зависимости значения оптической плотности от навески модельной смеси и рассчитано уравнение градуировочного графика и

коэффициент корреляции. График представлен на рисунке 4.

Показатель линейности характеризуется коэффициентом корреляции, его значение составило 0,998875, что соответствует требованию не ниже 0,995.

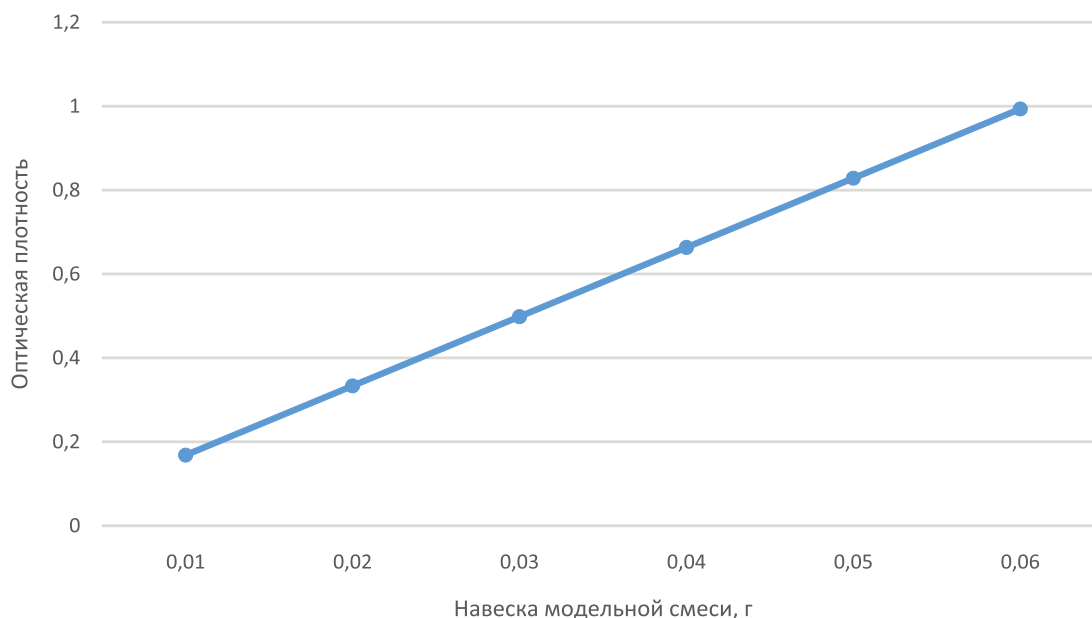


Рисунок 4 – Градуировочный график зависимости значения оптической плотности циннаризина от навески модельной смеси микрочастиц

Градуировочный график подчиняется линейной зависимости. Показатель коэффициента корреляции соответствует установленным требованиям НД [28]. Следовательно, можно утверждать, что линейная зависимость наблюдается в области концентраций циннаризина, во взятой навески модельной смеси микрочастиц 0,000345–0,002%.

Определение предела обнаружения

Данные, полученные в ходе исследования, отражены в таблице 2. Разработанная методика позволяет определить предел обнаружения, концентрацию, при которой не будет наблюдаться характерное поглощение для циннаризина при длине волны 253 нм. Установлен предел обнаружения циннаризина в микрочастицах, который составил $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл.

Таблица 2 – Данные о пределе обнаружения

Концентрация циннаризина в растворе, г/мл	Оптическая плотность раствора
$1 \cdot 10^{-3}$	0,498
$1 \cdot 10^{-4}$	0,0508
$1 \cdot 10^{-5}$	0,0048

Определение сходимости

Сходимость характеризуется такими показателями, как повторяемость и воспроизводимость методики.

Повторяемость оценивают по показателю -коэффициент вариации, его значение по требованию НД

не должно превышать 2,0% [28]. Данные о повторяемости методики приведены в таблице 3.

Установленный коэффициент вариации составил 1,4%, что входит в область допустимых значений.

Результаты тестирования по показателю воспроизводимости методики представлены в таблице 4.

Таблица 3 – Данные о повторяемости методики

№ измерения	Оптическая плотность
1	0,498
2	0,505
3	0,504
4	0,497
5	0,496
6	0,507
7	0,503
8	0,500
9	0,494
10	0,496
Среднее значение	0,500
Степень вариации, %	1,4

Установленный коэффициент вариации составил 1,4%, что входит в область допустимых значений.

Результаты тестирования по показателю воспроизводимости методики представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Данные о воспроизводимости методики

Первая серия измерений					
№ образца	1	2	3	4	5
Исследователь № 1	0,502	0,500	0,503	0,498	0,496
Исследователь № 2	0,504	0,503	0,505	0,499	0,502
Вторая серия измерений					
№ образца	1	2	3	4	5
Исследователь № 1	0,506	0,507	0,500	0,503	0,501
Исследователь № 2	0,504	0,507	0,507	0,501	0,503

Показателем приемлемости выступал коэффициент вариации, его значение, согласно требованиям НД, не должно превышать 3% [28]. Для 10 параллельных измерений в двух сериях он составил 0,60%, что не выходит за пределы допустимого показателя критерия приемлемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных исследований была скорректирована стандартная технология микрочастиц на основе биodeградируемого полимера ПЛГА, путем использова-

ния в качестве растворителя 0,1М раствор хлористоводородной кислоты. Разработана методика определения степени включения циннаризина в микрокапсулы методом УФ-спектрофотометрии. Содержание циннаризина в микрокапсулах составило 63,7% от введенной навески циннаризина. Относительная погрешность не превышает $\pm 2,67\%$. Произведена валидация разработанной методики по показателям: специфичность, линейность, предел обнаружения, повторяемость, воспроизводимость. По результатам тестирования получены данные, по которым можно судить о валидности методики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Щукин И.А., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Фидлер М.С., Шихкеримов Р.К., Исмаилов А.М., Болотов А.В., Бельгушева М.Х. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения // Consilium Medicum. – 2016. – №2. – С. 85–94.
2. Smith E.E., Saposnik G., Biessels G.J., Doubal F.N., Fornage M., Gorelick P.B., Greenberg S.M., Higashida R.T., Kasner S.E., Seshadri S. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. – 2017. – Vol. 48, №2. – P. e44–e71. DOI: 10.1161/STR.0000000000000116.
3. Thrift A.G., Howard G., Cadilhac D.A., Howard V., Rothwell P.M., Thayabaranathan T., Feigin V.L., Norrving B., Donnan G.A. Global stroke statistics: An update of mortality data from countries using a broad code of «cerebrovascular diseases» // International Journal of Stroke. – 2017. – Vol. 12, №8. – P. 796–801. DOI: 10.1177/1747493017730782.
4. Patel R.A.G., McMullen P.W. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke // Prog Cardiovasc Dis. – 2017. – Vol. 59, №6. – P. 542–548. DOI:10.1016/j.pcad.2017.04.005.

5. Ashrafi M.R., Salehi S., Malamiri R.A., Heidari M., Hosseini S.A., Samiei M., Tavasoli A.R., Togha M. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine in children: a double-blind placebo-controlled randomized trial // *Pediatr Neurol.* – 2014. – Vol. 51, №4. – P. 503–8. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.031.
6. Сорокоумова М.В., Компанцев В.А., Щербакова Л.И., Мирошниченко К.А., Платонова А.Ю. Общая характеристика, применение в медицине, методы качественного и количественного анализа циннаризина // *Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация.* – 2017. – №4. – С. 135–140.
7. Raghuvanshi S., Pathak K. Recent Advances in Delivery Systems and Therapeutics of Cinnarizine: A Poorly Water Soluble Drug with Absorption Window in Stomach // *Journal of Drug Delivery.* – 2014., 2014:479246 DOI:10.1155/2014/479246.
8. Shahba A.A., Mohsin K., Alanazi F.K. Novel self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of cinnarizine: design, optimization, and in-vitro assessment.//*AAPS PharmSciTech.* – 2012. – Vol. 13. – P. 967–977. DOI:10.1208/s12249-012-9821
9. Nguyen T.H., Hanley T., Porter C.J., Boyd B.J. Nanostructured liquid crystalline particles provide long duration sustained-release effect for a poorly water soluble drug after oral administration // *Journal Control Release.* – 2011. – Vol. 153, №2. – P. 180–186. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.03.033.
10. Сорокоумова М.В., Компанцев В.А., Мирошниченко К.А. Разработка и исследование пролонгированного лекарственного средства циннаризина на основе поли-D,L-лактид-когликолида // *Евразийский союз ученых.* – 2017. – № 10–1(43). – С. 75–79.
11. Verma S., Nagpal K., Singh S.K., Mishra D.N. Unfolding type gastroretentive film of Cinnarizine based on ethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose // *International journal of biological macromolecules.* – 2014, Vol. 64. – P. 347–352. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.12.030
12. Shahba A.A., Ahmed A.R., Alanazi F.K., Mohsin K., Abdel-Rahman S.I. Multi-Layer Self-Nanoemulsifying Pellets Delivery System for the Poorly Water-Soluble Drug Cinnarizine // *AAPS PharmSciTech.* – 2018. – Vol. 19, №5 – P. 2087–2102. DOI: 10.1208/s12249-018-0990-7
13. Sassene P.J., Mosgaard M.D., Löbmann K., Mu H., Larsen F.H., Rades T., Müllertz A.. Elucidating the Molecular Interactions Occurring during Drug Precipitation of Weak Bases from Lipid-Based Formulations: A Case Study with Cinnarizine and a Long Chain Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System // *Molecular Pharmaceutics* – 2015. – Vol. 12, №11. – P. 4067–4076. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00498.
14. Morrison J.S., Nophsker M.J., Haskell R.J. A combination turbidity and supernatant microplate assay to rank-order the supersaturation limits of early drug candidates // *Journal of pharmaceutical sciences.* – 2014. – Vol. 103, №10 – P. 3022–3032. DOI:10.1002/jps.24090.
15. Ammar H.O., Ghorab M., Kamel R., Salama A.H. Design and optimization of gastro-retentive microballoons for enhanced bioavailability of cinnarizine // *Drug Delivery and Translational Research.* – 2016. – Vol. 6, №3. – P. 210–224. DOI:1007/s13346-016-0280-4.
16. Haress N.G. Cinnarizine: Comprehensive Profile // *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* – 2015. – Vol. 40. – P. 1–41. DOI: 10.1016/bs.podrm.2015.01.001
17. Ciftci Z., Deniz M., Yilmaz I., Ciftci H.G., Sirin D.Y., Gultekin E. In vitro analysis of a novel controlled release system designed for intratympanic administration of N-acetylcysteine: a preliminary report // *Am J Otolaryngol.* – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. 786–793. DOI: 10.1016/j.amjoto.2015.08.004.
18. Портнова С.В., Мцаришвили М.Р. Валидация методики количественного определения циннаризина в смывах // *Вестник казанского технологического университета.* – 2016. – Т. 19. – №12. – С. 75–78.
19. Morrison J., Nophsker M., Elzinga P., Donoso M., Park H., Haskell R. A polychromatic turbidity microplate assay to distinguish discovery stage drug molecules with beneficial precipitation properties // *Int J Pharm.* – 2017. – Vol. 531, №1. – P. 24–34. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.086.
20. Abdelrahman M.M. Simultaneous determination of Cinnarizine and Domperidone by area under curve and dual wavelength spectrophotometric methods // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* – 2013. – Vol. 113. – P. 291–296. DOI: 10.1016/j.saa.2013.04.120.
21. Choudhari V.P., Ingale S., Gite S.R., Tajane D.D., Modak V.G., Ambekar A. Spectrophotometric simultaneous determination of Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine in combined tablet dosage form by ratio derivative, first order derivative and absorbance corrected methods and its application to dissolution study// *Pharm Methods.* – 2011; Vol. 2, №1 – P. 47–52. DOI:10.4103/2229-4708.81096
22. Lamie N.T. Comparative study of spectrophotometric methods manipulating ratio spectra: an application on pharmaceutical binary mixture of cinnarizine and dimenhydrinate. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* – 2015 – Vol. 141. – P. 193–201. DOI: 10.1016/j.saa.2015.01.033.
23. Благоразумная Е.Ю., Дуккардт Л.Н., Благоразумная Н.В. Качественный и количественный анализ триметилктадецил аммония бромида в лекарственном средстве бактерицид // *Известия вузов.*

- Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2006. – № S23. – С. 60–61.
24. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В., Аладышева Ж.И., Мешковский А.П. Валидация в производстве лекарственных средств/ Учебное пособие. – М.: Издательский дом Русский Врач, 2010. – 286 с. <https://www.twirpx.com/file/1570313/>
 25. Mishra B., Sahoo J., Prasanna K.D. Enhanced bioavailability of cinnarizine nanosuspensions by particle size engineering: Optimization and physicochemical investigations // Materials Science and Engineering: – 2016. – Vol. 63. – P. 62–69. DOI: 10.1016/j.msec.2016.02.046.
 26. Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А. Аналитический контроль однородности дозирования таблеток циннаризина // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 50–52.
 27. Илларионова Е.А., Чмелевская Н.В., Муравьева Г.М. Разработка методик обнаружения пикамила и циннаризина в комбинированных сочетаниях с психотропными лекарственными средствами. // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – №4. – С. 68–71.
 28. Общая фармакопейная статья ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента». – ГФ XIV. – М., 2018.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРЫ

Сорокоумова Мария Викторовна – аспирант кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия. ORCID ID0000-0003-0590-8256. E-mail: mariya_026@mail.ru

Благоразумная Наталья Васильевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и токсикологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия. ORCID ID0000-0002-9302-097X. E-mail: nataliyva@rambler.ru

Компанцев Владислав Алексеевич – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия. ORCID ID0000-0001-9560-5288. E-mail: l.i.sherbakova@pmedpharm.ru

Щербакова Лариса Ивановна – кандидат фармацевтических наук, доцент, зав. кафедрой Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия. ORCID ID0000-0002-7806-2805. E-mail: l.i.sherbakova@pmedpharm.ru

Зяблицева Надежда Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент преподаватель кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия. ORCID ID 0000-0001-6007-1204. E-mail: n.s.zyablitseva@yandex.ru

Медвецкая Юлия Георгиевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия.

Васина Татьяна Михайловна – кандидат фармацевтических наук, доцент преподаватель кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия. ORCID ID0000-0001-6816-3883. E-mail: tatyana.vasina.5959@mail.ru

Мирошниченко Кирилл Александрович – студент 5 курса Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск. ORCID ID0000-0002-9811-1678. E-mail: k220436@yandex.ru

УДК 615.332:613.73:616-092.9



ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНОЙ АВЕРСИВНОЙ СРЕДЫ НА ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА В МЫШЦАХ И КРОВИ У МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ТЕСТА «ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ»

А.В. Воронков, А.Д. Геращенко, Д.И. Поздняков, Д.В. Хусаинов

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

E-mail: anastasia_gerashchenko@mail.ru

Получено 14.05.2019

Рецензия 1 28.05.2019

Рецензия 2 10.06.2019

Принята к печати 17.06.2019

Цель исследования – оценить влияние различной аверсивной среды на потребление кислорода в мышцах и крови у мышей в условиях теста «Принудительного плавания».

Материалы и методы. Исследование было выполнено на беспородных мышках-самцах. Истощающие физические нагрузки моделировали в тесте «Принудительного плавания» в различных аверсивных средах. Потребление кислорода мышечной тканью, а также кислородную емкость крови оценивали с помощью метода респирометрии (АКПМ1-01Л (Альфа Бассенс, Россия)).

Результаты. В ходе проведенного экспериментального исследования было установлено, что в группе животных, у которых в качестве аверсивной среды использовалась горячая вода (температура 41°C) существенного отличия потребления кислорода митохондриями поперечно-полосатой мускулатуры и эритроцитами в сравнении с интактной группой животных отмечено не было. В тоже время у группы мышей, где в качестве аверсивной среды использовали холодную воду (температура 15°C) продолжительность плавания (к концу эксперимента) была статистически ниже по отношению к интактной группе животных, сопровождаемое уменьшением потребления кислорода митохондриями мышц, при неизменном уровне оксигенации крови. В условиях истощающих физических нагрузок, в группе животных, получавшая Метапрот®, было отмечено нарастание работоспособности, как в горячей, так и в холодной воде. После пиковых дней работоспособности, в обеих экспериментальных группах наблюдалось незначительное падение физической активности. При этом, необходимо отметить, что оксигенация крови и мышечной ткани на фоне истощающих нагрузок в группе, получавшей Метапрот®, не отличалась от группы интактных животных в различных аверсивных средах.

Заключение. Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что в условиях принудительного плавания с отягощением у животных наиболее глубокие изменения функций поперечно-полосатой мускулатуры отмечаются в холодной воде (15°C), выступающей в роли стрессора, что отражается в снижении физической работоспособности, а также в снижении потребления кислорода мышечной тканью. Применение препарата Метапрот® способствовало корректровке возникших изменений физической работоспособности животных, что нашло свое отражение в ее повышении на 144,8% ($p < 0,05$), в сравнении с исходным временем плавания данной группы, без изменения потребления кислорода эритроцитами и митохондриями поперечно-полосатых мышц.

Ключевые слова: истощающие физические нагрузки, потребление кислорода, кислородная емкость крови, респирометрия, Метапрот®

Для цитирования: А.В. Воронков, А.Д. Геращенко, Д.И. Поздняков, Д.В. Хусаинов. Влияние различной аверсивной среды на потребление кислорода в мышцах и крови у мышей в условиях теста «принудительного плавания». *Фармация и фармакология*. 2019;7(3): 148-157. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-148-157

© А.В. Воронков, А.Д. Геращенко, Д.И. Поздняков, Д.В. Хусаинов, 2019

For citation: A.V. Voronkov, A.D. Gerashchenko, D.I. Pozdnyakov, D.V. Khusainov. Effects of various aversive environments on oxygen consumption of muscle and blood in mice under conditions of the "forced swimming" test. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(3): 148-157. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-148-157

EFFECTS OF VARIOUS AVERSIVE ENVIRONMENTS ON OXYGEN CONSUMPTION OF MUSCLE AND BLOOD IN MICE UNDER CONDITIONS OF THE “FORCED SWIMMING” TEST

Andrew V. Voronkov, Anastasia D. Gerashchenko, Dmitry. I. Pozdnyakov, Dmitry V. Khusainov

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

E-mail: anastasia_gerashchenko@mail.ru

Received 14.05.2019

Review 1 28.05.2019

Review 2 10.06.2019

Accepted for publication: 17.06.2019

The aim of the study is to assess the effect of various aversive environments on the oxygen consumption in muscles and blood in mice Under conditions of the “forced swimming” test.

Materials and methods. The study was performed on outbred male mice. Exhausting physical activity was modeled in the “forced swimming” test in various aversive environments. The oxygen consumption by the muscle tissue, as well as the oxygen capacity of the blood, were estimated using the respirometry method (AKPM1-01L (“Alfa Bassens”, Russia)).

Results. In the course of the study it was found out that in the group of the animals swimming in hot water (at the temperature of 41°C) as an aversive environment, there was no significant change in the oxygen consumption by mitochondria of striated muscle and by red blood cells in comparison with the intact group of the animals. At the same time, in the group of the mice, where cold water (at the temperature of 15°C) as an aversive environment was used, a statistically significant (by the end of the experiment) decrease in the swimming time was observed in relation to the intact group of the animals. It was accompanied by a decrease in the oxygen consumption by muscle mitochondria, with a constant level of the blood oxygenation. Under conditions of exhausting physical exertion, in the group of the animals that received Metaprot®, an increase in working capacity was noted in both hot and cold water. After peak days of working capacity, a slight decrease in physical activity was observed in both experimental groups. At the same time, it should be noted that oxygenation of blood and muscle tissue against the background of exhausting physical exertion in the group that received Metaprot®, did not differ from the group of intact animals in various aversive environments.

Conclusion. Thus, based on the obtained data, it can be assumed that under conditions of “forced swimming” with loading, the most profound changes in the structure and functions of the striated muscles are observed in animals in cold (15°C) water. That is reflected in a decrease in the physical strain and in reducing the oxygen consumption by muscle tissue. The use of the drug Metaprot® promoted correcting the changes in the physical performance of the animals, which was reflected in its increase by 144.8% ($p < 0.05$), compared with the initial swimming time of this group, without the oxygen consumption by erythrocytes and mitochondria of striated muscles.

Keywords: exhausting physical overload, forced swimming with loading, oxygen consumption, blood oxygen capacity, respirometry, Metaprot®

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время истощающим физическим нагрузкам подвержено большое количество людей. К данной категории можно отнести высококвалифицированных спортсменов [1], а также лиц, профессиональная деятельность которых связана с рядом воздействующих на организм негативных факторов окружающей среды [2–4]. К их числу можно отнести: пониженное парциальное давление кислорода и углекислого газа, высокие и низкие температуры, запыленность, десинхронозы, приводящие к срыву адаптационных возможностей человека и развитию дезадаптации [5].

Стоит отметить, что влияние неблагоприятной среды на организм в условиях истощающих физических нагрузок реализуется через изменение активности скелетной мускулатуры, при этом к числу основных компенсаторных механизмов в мышечной ткани, в ответ на стрессор, являются: увеличение по-

требления кислорода, активация белково-синтетических процессов, интенсификация метаболических реакций и т.д. [6, 7].

Таким образом, оценка изменения потребления кислорода мышцами и кровью в различных авersive средах, может стать основным вектором, для разработки средств, препятствующих мышечному утомлению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные исследования

Экспериментальное исследование было выполнено на 100 беспородных мышках-самцах, массой 23–25 г., полученных из питомника «Рапполово» (г. Санкт-Петербург), и содержащихся в виварии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Все воспроизводимые манипуляции над животными соответствовали «Правилам Европейской конвенции по

защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986 г). Мыши содержались в естественном режиме освещения вивария, температура воздуха и влажность составляли 22–24°C и 60±5% соответственно. Животные находились в пластмассовых клетках с древесными опилками и в свободном доступе получали корм и воду. Изначально, мыши-самцы были рандомизированы по времени плавания и распределены в следующие экспериментальные группы: интактная группа мышей – подвергалась плаванию с днями отдыха по 3 особи каждый день (ИН_х, температура воды 15°C) (n=30), негативный контроль (НК_х, температура воды 15°C) (n=10) [8]; интактная группа (ИН_г, температура воды 41°C) (n=30) и негативный контроль (НК_г, температура воды 41°C) (n=10) [9], и две группы мышей (по 10 особей в каждой), получавших препарат сравнения Метапрот® в виде суспензии в дозировке 25 мг/кг (капсулы, ЗАО «Фармпроект», Россия) [10]. Животные группы негативного контроля, а также мыши группы, получавшей Метапрот, подвергались ежедневным физическим нагрузкам в течение 10 дней.

Модель мышечной дисфункции

Ранее уже была проведена валидационная методика оценки физического напряжения животных в аверсивной среде (15°C) с нагрузкой 20% от массы тела животного [8]. Наряду с этой методикой представлялся интерес оценить физическую работоспособность в горячей воде [9]. Для этого животных подвергали принудительному плаванию с нагрузкой 20%, температурным режимом воды 41°C. На 10-й день эксперимента производили декапитацию животных с забором биологического материала (кровь, мышечная ткань), с последующей оценкой потребления кислорода работающими мышцами и кровью в различных аверсивных средах.

Забор и подготовка биоматериала

Биологическим материалом в работе служили скелетные мышцы и кровь. Скелетные мышцы гомогенизировали в механическом гомогенизаторе Поттера с добавлением HEPES-буфера. В результате, полученная популяция клеток подвергалась дифференциальному центрифугированию: сначала в режиме 3,500 g – 5 мин, затем супернатант переносился в другие пробирки, и центрифугирование повторялось, но в режиме 13000 g – 10 мин. Для проведения дальнейшего анализа отбиралась надосадочная жидкость [11].

Респиromетрический анализ

Потребление кислорода в культурах клеток производили с помощью лабораторного респиromетра АКПМ1-01Л (Альфа Бассенс, Россия). Ход работы пол-

ностью соответствовал прилагаемой производителем инструкции к прибору.

Методы статистической обработки

Статистическую обработку проводили с помощью программы «STATISTICA 6.0». Межгрупповые различия анализировались параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. В качестве параметрического критерия использован критерий Стьюдента, непараметрического – U-критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного экспериментального исследования в различных аверсивных средах было отмечено, что в группе интактных животных продолжительность плавания была неизменной на протяжении всех дней эксперимента (рисунок 1).

Время плавания на 1-ый день в группе мышей НК_х составляло 128,7±9,5 сек. Затем, начиная со второго дня эксперимента, продолжительность плавания животных повышалась линейно, при этом пик физической работоспособности был отмечен на пятый день плавания мышей с нагрузкой (161,3±11,0 сек). Продолжительность плавания пикового дня была выше на 25,3% ($p < 0,05$) относительно исходного дня плавания данной группы. Однако с шестого дня эксперимента в группе мышей, подвергавшихся ежедневным физическим нагрузкам, наблюдалось незначительное снижение времени плавания, что было ниже относительно пикового дня плавания данной группы на 23,1% ($p < 0,05$). Стоит отметить, что тенденция к заметному снижению плавания была отмечена, начиная с 7-го дня и до конца эксперимента (рисунок 1). Работоспособность мышей в тесте «принудительного плавания с нагрузкой» в группе НК_х была ниже на 51,4% ($p < 0,05$), относительно исходного плавания животных данной группы и на 56% ($p < 0,05$) в сравнении с исходным временем работоспособности группы ИН_х.

На фоне ежедневного введения мышам препарата сравнения Метапрот® было отмечено линейное нарастание работоспособности. Максимальный день плавания животных был зафиксирован на 7-й экспериментальный день, что было выше, относительно работоспособности первого дня животных данной группы на 144,8% ($p < 0,05$), относительно интактной группы на 140,3% ($p < 0,05$) и относительно группы негативного контроля на 165,1% ($p < 0,05$). В последующем наблюдалось незначительное плавное снижение работоспособности, при этом длительность плавания животных на 10-й экспериментальный день была больше, чем в группе интактных животных и группе негативного контроля на 54,7% ($p < 0,05$) и 251,5% ($p < 0,05$) соответственно.

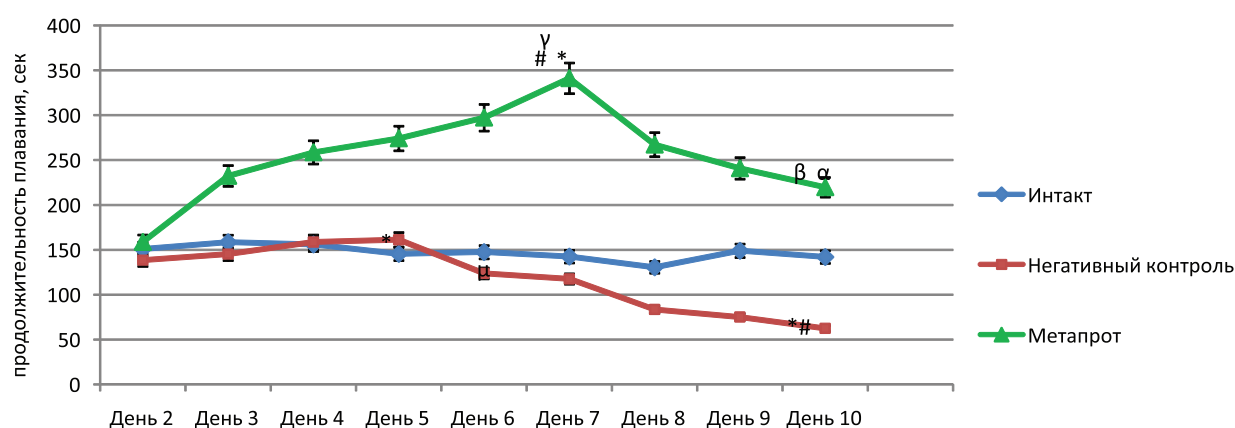


Рисунок 1 – Продолжительность плавания мышей в тесте «Принудительного плавания с нагрузкой» в холодной воде

Примечание: * – статистически значимо относительно исходного времени плавания данной группы (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)); μ – статистически значимо относительно пикового дня плавания данной группы (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)); # – статистически значимо относительно исходного времени плавания интактной группы животных (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)); γ – статистически значимо относительно исходного времени плавания группы животных негативного контроля (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)); β – статистически значимо относительно конечного времени плавания группы животных негативного контроля (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)); α – статистически значимо относительно конечного времени плавания интактной группы животных (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)).

При оценке принудительного плавания мышей в горячей воде, было отмечено линейное нарастание работоспособности животных. Так, наибольшая работоспособность была отмечена на 4-й день эксперимента, что было выше на 73% ($p < 0,05$) исходного времени плавания и на 140,7% ($p < 0,05$) первоначального дня плавания группы интактных животных (рисунок 2). Начиная с 4-го экспериментального дня работоспособность животных начала существенно снижаться. Так, время плавания мышей на 7-й день эксперимента было ниже относительно пикового дня работоспособности группы негативного контроля на 56,4% ($p < 0,05$) и ниже на 33,5% ($p < 0,05$) в сравнении с ИН_г группой животных. Необходимо отметить, что к 10-му экспериментальному дню работоспособность животных негативного контроля, подвергавшихся ежедневным физическим нагрузкам в горячей воде, была ниже в 2,8 раз ($p < 0,05$) и 2,0 раза ($p < 0,05$), в сравнении с исходным значением времени плавания

мышей группы негативного контроля, и группы ИН_г соответственно.

В условиях истощающих физических нагрузок в группе мышей, получавших Метапрот®, было отмечено нарастание работоспособности с 1-го по 6-й экспериментальный день (пик плавания). Было установлено, что пик физической работоспособности был выше на 129,2% ($p < 0,05$), относительно исходного времени плавания группы, получавшей Метапрот®. Стоит отметить, что продолжительность плавания пикового дня группы, получавшей Метапрот®, была выше в сравнении с интактной и группой негативного контроля на 193% ($p < 0,05$) и на 110,6% ($p < 0,05$) соответственно. Стоит отметить, что к концу эксперимента резких падений работоспособности отмечено не было. Плавание в последний – 1-й день в группе, получавшей Метапрот®, было дольше на 119% ($p < 0,05$) и 330,2% ($p < 0,05$) относительно 10-го дня интактной и группы негативного контроля.

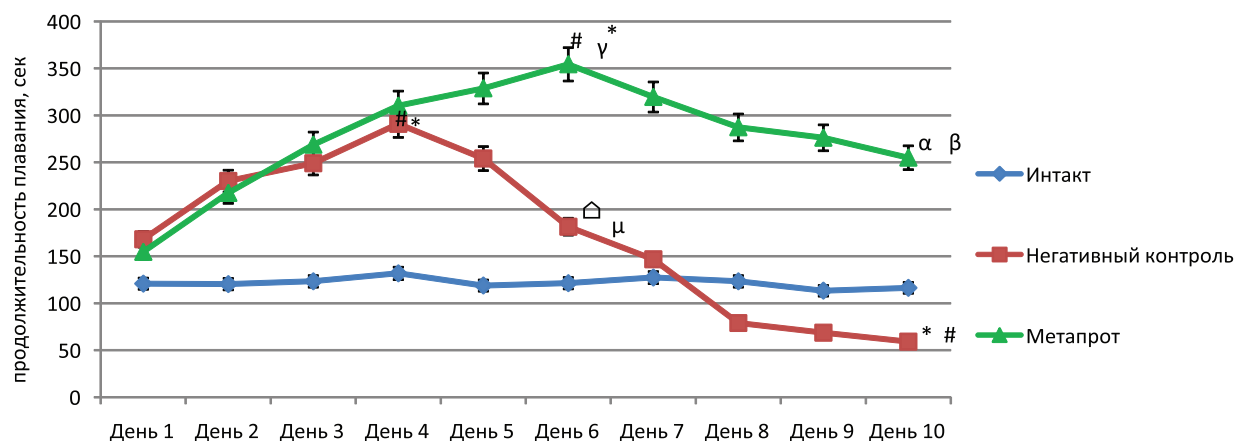


Рисунок 2 – Продолжительность плавания мышей в тесте «Принудительного плавания с нагрузкой» в горячей воде

Примечание: * – статистически значимо относительно исходного времени плавания данной группы (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)); # – статистически значимо относительно исходного времени плавания интактной группы животных (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)); μ – статистически значимо относительно пикового дня плавания данной группы (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)); ∆ – статистически значимо относительно пикового дня плавания интактной группы животных (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)); γ – статистически значимо относительно исходного времени плавания группы животных негативного контроля (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)); β – статистически значимо относительно конечного времени плавания группы животных негативного контроля (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)); α – статистически значимо относительно конечного времени плавания интактной группы животных (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)).

Как видно из рисунка 3, в группе животных негативного контроля в горячей воде потребление кисло-

рода эритроцитами в сравнении с интактной группой статистически достоверно не отличалось.

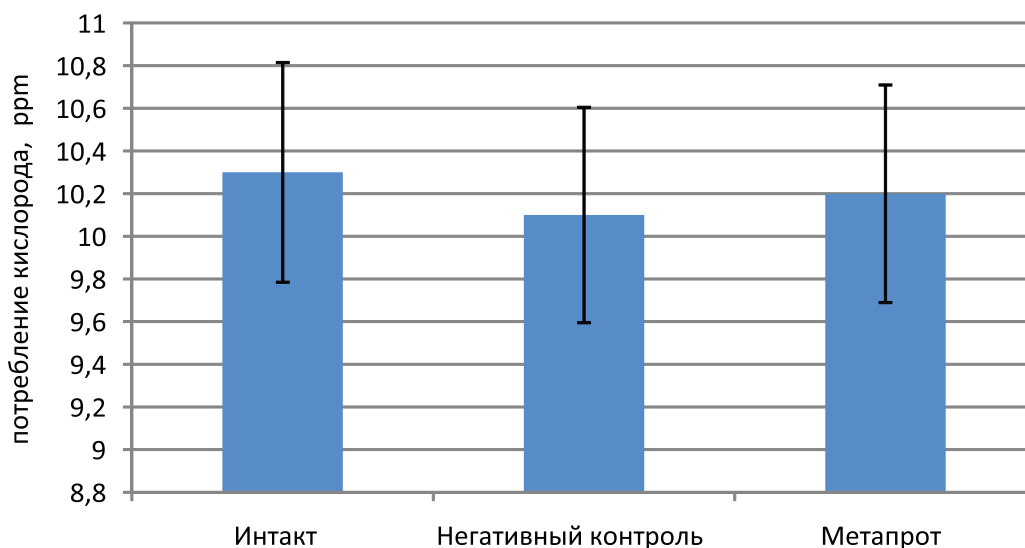


Рисунок 3 – Оценка потребления кислорода эритроцитами на фоне теста «Принудительного плавания с нагрузкой» в горячей воде

В группе животных, получавших Метапрот®, отличий оксигенации крови относительно интактных животных зафиксировано не было.

В то время как потребление кислорода митохондриями поперечно-полосатой мускулатурой в группе животных негативного контроля было ниже в 1,8 раз

($p < 0,05$) в сравнении с группой ИН_г мышей. Отличий потребления кислорода мышцами в группе, получавшей Метапрот®, относительно интактной группы животных установлено не было. Однако, относительно группы негативного контроля данный показатель был выше в 2,6 раз ($p < 0,05$).

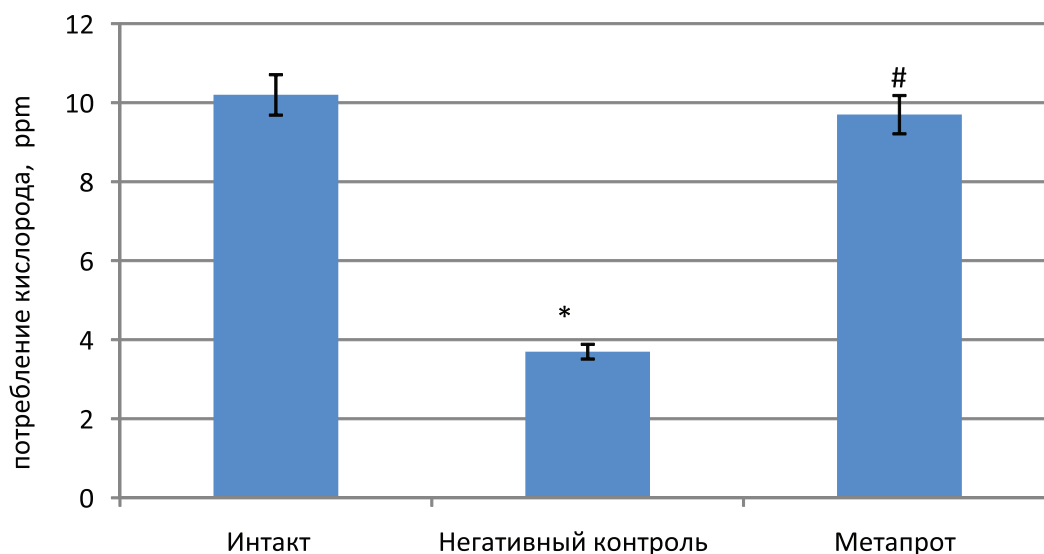


Рисунок 4 – Оценка потребления кислорода митохондриями поперечно-полосатой мускулатурой на фоне теста «Принудительного плавания с нагрузкой» в горячей воде

Примечание: * – статистически значимо относительно группы интактных животных (t-критерий Стьюдента, $p < 0,05$); # – статистически значимо относительно группы животных негативного контроля (t-критерий Стьюдента, $p < 0,05$).

В группе мышей негативного контроля, где в качестве аверсивной среды выступала холодная вода, отмечено статистически значимое по отношению к

интактной группе животных уменьшение потребления кислорода митохондриями мышц в 2,4 раза ($p < 0,05$) и неизменный уровень оксигенации крови (рисунок 5, 6).

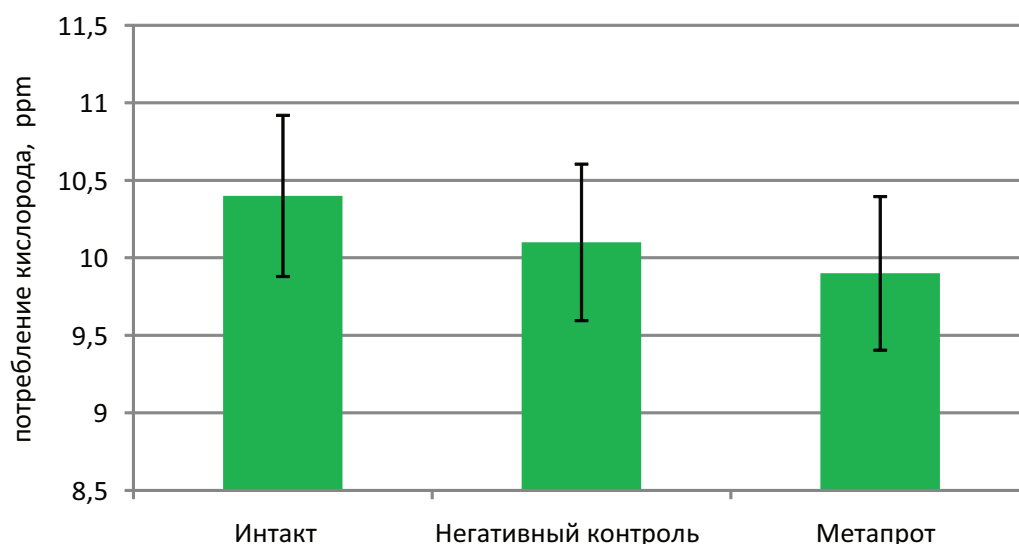


Рисунок 5 – Оценка потребления кислорода эритроцитами на фоне теста «Принудительного плавания с нагрузкой» в холодной воде

Необходимо отметить, что потребление кислорода митохондриями поперечно-полосатых мышц в группе, получавшая Метапрот®, было выше, в сравнении с группой животных негативного контроля в 4,3 раза ($p < 0,05$), что касается сравнения с группой интактных животных, то статистически

значимых отличий не выявлено. На фоне «Принудительного плавания с нагрузкой» в холодной воде в группе мышей, получавшей препарат сравнения Метапрот®, уровень оксигенации крови не имел достоверных отличий от значения интактной группы.

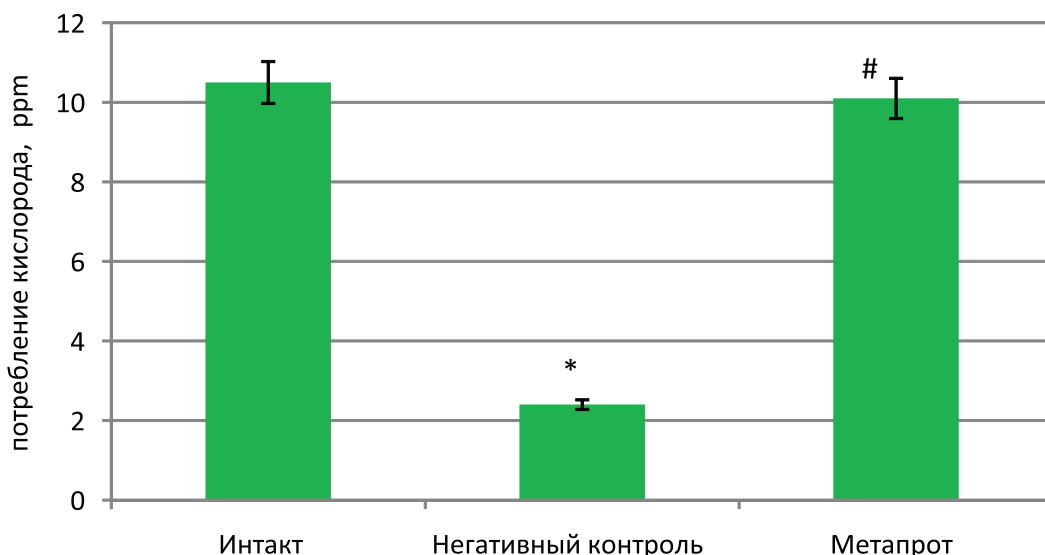


Рисунок 6 – Оценка потребления кислорода митохондриями поперечно-полосатой мускулатурой на фоне теста «Принудительного плавания с нагрузкой» в холодной воде

Примечание: * – статистически значимо относительно группы интактных животных (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)); # – статистически значимо относительно группы животных негативного контроля (t-критерий Стьюдента, ($p < 0,05$)).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Оптимальный уровень физической активности является одной из главных составляющих здорового образа жизни, обеспечивающего необходимое качество жизни населения [12]. Установлено, что у лиц, страдающих гиподинамией, отмечается повышенный риск развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, онкопатологии, ожирения и психических расстройств (тревоги, панических атак, депрессии, когнитивного дефицита) [13]. Однако, чрезмерные, истощающие физические нагрузки, напротив, являются мощным стрессогенным фактором и могут способствовать существенному ухудшению качества жизни населения, развитию кардиоваскулярной патологии, снижению интенсивности иммунных реакций [14]. Стрессовое воздействие на организм человека усиливается характером неблагоприятной (аверсивной среды), усугубляющей действие стрессора на организм [15]. В условиях истощающих физических нагрузок действие аверсивной среды на организм оказывает влияние на изменение активности скелетной мускулатуры – основной составляющей оптимальной физической активности [7]. При этом основными компенсаторными механизмами в мышечной ткани в ответ на действие неблагопри-

ятного средового фактора являются: увеличение потребления кислорода, активация белково-синтетических процессов, интенсификация метаболических реакций и активация метаболитных транспортных систем [6]. Однако по мере прогрессирующего мышечного утомления данные компенсаторные механизмы «отключаются», а увеличение потребление тканями кислорода не сопровождается увеличением энергетического выхода, что в свою очередь снижает активность поперечно-полосатой мускулатуры и общий уровень физической работоспособности [16].

В проведенном исследовании, посвященном оценке влияния характера аверсивной среды на уровень потребления кислорода в мышечной ткани и кислородную емкость крови, было установлено, что в группе животных негативного контроля, у которых в качестве аверсивной среды использовалась горячая вода (температура 41°C) наблюдалось изменение работоспособности: с пиком плавания мышей (4-й день – 70% ($p < 0,05$)), относительно первоначального дня плавания мышей данной группы. Подобный характер изменения физической активности в группе мышей негативного контроля, предположительно может быть опосредован действием аверсивной среды (горячей воды) на активность скелетных мышц

экспериментальных животных. В сложившихся условиях (горячая вода), вероятно, отмечается дилатация кровеносных сосудов поперечно-полосатых мышц, что, несмотря на возросшую потребность мышечной ткани в кислороде, увеличивает доставку к миоцитам скелетной мускулатуры кислорода и питательных веществ [17]. Кроме того, в литературных источниках приводятся сведения, что тепловое воздействие на скелетную мускулатуру, активирует метаболические процессы и препятствует мышечному утомлению [17, 18]. В дальнейшем наблюдалось падение уровня работоспособности, что было ниже в 2,8 раз ($p < 0,05$) и 2,0 раза ($p < 0,05$), относительно исходного значения времени плавания мышей группы негативного контроля, и интактной группы соответственно. Изменение в потреблении кислорода наблюдалось только митохондриями поперечно-полосатых мышц, что было ниже в 1,8 раза ($p < 0,05$) в сравнении с интактной группой животных. Данный факт снижения работоспособности, вероятно, можно связать с тем, что неблагоприятная среда (горячая вода) может приводить к структурным изменениям в мышцах, а именно, к нарастанию повреждения белка, что, в свою очередь, может способствовать нарушению сократительной функции мышц [19].

В тоже время у группы мышей (негативный контроль), где в качестве аверсивной среды использовали холодную воду (температура 15°C) отмечено статистически значимое (к концу эксперимента) по отношению к интактной группе животных снижение продолжительности плавания, сопровождаемое уменьшением потребления кислорода митохондриями мышц, при неизменном уровне оксигенации крови. При этом на 5-й день эксперимента продолжительность плавания мышей в холодной воде увеличилась на 25,3% ($p < 0,05$) относительно интактной группы. Полученные результаты могут быть связаны с особенностями действия пониженных температур на организм. Так, в работе *Naresh C, et.al, 2017* показано, что воздействие низких температур на мышечную ткань вызывает в последней существенные метаболические изменения, сопровождаемые активацией митохондриального разобщающего белка типа 1 (UCP-1) [20]. Активация UCP-1 в поперечно-полосатых миоцитах способствует снижению протонного градиента в митохондриальном матриксе, что в свою очередь ведет к интенсификации гликолиза, со сниженным образованием АТФ, сопровождаемого усилением термогенеза, что может способствовать сохранению мышечной активности и, следовательно, физической работоспособности [21]. Однако, данный компенсаторный механизм имеет краткосрочный эффект, и в последствии отмечен существенный спад физической активности (уменьшение продолжительности плавания мышей в холодной воде в сравнении с интактной группой животных на 105,9% ($p < 0,05$) к

10-му дню эксперимента). При достаточной оксигенации крови (в холодной воде у мышей не наблюдалось снижения кислородтранспортной функции крови), гиперфункция белка UCP-1 способствует разобщению окисления и фосфорилирования в виду практической утраты протонного градиента митохондриального матрикса [22], что ведет к снижению утилизации кислорода скелетной мускулатурой и, как следствие, ухудшается синтез макроэргических соединений, одновременно происходит активация окислительного стресса, что негативно сказывается на уровне физической активности [23].

Можно предположить, что помимо активации термогенина UCP-1 в условиях воздействия на мышечную ткань холодных температур отмечается дисфункция метаболитных транспортных систем GLUT4 [24], а также снижается активность АМФ-активируемой киназы [25], что ухудшает поступление в миоциты поперечно-полосатой мускулатуры глюкозы и усугубляет энергодефицит.

В условиях истощающих физических нагрузок, в группе животных, получавшая Метапрот®, было отмечено нарастание работоспособности, как в горячей (с 1-го по 6-й экспериментальный день (пик плавания), так и в холодной воде – максимальный результат плавания животных был отмечен на 7-й день. В дальнейшем, в обеих экспериментальных группах наблюдалось плавное снижение работоспособности. При этом, необходимо сказать, что оксигенация крови и мышечной ткани на фоне истощающих нагрузок в группе, получавшей Метапрот®, не отличалась от значений группы интактных животных в различных аверсивных средах. Повышение физической работоспособности животных на фоне применения Метапрота®, вероятно, можно связать с торможением распада гликогена, снижением теплопродукции, а также с активацией синтеза митохондриальных белков (ферменты глюконеогенеза) [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что в условиях принудительного плавания с отягощением у животных наиболее глубокие изменения функций поперечно-полосатой мускулатуры отмечаются в холодной воде (15°C), выступающей в роли стрессора, что отражается в снижении физической работоспособности, а также в снижении потребления кислорода мышечной тканью. Применение препарата Метапрот® способствовало корректровке возникших изменений физической работоспособности животных, что нашло свое отражение в ее повышении на 144,8% ($p < 0,05$), в сравнении с исходным временем плавания данной группы, без увеличения потребления кислорода эритроцитами и митохондриями поперечно-полосатых мышц.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Baron D.A., Martin D.M., Abol Magd S. Doping in sports and its spread to at-risk populations: an international review // *World Psychiatry*. – 2007. – Vol. 6. – P. 118–123.
2. Купко Е.Н., Гусова Б.А., Молчанов М.В., Семухин А.Н. Анализ фармакологических подходов к повышению физической работоспособности спасателей в условиях чрезвычайных ситуаций // *Фармация и фармакология*. – 2014. – Т. 2, № 6 (7). – С. 88–91.
3. Савилов Е. Д. Техногенное загрязнение окружающей среды – новый фактор риска инфекционной патологии // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2011. – № 2 – С. 4–8.
4. Яковлев А.А. Экологическое направление в эпидемиологии // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2011. – № 3 – С. 33–37.
5. Кундашев У.К., Зурдинов А.З., Морозов И.С., Барчуков В.Г. Фармакологическая коррекция адаптивных реакций сердечно-сосудистой и центральной нервной систем у рабочих высокогорного рудника при вахтовом методе организации труда. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – №4. – С. 76–81. Doi: [10.25016/2541-7487-2013-0-4-76-81](https://doi.org/10.25016/2541-7487-2013-0-4-76-81)
6. Ferraro E., Giammarioli A.M., Chiandotto S., Spoletni I., Rosano G. Exercise-induced skeletal muscle remodeling and metabolic adaptation: redox signaling and role of autophagy // *Antioxid Redox Signal*. – 2014. – 21, №1. – P. 154–176. Doi: [10.1089/ars.2013.5773](https://doi.org/10.1089/ars.2013.5773)
7. Murach K.A., White S.H., Wen Y., et al. Differential requirement for satellite cells during overload-induced muscle hypertrophy in growing versus mature mice // *Skelet Muscle*. – 2017. – Vol. 7, №1. – P. 14. Doi: [10.1186/s13395-017-0132-z](https://doi.org/10.1186/s13395-017-0132-z)
8. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Воронкова М.П. Комплексная валидационная оценка нового методического подхода к изучению физического и психоэмоционального перенапряжения в эксперименте // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1–5. – С. 915–919.
9. Abdelhamid R. E., Kovács K. J., Nunez M. G., Larson A. A. Depressive behavior in the forced swim test can be induced by TRPV1 receptor activity and is dependent on NMDA receptors // *Pharmacol Res*. – 2013. – Vol. 79. – P. 21–27. Doi: [10.1016/j.phrs.2013.10.006](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.10.006)
10. Воронков А.В., Ефремова М.П., Геращенко А.Д., Воронкова М.П. Влияние новых перспективных актопротекторов на развитие когнитивного дефицита у крыс на фоне истощающих физических нагрузок // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2018. – №. 2 (66). – С. 107–111.
11. Patel S.P., Sullivan P.G., Pandya J.D., et al. N-acetylcysteine amide preserves mitochondrial bioenergetics and improves functional recovery following spinal trauma // *Exp Neurol*. – 2014. – Vol. 257. – P. 95–105. Doi: [10.1016/j.expneurol.2014.04.026](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.04.026)
12. Ohno Y., Goto K., Yamada S., et al. Effects of heat stress on muscle mass and the expression levels of heat shock proteins and lysosomal cathepsin L in soleus muscle of young and aged mice // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2012. – Vol. 369. – P. 45–53. Doi: [10.1007/s11010-012-1367-y](https://doi.org/10.1007/s11010-012-1367-y)
13. Stults-Kolehmainen M. A., Sinha R. The effects of stress on physical activity and exercise // *Sports Med*. – 2014. – Vol. 44, №1. – P. 81–121. Doi: [10.1007/s40279-013-0090-5](https://doi.org/10.1007/s40279-013-0090-5)
14. Koolhaas J. M., Bartolomucci A., Buwalda B., et al. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2011. – Vol. 35, №5. – P. 1291–1301.
15. Zhang S., Wei Z., Liu W., et al. Indicators for Environment Health Risk Assessment in the Jiangsu Province of China // *Int J Environ Res Public Health*. – 2015. – Vol. 12, № 9. – P. 11012–11024. Doi: [10.3390/ijerph120911012](https://doi.org/10.3390/ijerph120911012)
16. Kjøbsted R., Hingst J. R., Fentz J., et al. AMPK in skeletal muscle function and metabolism // *FASEB J*. – 2018. – Vol. 32, №4. – P. 1741–1777. Doi: [10.1096/fj.201700442R](https://doi.org/10.1096/fj.201700442R)
17. Ohira T., Higashibata A., Seki M., et al. The effects of heat stress on morphological properties and intracellular signaling of denervated and intact soleus muscles in rats // *Physiol Rep*. – 2017. – Vol. 5, №15. – P. e13350. Doi: [10.14814/phy2.13350](https://doi.org/10.14814/phy2.13350)
18. Wei M., Gibbons L.W., Kampert J. B., et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes // *Ann Intern Med*. – 2000. – Vol. 132, №8. – P. 605–611.
19. Locke M., Celotti C. The effect of heat stress on skeletal muscle contractile properties // *Cell Stress Chaperones*. – 2013. – Vol. 19, №4. – P. 519–527. Doi: [10.1007/s12192-013-0478-z](https://doi.org/10.1007/s12192-013-0478-z)
20. Bal N.C., Singh S., Reis F.C.G., et al. Both brown adipose tissue and skeletal muscle thermogenesis processes are activated during mild to severe cold adaptation in mice // *J Biol Chem*. – 2017. – Vol. 292, №40. – P. 16616–16625. Doi: [10.1074/jbc.M117.790451](https://doi.org/10.1074/jbc.M117.790451)
21. Gorski T., Mathes S., Krützfeldt J. Uncoupling protein 1 expression in adipocytes derived from skeletal muscle fibro/adipogenic progenitors is under genetic and hormonal control // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2018. – Vol. 9, №2. – P. 384–399. Doi: [10.1002/jcsm.12277](https://doi.org/10.1002/jcsm.12277)
22. Chung N., Park J., Lim K. The effects of exercise and cold exposure on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle and white adipose tissue // *J Exerc Nu-*

- trition Biochem. – 2017. – Vol. 21, №2. – P. 39–47. Doi:10.20463/jenb.2017.0020
23. Wakabayashi H., Nishimura T., Wijayanto T., et al. Effect of repeated forearm muscle cooling on the adaptation of skeletal muscle metabolism in humans // International journal of biometeorology. – 2017. – Vol. 61. – № 7. – P. 1261–1267. DOI 10.1007/s00484-016-1303-z
 24. Reynolds T. H., Brozinick J.T., Larkin L.M., et al. Transient enhancement of GLUT-4 levels in rat epitrochlearis muscle after exercise training // J Appl Physiol (1985). – 2000. – Vol. 88, №6. – P. 2240–2245. Doi:10.1152/jappl.2000.88.6.2240
 25. Kang C., Li Ji L. Role of PGC-1 α signaling in skeletal muscle health and disease // Ann N Y Acad Sci. – 2012. – Vol. 1271, №1. – P. 110–117. Doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06738.x
 26. Воробьева В.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Защитные эффекты метапрота и этомерзола в экспериментальных моделях отравлений бытовыми ядами // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10. – №. 1. – С. 3–21.
 27. Свириева И.В., Мерцалова А.С., Руге Э.К. Образование супероксидных радикалов в изолированных митохондриях сердца при малой концентрации кислорода // Биофизика. – 2010. – Т. 55, № 2. – С. 271–276.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРЫ

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID:0000-0001-6638-6223. E-mail: prohor77@mail.ru

Герашенко Анастасия Дмитриевна – преподаватель, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID:0000-0003-0294-2926. E-mail: anastasia_gerashchenko@mail.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID:0000-0003-0889-7855. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Хусаинов Дмитрий Вадимович – студент 3 курса стоматологического факультета, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

УДК 615.1:616.24



ФОРМИРОВАНИЕ СОВРЕМЕННОЙ МОДЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В КАБАРДИНО-БАЛКАРИИ

А.А. Умирова¹, В.Л. Аджиенко¹, Т.И. Кабакова¹, Э.А. Коржавых², В.В. Гацан¹

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

²Российский университет дружбы народов
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, стр.2

E-mail: kabtais@mail.ru

Получено 06.05.2019

Рецензия 1 29.05.2019

Рецензия 2 15.06.2019

Принята к печати 27.06.2019

Рост заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) является крупной проблемой государственного и регионального значения. Ее фармакотерапия базируется на активном применении антибактериальных препаратов, что требует особого внимания врача и пациента, поиска всё новых и совершенных лекарственных средств (ЛС).

Цель исследования – обоснование и разработка региональной модели лекарственного обеспечения фармакотерапии при ВП.

Материалы и методы. Проверялась применимость ресурсного подхода и методологии фармацевтической помощи (ФП) для формирования современной модели лекарственного обеспечения. Использованы логический, ретроспективный, социологические, фармакоэкономические, маркетинговые, статистические и другие аналитические методы.

Материалами служили данные официальной статистики, литературные сведения и результаты собственных исследований.

Результаты. Выявлено состояние и тенденции развития организационного, кадрового, финансового (население) и лекарственного ресурсов как внешних факторов, влияющих на ФП пациентам с ВП в Кабардино-Балкарской Республике (КБР). Определены внутренние факторы ФП – назначения врачей, потребительский спрос и стоимость фармакотерапии. Сформирована модель лекарственного обеспечения пациентов с ВП в регионе, направленная на повышение эффективности лечения с учетом этапа лечения и ценового фактора.

Заключение. В условиях конкретного региона применение ресурсного подхода и методологии ФП позволяет более точно определить проблемы и риски как лекарственного обеспечения, так и фармакотерапии исследуемой популяции пациентов и сформировать адекватную реальности модель, выработать рекомендации для всех участников ФП – врача, пациента и провизора (фармацевта).

Ключевые слова: внебольничная пневмония, пациенты, лекарственное обеспечение, модель, фармацевтическая помощь, ресурсный подход, Кабардино-Балкария

Для цитирования: А.А. Умирова, В.Л. Аджиенко, Т.И. Кабакова, Э.А. Коржавых, В.В. Гацан. Формирование современной модели лекарственного обеспечения пациентов с внебольничной пневмонией в Кабардино-Балкарии. *Фармация и фармакология*. 2019;7(3): 159-169. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-158-169

©А.А. Умирова, В.Л. Аджиенко, Т.И. Кабакова, Э.А. Коржавых, В.В. Гацан, 2019

For citation: A.A. Umirova, V.L. Adzhienko, T.I. Kabakova, E.A. Korzhavykh, V.V. Gatsan. Modern model formation of drug provision of patients with community-acquired pneumonia in Kabardino-Balkaria. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(3): 158-169. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-158-169

MODERN MODEL FORMATION OF DRUG PROVISION OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN KABARDINO-BALKARIA

A.A. Umirova¹, V.L. Adzhienko¹, T.I. Kabakova¹, E.A. Korzhavykh², V.V. Gatsan¹

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

² Russian Peoples' Friendship University, Block 2, 10, Miklukho-Maklay St., Moscow, Russia 117198

E-mail: kabtais@mail.ru

Received 06.05.2019

Review 1 29.05.2019

Review 2 16.05.2019

Accepted for publication: 27.06.2019

The increase in the incidence of community-acquired pneumonia (CAP) is a major problem of national and regional importance. Its pharmacotherapy is based on the active use of antibacterial drugs. That requires a special attention of both, a doctor and a patient, the search for all new and advanced medicines (drugs).

The aim of the study is to justify and develop a regional model of drug provision of pharmacotherapy in community-acquired pneumonia.

Materials and methods. The use of the resource approach and the methodology of pharmaceutical care (PhC) for the formation of a modern model of drug supply have been tested. Logical, retrospective, sociological, pharmacoeconomic, marketing, statistical and other analytical methods have been used. The materials were official statistics, literature data and the results of the research carried out by the authors themselves.

Results. The state and tendencies of development of organizational, personnel, financial (population) and drug resources as the external factors affecting PhC to patients with CAP in the Kabardino-Balkarian Republic (KBR) have been identified. The following internal factors of PhC have been defined: medical prescriptions, consumer demands and the cost of pharmacotherapy. A model of drug provision for patients with CAP in the region has been formed. It is aimed at increasing the effectiveness of treatment, taking into account the stage of treatment and the price factor.

Conclusion. Under the conditions of a particular region, the use of the resource approach and the PhC methodology allows to more accurately identify the problems and risks of both drug provision and pharmacotherapy of the patients' population under study, and form a model adequate to reality, develop recommendations for all participants of PhC – a doctor, a patient and a pharmacist (a pharmacist).

Keywords: community-acquired pneumonia (CAP), patients, drug provision, model, pharmaceutical care (PhC), resource approach, Kabardino-Balkaria

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих лет пневмония остается одной из наиболее значимых болезней для населения и систем здравоохранения разных стран мира. Высокий уровень смертности и инвалидизации, особая уязвимость детей и лиц пожилого и старческого возраста, большие финансовые расходы на лечение пациентов и устранение возникших тяжелых последствий перенесенного заболевания – все эти факторы требуют пристального внимания к поиску наилучшей стратегии фармакотерапии пневмонии [1, 2].

На территории России пневмония также является серьезной проблемой здравоохранения. По данным Росстата, в Российской Федерации в период с 2006 г. по настоящее время заболеваемость на каждые 100 тыс. чел. взрослого населения варьируется от 344,0 до 404,0. При этом, по мнению ряда авторитетных ученых [3–7], реальная заболеваемость может оказаться существенно выше. В настоящее время ВП является наиболее распространенным видом инфекций. Самые высокие показатели заболеваемости регистрируются среди лиц пожилого возраста и детей 4–5 лет [2, 8–11].

Пневмония приводит к летальным исходам в 5% случаев ВП у людей молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний. При этом, в группе пациентов, требующих госпитализации, смертность достигает 21,9%, а среди лиц старше 60 лет – 46% [10, 11].

Результатом неправильного режима терапии, несвоевременной диагностики пациентов, неполной ликвидации воспалительного процесса при выписке из стационара у пациентов с пневмонией является переход острой формы в хроническую. Кроме того, бесконтрольная терапия обуславливает возникновение антибиотикорезистентности. Известно, что 30% штаммов пневмококков на сегодняшний день имеют резистентность к пенициллину; прогрессивно растет количество штаммов, нечувствительных к антибиотикам цефалоспоринового ряда [12].

Такие медицинские факторы, как ошибки диагностики (примерно в 20% случаев), задержка (в среднем на 3 дня) с постановкой диагноза и другие приводят к появлению проблем фармакотерапии. При бесконтрольной терапии чаще возникает резистентность к антибиотикам. Экономический ущерб

от устранения этих проблем ежегодно достигает 15 млрд. руб. [13–15].

Опыт развитых стран мира показывает, что преодолению потенциальных проблем фармакотерапии в большой степени способствует применение в медицинской и фармацевтической практике принципов и приемов специализированной фармацевтической помощи (ФП), ориентированной, прежде всего, на оптимизацию лекарственного и информационного обеспечения врача и пациента [16–22].

Исследованиями ФП пациентам с разными заболеваниями за последние 20 лет занимались Дрёмова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А. [23–26], Спичак И.В., Глембоцкая Г.Т., Захарова О.В., Алексеев И.В., Вареных Г.В., Трубина Л.В., Петров А.Г. и др. [27–33].

Совершенствованию лекарственного обеспечения больных с пневмонией в фармации посвящены немногочисленные работы, в частности, Закаряевой З.Т. [34], Вольфрам Н.А. [35].

Работы по тематике ФП применительно к ситуации в Кабардино-Балкарской Республике ранее не проводились. Вместе с тем, как показывает изучение профильной литературы, региональный подход к совершенствованию лекарственного обеспечения пациентов с различными нозологическими формами заболеваний всё чаще применяется в современных фармацевтических исследованиях – и в зарубежных [36–39], и в отечественных [40–42]. Отмечается, что в условиях современной России в силу большой протяженности, климато-географических, экономических, социально-демографических различий между субъектами государства, региональный подход позволяет обосновывать и принимать наиболее верные решения в сфере лекарственного обеспечения.

Исследователи подчеркивают, что актуальность поиска рациональных схем лечения пневмонии обусловлена значительными расходами, связанными со стоимостью не только лекарственных препаратов (ЛП), но и расходных материалов. Кроме того, зарубежные ученые включают также в затраты на лечение и стоимость консультаций специалиста, проведения лабораторных и диагностических исследований [1, 8, 21, 22, 35, 39].

Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности проведения комплексного анализа вопросов лекарственного обеспечения для последующей рационализации затрат, а также достижения наивысшей эффективности лекарственного лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - обоснование и разработка региональной модели лекарственного обеспечения фармакотерапии при ВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использованы статистические данные по РФ и КБР за 2008-2018 гг., статистические отчеты медицинских организаций здравоохранения, перечни лекарственных препара-

тов (ГРЛС, ЖНВЛП, стандарты лечения и др.); результаты социологических опросов врачей (30 анкет; выборочная совокупность), аптечных работников (41 анкета), пациентов с ВП (70 анкет); прайс-листы оптовых и розничных фармацевтических организаций на территории КБР (фактический ассортимент ЛС).

Ведущими методами исследования служили: системный, ресурсный и региональный подходы; методы исторического, логического, наукометрического (контент-анализ), маркетингового (структура ассортимента, цены), фармакоэкономического (стоимость болезни) и экономико-статистического анализа (группировка, вариационная статистика), социологические (анкетирование, экспертные оценки). Результаты обработаны с применением стандартных компьютерных программ.

На основании предварительных изысканий была сформулирована рабочая гипотеза исследования: рассмотрение проблемы с позиций ресурсного подхода и идеологии специализированной фармацевтической помощи позволит наиболее полно и обоснованно усовершенствовать лекарственное обеспечение больных ВП на территории КБР.

В соответствии с данной гипотезой предстояло решить следующие задачи:

1. оценить состояние и тенденции развития региональных ресурсов – организационного, кадрового, финансового (население), лекарственного – как внешних факторов ФП пациентам с ВП;
2. охарактеризовать внутренние факторы фармакотерапии ВП в КБР – назначения врача (стационарный этап медицинской помощи), потребительский спрос (амбулаторный этап), стоимость фармакотерапии (стационарный и амбулаторный этапы);
3. сформировать региональную концептуальную модель лекарственного обеспечения пациентов с ВП.

Для обеспечения теоретического единства исследования были использованы следующие термины и определения:

- лекарственное обеспечение – организационная система (комплекс мер) по доведению ЛС от производителя до потребителя (Шукиль Л.В., 2018);
- лекарственная помощь – вид профессиональной помощи в здравоохранении, направленной на предоставление, назначение и использование ЛС (Фомина А.В., 2006) [43];
- фармацевтическая помощь – система лекарственного, информационного и организационно-методического обеспечения индивидуализированной фармакотерапии конкретных заболеваний (Дрёмова Н.Б. с соавт., 2005) [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы было установлено, что по социально-экономическим показателям КБР обычно занимает средние позиции из семи субъек-

тов Северо-Кавказского федерального округа (СКФО; табл. 1). Этим подтверждается обоснованность выбора КБР в качестве модельного региона в рамках нашего исследования.

Таблица 1 – Некоторые социально-экономические показатели Кабардино-Балкарии (по данным Росстата, 2018 г. [3, 4])

Показатель	КБР
Площадь территории, тыс. кв. км	12,5
Численность населения на 01.01.18, тыс. чел.	865,8
Среднегодовая численность занятых, тыс. чел.	362,6
Среднедушевые денежные доходы (в месяц), руб.	20385,0
Валовый региональный продукт в 2016 г., млн. руб.	132706,9

К особенностям региона КБР, по сравнению со средними показателями по РФ, относятся такие показатели социально-демографического ресурса, как:

- меньшая доля среднегодового числа занятых в общей численности населения КБР;
- более высокая скорость постарения населения;
- более низкий уровень жизни (прожиточный минимум и среднедушевые доходы) и
- опережающий рост общей заболеваемости.

Кроме того, выявлен рост заболеваемости ВП на 100 тыс. чел. населения за период 2013-2017 гг.: 1) по РФ – в 1,06 раза (к 2018 г. уже в 1,3 раза), 2) по КБР – в 1,6 раза, т.е. на 50%.

В соответствии с ресурсным подходом далее были оценены фармацевтические организационный,

кадровый и лекарственный ресурсы модельного региона, поскольку от них в наибольшей степени зависит состояние системы лекарственного обеспечения.

Ввиду отсутствия официального статистического учета в стране фармацевтических организаций для оценки фармацевтического организационного ресурса нами был проведен анализ состава и структуры совокупности субъектов лицензирования фармацевтической деятельности в регионе (лицензиатов).

Установлено, что по состоянию на 2018 г. в КБР насчитывалось 382 обладателя 547 лицензий на фармацевтическую деятельность. По правовому статусу большинство лицензиатов – 211 (55,2%) – представляли собой юридические лица; количество физических лиц – 171 (44,8%). Распределение лицензиатов по форме собственности представлено в табл. 2.

Таблица 2 – Распределение обладателей лицензий на фармацевтическую деятельность в Кабардино-Балкарской Республике по форме собственности (данные на конец 2018 г.)

Форма собственности	Тип собственника	Количество лицензиатов	
		абс.	отн., %
Общественная, в том числе:		49	12,83
– государственная	автономное учреждение (ГАУ), бюджетное учреждение здравоохранения (ГБУЗ), казенное учреждение здравоохранения (ГКУЗ)	37	9,69
– федеральная	ФКУ, ФКУЗ	7	1,83
– муниципальная	унитарное предприятие (МУП), унитарное аптечное предприятие (МУАП)	5	1,31
Частная, в том числе:		333	87,17
– индивидуальная	индивидуальный предприниматель (ИП)	171	44,76
– коллективная	закрытое акционерное общество (ЗАО), открытое акционерное общество (ОАО), общество с ограниченной ответственностью (ООО)	162	42,41

Результаты, приведенные в табл. 2, указывают на явное преобладание частных собственников среди держателей фармацевтических лицензий – 87,17%; это, главным образом, индивидуальные предприни-

матели, на долю которых приходится почти половина всех лицензиатов и 40,77% всех лицензий на фармацевтическую деятельность.

Второй важный результат состоит в том, что в

числе лицензиатов с общественной формой собственности явно преобладают медицинские, а не фармацевтические организации. К последним относятся ГАУ «Аптечный склад» МЗ КБР и пять аптечных предприятий с муниципальной собственностью, в совокупности они составляют всего лишь 1,57% всех лицензиатов, обладая семью лицензиями (1,28%).

Третий параметр, заслуживающий внимания – это соотношение городских и сельских лицензиатов. В нашем исследовании соответствующий показатель составил 3,66:1, т.е. на 300 лицензиатов, действующих в городской местности (78,5%) с 436 (79,7%) лицензиями, приходилось 82 (21,5%) сельских лицензиата со 111 (20,3%) лицензиями.

Таким образом, определенную проблему представляет чрезмерная концентрация фармацевтического организационного ресурса, включая индивидуальных предпринимателей, чаще всего являющихся владельцами аптек, в городах (79,7% лицензиатов), в то время как почти половина населения республики

проживает в сельской местности. Эта проблема существенно снижает доступность лекарственной помощи для сельского населения КБР.

В процессе оценки кадрового фармацевтического ресурса было выявлено, что статистический учет фармацевтических кадров (провизоров и фармацевтов) на федеральном уровне ведется только в отношении их подготовки – числа поступивших и числа выпускников. Сведений о численности провизоров и фармацевтов, занятых в системе лекарственного обеспечения на уровне страны или по регионам, в доступных источниках не удалось выявить.

В связи с этим оценочное число фармацевтических работников в России в целом было определено с использованием двух разных методик: 1) на основе экстраполяции официальных данных по состоянию на 1998 г. и 2) с учетом тенденций в развитии аптечной сети страны и численности выпускаемых фармацевтов и провизоров (рисунки 1 и 2 построены на основании данных Росстата).

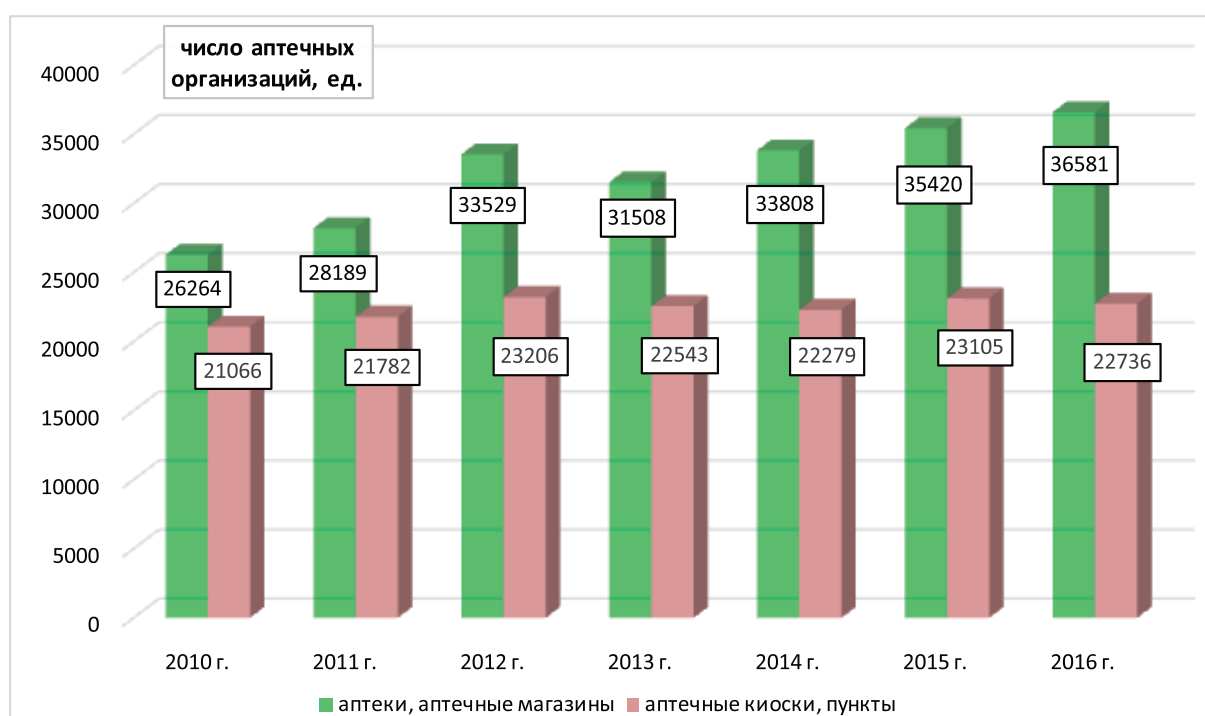
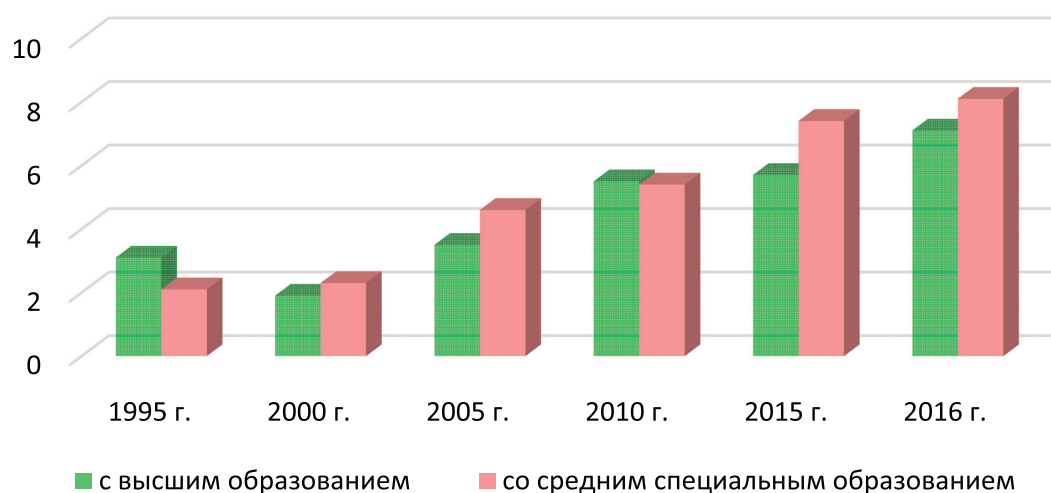


Рисунок 1 – Динамика числа аптечных организаций в России (2010–2016 гг.)

В итоге определено оценочное количество фармацевтических работников: по состоянию на 2016 г. в РФ ориентировочно может насчитываться минимум 184,46 специалистов с высшим и средним фармацевтическим образованием. Учитывая кадры, подготовленные ранее 1995 г. и не достигшие пока пенсионного возраста, а также пенсионеров, продолжающих работать в аптечной организации, это число можно увеличить до 200 тыс. чел. и более. Вышеизложенное

позволяет сделать вывод об интенсивном развитии фармацевтического кадрового ресурса в РФ и высокой обеспеченности населения страны фармацевтическими кадрами. Вместе с тем отсутствие официального статистического учета фармацевтических кадров, прежде всего – в регионах, не позволяет оценить анализируемый ресурс надлежащим образом с точки зрения фактического состояния, потребности региона в таких кадрах и удовлетворения этой потребности.

Число выпускников, тыс. чел.

**Рисунок 2 – Динамика числа выпускников по специальности «Фармация» в России (1995–2016 гг.)**

Использованный нами далее методический подход к оценке регионального лекарственного ресурса для лечения ВП предусматривал маркетинговую характеристику ресурса в качественном (ассортимент) и ценовом аспектах на уровнях:

- перечней лекарственных препаратов (ЛП) для фармакотерапии ВП, являющихся отправной точкой для оценки российского рынка по данному целевому сегменту и, соответственно,
 - оптового фармацевтического рынка КБР;
 - розничного фармацевтического рынка КБР.

Источники исходной информации: стандарты по оказанию медицинской помощи больным с пневмонией 2007 г. (тяжелые формы с осложнениями) и 2012 г. (формы средней тяжести); Государственный реестр лекарственных средств, Справочник синонимов лекарственных средств (РЦ Фармединфо, 2015 г.); перечни ЖНВЛП-ОНЛП, минимального ассортимента ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи, Территориальная программа государственных гарантий КБР (ТПГГ), а также прайс-листы дистрибьюторов и аптечных организаций.

Установлено, что федеральные стандарты лечения пневмонии включают лекарственные средства под 18 международными непатентованными названиями (МНН). Сравнительный анализ перечней позволил выявить следующие факты:

- 14 МНН (78%) включены во все 4 перечня;
- 1 МНН – цефотаксим не входит в перечень

ТПГГ КБР, 3 МНН – комбинация амоксициллин+сульбактам, кетоконазол и нетилмицин не включены в ЖНЛП и ТПГГ; пять МНН (22%) входят в Минимальный ассортиментный перечень для аптечных организаций;

- по 72% МНН входят в регламентирующие перечни ЖВНЛП и ОНЛП, на основании которых осуществляется льготный и бесплатный отпуск ЛП;
- на упомянутые в стандарте 2007 г. 18 МНН были зарегистрированы 411 ЛП под 322 торговыми наименованиями, в 42 лекарственных формах (неповторяющиеся наименования).;
- общее количество лекарственных форм – 392 для 411 ЛП. При этом наиболее широкий ассортимент лекарственных форм отмечен для препаратов ципрофлоксацина (44), амброксола и азитромицина (по 41), наименьший – для комбинации ипратропия бромид + фенотерол и для нетилмицина (по 3); общее количество стран, производящих ЛП данного целевого сегмента, составило 39 неповторяющихся наименований;
- наибольшее количество лекарственных форм приходилось на таблетки – 148 (37,76%).
- количество пероральных ЛП (61,74%) в 2 раза превышало количество парентеральных (табл. 3).

Таблица 3 – Ассортимент лекарственных препаратов, применяемых при пневмонии, по стандарту 2007 г. (принят за базовый)

Международное непатентованное наименование (МНН)	Число торговых наименований (ТН)	Число лекарственных форм (ЛФ)	Число стран-производителей
Средства, влияющие на органы дыхания			
Прочие препараты для лечения заболеваний органов дыхания, не обозначенные в других рубриках			
Ацетилцистеин	12	17	6 стран
Противоастматические средства			
Ипратропия бромид + Фенотерол	3	3	3 страны
Аминофиллин	6	6	3 страны
Амброксол	33	41	18 стран
Средства для профилактики и лечения инфекций			
Антибактериальные средства			
Ампициллин	5	7	3 страны
Амоксициллин	12	14	7 стран
Амоксициллин + клавулановая кислота	23	28	11 стран
Амоксициллин + сульбактам	2	3	1 страна
Азитромицин	29	41	9 стран
Кларитромицин	29	31	14 стран
Моксифлоксацин	12	14	4 страны
Нетилмицин	3	3	2 страны
Цефуроксим	17	21	10 стран
Левифлоксацин	34	41	14 стран
Цефотаксим	23	21	9 стран
Ципрофлоксацин	34	44	8 стран
Противогрибковые средства			
Флуконазол	30	37	13 стран
Кетоконазол	15	20	8 стран
Итого: 18 МНН	322 ТН (100%)	392 (100%); 42 неповторяющихся наименования форм	39 неповторяющихся названий стран; 411 ЛП (100%)

Полученные данные были использованы для сравнения с фактическим состоянием лекарственного ресурса в КБР, прежде всего – в фармацевтических оптовых организациях, удовлетворяющих потребности госпитального и розничного секторов регионального рынка в ЛП целевого сегмента средств для лечения пневмонии.

Ассортиментные профили, построенные для целевого сегмента ЛП на федеральном и региональном (оптовом) рынке, представлены на рис. 3.

Как показано на рис. 3, региональный ассортимент заметно меньше, чем в целом по РФ – и по количеству МНН, и по количеству торговых наименований, и по числу лекарственных форм. Вместе с тем, существенно большей в КБР оказалась доля пероральных ЛП и таблеток.

Выявленные факты позволяют сделать вывод о недостаточной полноте и широте ассортимента данного целевого сегмента фармацевтического рынка в регионе.

Таким образом, маркетинговые исследова-

ния показали, что развитие регионального лекарственного ресурса для лечения ВП характеризуется удовлетворением потребности в ассортименте, рекомендованном стандартами лечения ВП, примерно на 78%, при этом пероральные ЛП составляют долю около 91%. Отмечена также значительная дифференциация цен в регионе на ЛП для лечения ВП.

На следующем этапе работы были изучены внутренние факторы ФП, влияющие на фармакотерапию и ее последствия для пациентов с ВП. Установлено следующее:

- провизоры и фармацевты аптекных организаций практически не рассматриваются врачами-специалистами в качестве информаторов и консультантов по вопросам ЛП. Следовательно, взаимодействие в процессе фармакотерапии как обязательный элемент ФП не развивается, а высокая квалификация фармацевтических работников не используется врачами в должной мере;

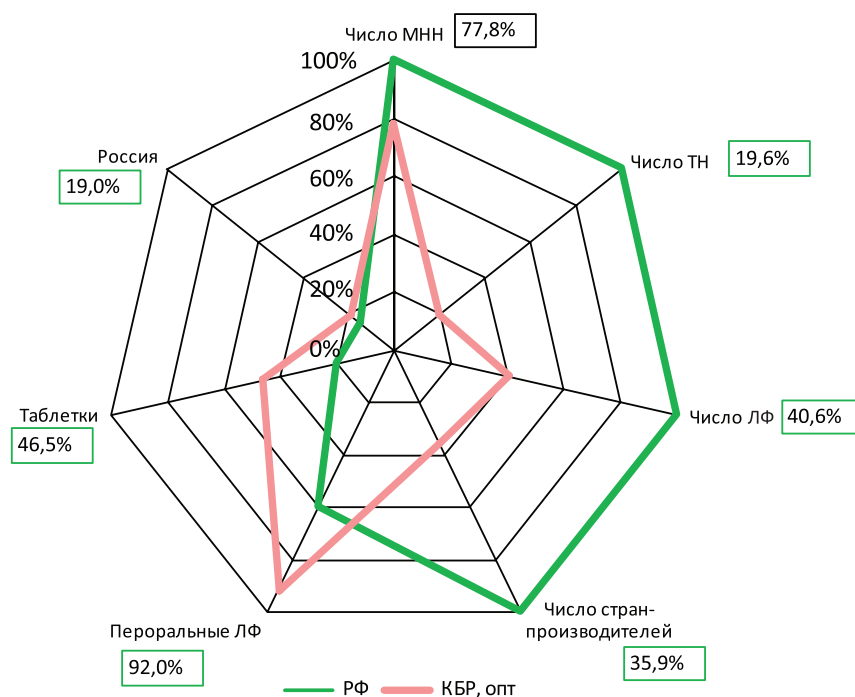


Рисунок 3 – Ассортиментный профиль средств для лечения пневмонии

- в группу наиболее высокого врачебного доверия (предпочтений) входит только одно ЛС – моксифлоксацин; выше среднего доверия – комбинация ипратропия бромид+фенотерол, флуконазол, ацетилцистеин;
- согласно результатам опроса аптечных работников, ключевыми факторами, определяющими выбор пациента при покупке ЛП для лечения гриппа и простуды, являются цена и рекомендация фармацевта/ провизора (60% и 43%,соответственно);
- лишь четверть пациентов (23%) прислушивается к рекомендациям врача. Полученные данные согласуются с результатами экспертного опроса, врачей: все специалисты сходятся во мнении, что самолечение усугубляет течение заболевания;
- наибольший потребительский спрос характерен для группы средств для снятия симптомов (87%);
- пациенты склонны менять назначенную терапию либо принимать самостоятельное решение при выборе лекарственной терапии.

Выявленные расхождения между аптечным потребительским спросом и предпочтительными назначениями врачей-экспертов в отношении требуемых ЛП указывает на высокие риски при самостоятельном выборе пациентами антибактериальных препаратов; последствиями этих рисков могут стать неэффективность выбранной фармакотерапии, осложнения и побочные действия, увеличение резистентности микроорганизмов.

При исследовании стационарных пациентов с ВП выявлены такие негативные поведенческие характеристики пациентов с ВП, как высокая склонность к самолечению и применение антибиотиков без назначения врача, при этом продолжительность применения антибактериального ЛП пациенту не знакома. Эти обстоятельства согласуются с данными, полученными при опросе врачей-экспертов и специалистов аптечных организаций, и служат несомненным основанием для целенаправленного информирования пациентов о свойствах и рисках применения антибактериальных средств без контроля врача.

К числу наиболее влиятельных факторов фармакотерапии относится фактор ее стоимости, обусловленной ценой на ЛП, поэтому нами были проанализированы цены на ЛП под торговыми наименованиями, зарегистрированные для МНН, упомянутых в стандарте медицинской помощи больным пневмонией.

Установлено, что минимальные различия в цене характерны для препаратов ампициллина (5,2 руб.), максимальные – для амброксола (1061,2 руб.), левофлоксацина (1452,2 руб), моксифлоксацина (3158,6). Полученные данные соответствуют общемировой практике и являются одной из причин появления ступенчатой антибактериальной терапии, при которой комбинируются пути введения ЛП; за счет этого повышается эффективность и снижается стоимость лечения.

На основании этого нами проведено сравнение стоимости пероральной и парентеральной антибак-

териальной терапии с использованием эквивалентной курсовой дозы. Выявлено, что средняя стоимость пероральной терапии антибактериальными ЛП составляет 917,5 руб, парентеральными – 5127,7 руб. Минимальная стоимость антибактериальной терапии – 219,9 руб. (пероральный курс ципрофлоксацина), максимальная – 13913,4 руб. (парентеральный курс моксифлоксацина).

Таким образом, стоимость курса лекарственной терапии ВП существенно различается в зависимости от формы выпуска ЛП и пути его введения в организм пациента.

На основании обобщения результатов проведенных исследований и с позиций ресурсного подхода нами разработана концептуальная модель оптимизации лекарственного обеспечения пациентов с ВП на территории КБР (рис. 4). Модель состоит из двух частей:

- результаты оценки внешних факторов (ресурсов) лекарственного обеспечения пациентов с ВП в Кабардино-Балкарии;
- результаты изучения внутренних факторов фармакотерапии ВП (врач, пациент, фармацевтический работник, ЛП – ассортимент и цена).

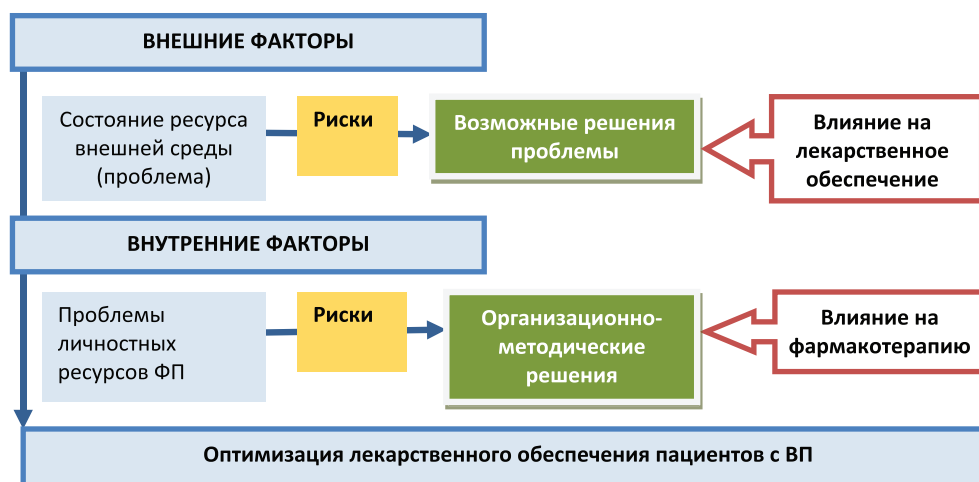


Рисунок 4 – Схема концептуальной модели оптимизации лекарственного обеспечения пациентов с внебольничной пневмонией в регионе

Результаты проведенной оценки факторов рассматриваются как проблемы, порождающие совокупность рисков для лекарственного обеспечения и фармакотерапии ВП. На уменьшение или устранение управляемых рисков (в основном, от воздействия внутренних факторов) направлены предлагаемые нами научно обоснованные организационно-методические решения.

В число рассматриваемых внешних факторов, оказывающих воздействие на лекарственное обеспечение при ВП, вошли социально-демографический, организационный, кадровый, финансовый (население), лекарственный ресурсы. Главную проблему этих ресурсов на территории КБР составляет их недостаточность.

В частности, в отношении организационного фармацевтического ресурса заметными проблемами, выявленными в ходе исследования, стали отсутствие учета аптечных организаций и концентрация деятельности аптек в городской местности.

Риски:

1) затруднительность контроля и оценки обеспеченности населения КБР аптечными организациями; 2) снижение доступности лекарственной помощи и ФП для сельских жителей. Возможное решение: возобновление существовавшей ранее системы официального статистического учета фармацевтических ор-

ганизаций и корректировка их месторасположения.

Основная проблема фармацевтического кадрового ресурса в КБР – это отсутствие официального учета фармацевтических кадров, что приводит к таким рискам, как 1) опасность привлечения на работу непрофильных кадров и 2) снижения качества предоставляемых населению фармацевтических услуг. Возможное решение, как и в предыдущем случае, – возобновление ранее существовавшего статистического учета фармацевтов и провизоров.

Недостаточность лекарственного ресурса выражается в том, что потребности региона в ЛП для лечения ВП удовлетворяются только на 78%. Это приводит к риску снижения физической доступности ЛП для населения и медицинских организаций. Возможное решение проблемы – научно обоснованное и адекватное определение потребности региона в ЛП для фармакотерапии ВП, что, в свою очередь, потребует повышения квалификации фармацевтических специалистов в данной области.

Проблема недостаточности финансового ресурса населения КБР подтверждается таким обстоятельством, как более низкий, чем в РФ, уровень среднедушевых доходов. Соответственно, возникает риск снижения экономической доступности ЛП для больных ВП. Перспектива успешного решения данной

проблемы представляется неопределенной и слабо поддающейся управленческим воздействиям.

Проблемы социально-демографического ресурса КБР связаны со следующими тенденциями: 1) более высокая, чем в РФ, скорость старения населения; 2) меньшая, чем в РФ, доля среднегодового числа занятых в общей численности населения (влияние на среднедушевые доходы); 3) опережающий, по сравнению с РФ, рост общей заболеваемости и заболеваемости ВП. Этими проблемами обусловлен риск повышения потребности в льготных и бесплатных ЛП, а также в гериатрической медицинской и фармацевтической помощи. Возможные решения – систематическое ведение региональных регистров лиц, нуждающихся в гарантированной социальной поддержке государства и бесперебойное снабжение требуемыми препаратами.

Таким образом, предложенная модель показывает, что влияние внешних факторов (ресурсов региона) ведет к рискам, связанным со снижением физической и экономической доступности ЛП для населения КБР в целом и пациентов с ВП – в частности, на фоне уменьшения финансовой защищенности граждан, проживающих в регионе.

Вторая группа факторов, задействованных в концептуальной модели, – внутренние, основанные на личностных, поведенческих характеристиках участников процесса фармакотерапии и, соответственно, ФП, – врача, пациента и фармацевтического работника. Дополнительно к этой группе факторов отнесено «поведение» ЛП как одного из объектов фармацевтического рынка региона, в частности, вариативность стоимости самого препарата и его курсового приема.

Основная проблема для данной группы факторов – субъективность поведения:

- врача, назначающего ЛП для фармакотерапии ВП, с учетом его квалификации, опыта работы, действующих стандартов лечения и т.д.;
- пациента, не обладающего надлежащими знаниями для правильного приема ЛП при пневмонии и даже часто не умеющего сделать правильный выбор в пользу обращения к врачу, а не в аптеку;
- специалиста аптеки, более заинтересованного в быстрой реализации ЛП, чем в предварительном направлении пациента в лечебное учреждение с целью детальной оценки состояния больного.

Риски, возникающие вследствие проблемы субъективности поведения участников ФП, безусловно, могут оказаться весьма высокими и тяжелыми, выра-

жаясь в усугублении заболевания, осложнениями и развитием побочных явлений.

Таким образом, оценивая риски внутренних факторов, включенных в рассматриваемую модель, можно утверждать, что все они тесно связаны с уровнем знаний о ВП и фармакотерапии ВП у врача, пациента и фармацевтического работника. Следовательно, наиболее важное решение проблемы субъективности – это повышение уровня знаний каждого участника ФП, а также своевременное и полное информирование о ВП и фармакотерапии ВП всех участников процесса фармакотерапии. К числу элементов такой информации мы отнесли такие организационно-методические решения, как изучение врачебных предпочтений, потребительского спроса и мнения специалистов аптек в отношении ЛП, применяемых для лечения ВП.

С учетом высокой потребности всех участников ФП в информации о болезни ВП, ее фармакотерапии и соответствующих рисках, о конкретных ЛС для лечения ВП на рынке КБР и их стоимости разработано методическое пособие, предназначенное для оказания информационно-консультационных услуг врачам и пациентам с ВП в рамках ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявлены состояние и тенденции развития организационного, кадрового, социально-демографического, финансового (в отношении населения) и лекарственного ресурса как внешних факторов системы лекарственного обеспечения региона КБР. Установлена их недостаточность для полноценного обеспечения пациентов с ВП требуемыми ЛП.

Определены основные проблемы фармакотерапии пациентов с ВП, связанные с недостаточным лекарственным и информационным обеспечением врачей и больных, а также слабым взаимодействием между медицинскими и фармацевтическими работниками, низкой осведомленностью пациентов о рисках неконтролируемого приема антибактериальных препаратов. В связи с этим необходимо более интенсивное развитие ФП в регионе.

В результате выполненных комплексных исследований выдвинутая нами рабочая гипотеза подтверждена. Её использование позволяет сформировать динамическую концептуальную модель совершенствования лекарственного обеспечения и фармакотерапии пациентов с ВП на уровне региона за счет мониторинга внешних и внутренних факторов и определения факторов, поддающихся направленным управленческим воздействиям.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Карапетян, Т.А. Внебольничная пневмония сегодня // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2008. – № 1. – С. 1–14.
2. Синопальников А.И., Страчунский Н.С. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничными пневмониями // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 54–58.
3. Кабардино-Балкария в цифрах. 2018. Краткий статистический сборник / ОП Северо-Кавказстата по КБР-Н. – Нальчик, 2018. – 183 с.

4. Регионы России. Социально-экономические показатели. 2018: Стат. сб. / Росстат. – М., 2018. – 1162 с.
5. Российский статистический ежегодник. 2018: Стат. сб. / Росстат. – М., 2018. – 694 с.
6. Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб. / Росстат. – М., 2017. – 170 с.
7. Здравоохранение в России. 2009: Стат.сб. / Росстат. – М., 2009. – 365 с.
8. Пономарева, А.А. Оценка эффективности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей на основе фармакоэкономического анализа /А.А. Пономарева, Н.А. Мозговая, О.В. Жукова и др. //Мед. альманах. – 2011. – Спецвыпуск, март 2011. – С. 204–205.
9. Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у пожилых. Особенности этиологии, клинического течения и антибактериальной терапии // РМЖ. – 1999. – Т. 7, № 16. – С. 763–768.
10. Barlett J.G. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Guidelines for Management / J.G. Barlett, R.F. Breiman, L.A. Mandell, T.M. File // Clinical Infectious Diseases. – 1998. – V. 28. – P. 811–838.
11. Niederman M.S, Mandell L.A., Anzueto A. et al. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity antimicrobial therapy, and prevention. The official statement of the American Thoracic Society was approved by the ATC board of directors. // Am. J. Respir. Crit. CareMed. – 2001. – Vol. 163. – P.1730–1754.
12. Бачинская Е.Н. Возбудители внебольничных пневмоний на пороге нового тысячелетия // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45. №11. – С. 21–28.
13. Дворецкий, Л.И. Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике /Л.И. Дворецкий, С.В. Яковлев // Лечащий врач. 2003. – №8. С. 4854.
14. Христолюбова Е.И., Волкова Л.И. Ошибки в диагностике внебольничных пневмоний на догоспитальном этапе // Терапевтический архив. – 2005. – №3. – С. 33–36.
15. Христолюбова Е.И., Волкова Л.И. Ошибки диагностики и лечения пневмоний в поликлинических условиях // Терапевтический архив. – 2005. – №1. – С. 8–12.
16. Панфілова, Г.Л. Фармацевтична допомога як історична, нормативно-правова та соціально-економічна категорія в системі охорони здоров'я і фармацевтичному забезпеченні населення // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2 (15). – С. 89–97.
17. Apikoglu-Rabus, S. Drug-related problems and pharmacist interventions in a cohort of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease / S. Apikoglu-Rabus, G. Yesilyaprak, F.V. Izzettin // Respir. Med. – 2016. – Vol. 120. – P. 109–115.
18. Helper, C.D. The future of pharmacy pharmaceutical care //Am. J. Hosp. Pharm. – 1990. – Vol. 30. – P. 23–29.
19. Kassam, R. Patient satisfaction with pharmaceutical care delivery in community pharmacies / R. Kassam, J.B. Collins, J. Berkowitz //Patient Preference and Adherence. – 2012. – Vol. 6. – P. 337–348.
20. Presley, B. The Influence of Pharmaceutical Care Intervention on Inpatient Community Acquired Pneumonia: a Small Randomized Single Blind Study / B. Presley, I. Setiabudi, L. Lestiono, E. Ediyono // J. Sains Farmasi & Klinis. – 2015. – Vol. 2, N 1. – P. 84–90.
21. Takashi Kon. Pharmaceutical Care Approach to Treating Pneumonia among the Elderly with Intravenous Azithromycin / Takashi Kon, Masayuki Mori, Takanao Hashimoto et al. // Iryo Yakugaku (Jap. J. of Pharm. Health Care a. Sci.). – 2016. – Vol. 42, N 9. – P. 634–644.
22. Wang, Y.H. Pharmaceutical care of a patient with severe pneumonia complicated with Parkinson's disease / Y.H. Wang, J. Fang, B.D. Zhu // Pharm. Care a. Research. – 2013. – Vol. 13, N 2. – P. 136–139.
23. Дрёмова Н.Б., Алексеев И.В. Анализ медицинской и фармацевтической информированности ВИЧ-инфицированных пациентов // Науч. ведомости Бел. Гос. ун-та. Сер. «Медицина. Фармация». – 2012. – № 4. – Вып. 17/2. – С. 39–44.
24. Дрёмова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А., Литвинова Т.М. Фармацевтическая помощь: термин и понятие // Фармация. – 2005. – № 2. – С. 37–45.
25. Коржавых Э.А. Методологические аспекты российских исследований по фармацевтической помощи / Э.А. Коржавых, Л.В. Мошкова, Л.В. Шукиль // Фармация. – 2016. – № 1. – С. 39–42.
26. Дрёмова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А., Литвинова Т.М. Фармацевтическая помощь – новое направление профессиональной деятельности провизора // Новая аптека. – 2005. – № 10. – С. 20–28.
27. Мырмина, А.Л. Кластерный подход как основа процесса оказания фармацевтической помощи на этапе реанимации и интенсивной терапии / А.Л. Мырмина, Л.Н. Геллер, И.А. Туева // Фармация. 2012. № 7. С. 24–26.
28. Петров А.Г., Кныш О.И., Петров Г.П. Фармакоэкономическая оценка фармакотерапии при лечении профессионального обструктивного бронхита шахтеров на стационарном уровне // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Том 19. – № 2. – С. 113–116. URL//: <http://clinical-journal.co.uk>.
29. Кабакова Т.И., Умиров А.А., Коржавых Э.А. Выявление и анализ умиров развития современных исследований по фармацевтической помощи // Евразийское Научное Объединение (ЕНО). – 2019. – № 4 (50). – С. 177–183.
30. Спичак И.В., Вареных Г.В. Совершенствование фармацевтической помощи детям с нарушениями ЦНС в условиях стационара на примере Белгородской области // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. – 2013. – Вып. 22/1, № 10 (153). – С. 73.
31. Спичак, И.В., Дерекглазова Ю.С. Совершенствование фармацевтической помощи детям с заболеваниями суставов на территории Белгородской области // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2013. – №11 (154), вып. 22/2. – С. 39–46.
32. Трубина Л.В., Пенъевская Н.А. Совершенствование

- ние фармацевтической помощи клиентам аптек по вопросам профилактики инфекций, переносимых иксодовыми клещами // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 11–6. – С. 1333–1339.
33. Ячникова М.А. Современные подходы к организации фармацевтического консультирования клиента аптек, приобретающего антисептики для лечения боли в горле // Омский научн. вестник. Сер. «Ресурсы земли. Человек». – 2012. – № 2 (114). – С. 89–91.
 34. Закаряева, З.Т. Особенности лекарственного обеспечения больных пневмониями на этапе стационарного лечения в РСО-Алания / З.Т. Закаряева, И.Н. Андреева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №3; URL: www.science-education.ru. Нужен адрес ссылки на саму статью, а не весь журнал
 35. Земскова Н.А., Лоскутова Е.Е. Некоторые фармакоэкономические аспекты нетяжелой внебольничной пневмонии. Ассортимент антибактериальных препаратов в аптеках // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2007 – С. 62–64.
 36. Bell, J.S. Providing Patient Care in Community Pharmacies: Practice and Research in Finland /J.S. Bell, M. Väänänen, H. Ovaskainen et al. // Ann. Pharmacother. – 2007. – Vol. 41, N 6. – P. 1039–1046.
 37. Besançon, L. Pharmaceutical Care. Summary of a survey from the Council of Europe. – FIP, 2010. – 32 p.
 38. Perraudin, C. The future of pharmaceutical care in France: a survey of final-year pharmacy students' opinions / C. Perraudin, F. Brion, O. Bourdon, N. Pelletier-Fleury // BMC Clin. Pharmacol. – 2011. – Vol. 11, N 6. Астраницы?
 39. Curtiss, F.R. Clinical Pharmacist Interventions Associated with Appropriateness and Length of Inpatient Antimicrobial Therapy for Pneumonia // J. Manag. CareSpec. Pharm. – 2002. – Vol. 8, N 5. – P. 406–406.
 40. Джупарова, И.А. Типология фармацевтической помощи льготным категориям граждан в Сибирском федеральном округе // Медицина и образование в Сибири. 2010. № 5. С. 5. Уточнить – с 5 по 5 страницу не бывает, думаю опечатка где-то
 41. Джупарова, И.А. Типология фармацевтической помощи отдельным категориям граждан в Сибирском федеральном округе / И.А. Джупарова, С.Г. Сбоева // Вестник Воронежского гос. ун-та. Сер.: Химия. Биология. Фармация. – 2010. – № 2. – С. 140–143.
 42. Шукиль, Л.В. Опыт оказания специализированной фармакологической помощи больным сахарным диабетом в Омской области // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2013. – Т. 118, № 3. – С. 94–96.
 43. Фомина, А.В. Доступность лекарственной помощи населению: факторы влияния / А.В. Фомина, Л.В. Мошкова // Новая аптека. Директор аптеки. – 2004. – №3. – С. 48–52.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРЫ

Умирова Адиса Арсеновна – заочный аспирант кафедры экономики и организации здравоохранения и фармации Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0002-8371-7570. E-mail: adisaumirova@gmail.com

Аджиенко Всеволод Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой экономики и организации здравоохранения и фармации Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0002-5269-4150. E-mail: adzhenko@yandex.ru

Кабакова Таисия Ивановна – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры организации и экономики фармации Пятигорского

медико-фармацевтического института – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0001-6182-5637. E-mail: kabtais@mail.ru

Коржавых Элеонора Александровна – доктор фармацевтических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов». ORCID: 0000-0002-4958-9018. E-mail: o_kea@mail.ru

Гачан Владимир Владимирович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой организации и экономики фармации Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0003-1815-7869. E-mail: GacanVV@yandex.ru

УДК [615.12:614.27]:005



СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ: КРИТЕРИИ И РЕАЛИЗАЦИЯ

А.А. Клименкова¹, Л.Н. Геллер¹, А.А. Скрипко¹, Л.А. Гравченко¹, Н.В. Федоренко²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Иркутский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации

664003, Российская Федерация, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

² ООО «Аптека-Алекс»

665808, Российская Федерация, г. Ангарск, 29 микрорайон, д. 7а

E-mail: anna_kulakova@mail.ru

Получено 23.04.2019

Рецензия 1 25.06.2019

Рецензия 2 20.06.2019

Принята к печати 27.06.2019

Цель. Целью исследования послужило теоретическое обоснование и разработка механизма внедрения систем менеджмента качества (СМК) в деятельности субъектов розничной торговли фармацевтическими товарами.

Материалы и методы. Исследование проведено на основе данных анализа научной литературы и нормативных документов, регламентирующих различные аспекты функционирования СМК в фармацевтических организациях. При проведении исследования применялись методы документального контент-анализа международных и национальных стандартов ISO серии 9000, положенных в основу разработки и внедрения СМК организаций независимо от вида осуществляемой деятельности.

Результаты. В ходе исследования изучена организация производственного процесса и проанализированы основные производственные (бизнес-) операции семи структурных подразделений ООО «Аптека-Алекс» г. Ангарска. Изложены основные принципы функционирования СМК и представлена авторская методика ее разработки для субъектов розничной торговли фармацевтическими товарами с учетом специфики организационной структуры и производственной деятельности аптечных организаций. Обоснованы и конкретизированы механизмы и последовательные этапы внедрения СМК. В соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 9000:2015, дано определение и осуществлена классификация основных производственных операций (бизнес-процессов) исследуемых аптек. Кроме того, сформулирован перечень обязательных (основных) и базовых стандартных операционных процедур (СОП), детализирующих основные производственные (бизнес) процессы, изложен алгоритм разработки и апробации СОП.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволили обосновать и предложить поэтапную методику внедрения СМК в работу фармацевтических организаций розничного звена. Первые итоги апробации и использования разработанной методики свидетельствуют о том, что она способствует рациональному построению и функционированию СМК, в соответствии с требованиями действующих стандартов, а также оптимизации административного управления всеми производственными (бизнес-) процессами.

Ключевые слова: система менеджмента качества, стандартная операционная процедура, фармацевтические услуги, аптечная организация, субъект розничной торговли фармацевтическими товарами

Для цитирования: А.А. Клименкова, Л.Н. Геллер, А.А. Скрипко, Л.А. Гравченко, Н.В. Федоренко. Система менеджмента качества фармацевтической организации: критерии и реализация. *Фармация и фармакология*. 2019;7(3): 170-179. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-170-179

© А.А. Клименкова, Л.Н. Геллер, А.А. Скрипко, Л.А. Гравченко, Н.В. Федоренко, 2019

For citation: A.A. Klimenkova, L.N. Geller, A.A. Skripko, L.A. Gravchenko, N.V. Fedorenko. Quality management system of a pharmaceutical organization: criteria and implementation. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(3): 170-179. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-170-179

QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF A PHARMACEUTICAL ORGANIZATION: CRITERIA AND IMPLEMENTATION

Alexandra A. Klimenkova¹, Lev N. Geller¹, Anna A. Skripko¹, Liliana A. Gravchenko¹, Natalia V. Fedorenko²

¹ Irkutsk State Medical University

1, Krasnoye Vosstaniye St., Irkutsk, Russian Federation 664003

² LLC "Pharmacy-Alex"

7a, Microrayon 29, Angarsk, Russian Federation, 665808

E-mail: anna_kulakova@mail.ru

Received 23.04.2019

Review 1 25.06.2019

Review 2 20.06.2019

Accepted for publication: 27.06.2019

The aim of the study is a theoretical justification and development of a mechanism for the implementation of quality management systems (QMS) in the activities of retail trade in pharmaceutical products.

Materials and methods. The study is based on the analysis of scientific literature data and Analytical Normative Documents regulating various aspects of QMS functioning in pharmaceutical organizations. Methods of documentary content analysis of international and national ISO standards, Series 9000, were used as the basis for the development and implementation of QMS organizations despite the type of their activities.

Results. In the course of the study, the organization of the production process has been studied and the main production (business-) operations of seven structural subdivisions of "Apteka-Alex" LLC in Angarsk have been analyzed. The basic principles of QMS functioning are set forth and the author's methodology for its development for retail trade in pharmaceutical products has been presented, taking into account the specifics of the organizational structure and production activities of pharmacy organizations. The mechanisms and successive stages of the QMS implementation have been specified and given grounds for. In accordance with the requirements of GOST R ISO 9000:2015, the definitions and classification of the main production operations (business processes) of the studied pharmacies have been made up. In addition, the list of mandatory (core) and basic standard operating procedures (SOPs), detailing the main production (business-) processes, has been made up, and an algorithm for developing and testing SOPs has been outlined.

Conclusion. The results of the study allowed us to justify and propose a step-by-step methods of QMS implementation into the work of pharmaceutical organizations in the retail sector. The first results of the approbation and use of the developed methodology show that it contributes to the rational construction and functioning of the QMS, in accordance with the requirements of the existing standards, as well as the optimization of administrative management of all production (business-) processes.

Keywords: quality management system, standard operating procedure, pharmaceutical services, pharmacy organization, the subject of retail trade in pharmaceutical products

ВВЕДЕНИЕ

Защита качества фармацевтической продукции в процессе обращения направлена на обеспечение фармакологической, экологической, технологической безопасности, а также рациональное использование ресурсов для сохранения и укрепления здоровья населения [1]. Выполнение задач такого уровня требует новых концептуальных подходов к управлению качеством и возможно только при наличии системы менеджмента качества (СМК), базирующейся на последовательном соблюдении и выполнении требований надлежащих практик, которая должна надежно функционировать на уровне всех участников системы товародвижения в условиях фармацевтического рынка.

Следует отметить, что СМК служит базовым механизмом, обеспечивающим строгое соответствие деятельности медицинских и фармацевтических организаций в формате требований действующих стандартов и нормативов. Кроме того, внедрение СМК направлено на достижение должного уровня качества оказываемых фармацевтических услуг и служит

гарантом их дальнейшего совершенствования [2–5]. В современных условиях традиционные подходы к удовлетворению потребностей потребителей кардинально изменяются. Формирование лояльности посетителей и клиентов к аптечной организации происходит не только на основании повышения качества продукции и оказываемых услуг, но и благодаря непрерывному совершенствованию производственной деятельности организации в целом [6]. Поскольку СМК представляет собой совокупность взаимодействия подсистем управления всеми сторонами деятельности организации, в полном соответствии с требованиями действующих стандартов, то использование данной системы нацелено на непрерывное улучшение качества оказываемых услуг и позволяет каждой организации достигнуть его максимально возможного уровня [7]. Более того, наличие в организации успешно функционирующей СМК наделяет ее определенными маркетинговыми преимуществами и способствует формированию положительной репутации, привлечению максимального числа новых покупателей и росту конкурентоспособности

в конкретном рыночном сегменте [2, 8, 9]. Соответственно, повышается финансовая устойчивость организации и лояльность всех взаимосвязанных контрагентов, включая потребителей, сотрудников, поставщиков и т.д. [8].

В этой связи целью исследования явилось обоснование и разработка методики поэтапного внедрения СМК в работу фармацевтических организаций розничного звена с учетом специфики их организационной структуры и производственной деятельности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведенный контент-анализ документального содержания международных правил обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП) и концепции стандартизации позволили установить, что на современном этапе ведущим регулятором качества оказания фармацевтической помощи (ФП) является система GxP, представляющая собой свод правил надлежащих практик на соответствующих этапах обращения ЛП [10]. В данном случае, система GxP выступает в качестве основополагающего элемента системы обеспечения качества. В мировых масштабах руководства по надлежащим практикам установлены требования к обеспечению качества ЛП на всех этапах жизненного цикла [11, 12]. Данный свод правил надлежащих практик представляют надлежащая лабораторная практика (GLP), надлежащая клиническая практика (GCP), надлежащая производственная практика (GMP), надлежащая практика дистрибуции (GDP), надлежащая аптечная практика (GPP), надлежащая приобретательская практика (GPrP).

Согласно базовой концепции GxP концепции комплексного изучения лекарственных средств (ЛС), понятие категории «качество», формируемое уже на стадии разработки ЛП, в дальнейшем подтверждается при его регистрации и контролируется на всех производственных стадиях. Для дальнейшего использования в процессе оказания ФП только эффективных и безопасных ЛП, достигнутый производственный уровень качества необходимо сохранить на всех этапах «жизненного цикла» продукции, включая процессы хранения, распределения, транспортировки и использования в субъектах оптовой и розничной торговли [12, 13].

Несомненно, что отсутствие должного адекватного контроля может оказать негативное влияние на сохранение и неизменность качественных характеристик ЛП и стать причиной проникновения в гражданский оборот недоброкачественных товаров [14]. В этой связи, современная регуляторная система обеспечения качества ЛС основывается на неукоснительном соблюдении всеми участниками сферы их обращения требований и правил надлежащих практик, установленных для каждого этапа жизненного цикла продукции. Соответственно, разработчиком препарата должны быть соблюдены

правила GLP и GCP, производителем – правила GMP, организациями оптовой и розничной торговли – стандарты GDP и GPP [6]. Таким образом, комплексное соблюдение требований вышеуказанных стандартов обеспечивает сохранение стабильности качественных характеристик фармацевтической продукции, минимизирует проникновение в обращение недоброкачественных ЛП и ТАА (товаров аптечного ассортимента), и способствует предоставлению ФУ надлежащего качества, что в целом соответствует главному постулату предназначения фармацевтических товаров – удовлетворению потребностей населения страны в сохранении и поддержании своего здоровья [15].

При этом следует отметить, что сформированная Международной организацией стандартизации (ISO), система обеспечения качества в виде стандартов ISO серии 9000, способствует достижению тех же целей, что и система GPX, но она более детализирована. В настоящее время в России на основе международных стандартов серии ISO разработаны, утверждены, и действуют следующие 4 базовых национальных стандарта, которые необходимо использовать при построении и усовершенствовании модели СМК организации:

ГОСТ Р ИСО 9000:2015 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь», который устанавливает единые принципы терминологии и основные положения для СМК;

ГОСТ Р ИСО 9001:2015 «Системы менеджмента качества. Требования», содержащий параметры требований, необходимых для построения эффективной системы управления на предприятии и позволяющий максимизировать удовлетворенность потребителей;

ГОСТ Р ИСО 9004:2010 «Менеджмент для достижения устойчивого успеха организации. Подход на основе менеджмента качества», содержащий методические материалы по усовершенствованию уже функционирующей СМК и повышению эффективности деятельности предприятия. В данном стандарте СМК рассматривается более детализировано с учетом потребностей и ожиданий всех заинтересованных сторон;

ГОСТ Р ИСО 19011-2012 «Руководящие указания по аудиту систем менеджмента качества», описывающий базовые принципы процедуры аудита СМК и содержащий руководящие указания по его проведению, что позволяет более детально понять суть процедуры аудита и найти возможности для улучшения деятельности предприятия.

Изучение методологии управления качеством на основе требований, изложенных в указанных стандартах, является неотъемлемой частью знаний в области менеджмента организации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как уже отмечалось ранее, проведенный документальный контент-анализ показал, что рассмо-

тренные ГОСТы полностью идентичны соответствующим международным стандартам ISO серии 9000. Следует отметить, что хотя указанные стандарты не регламентируют качество конкретных товаров, однако они могут успешно использоваться разными организациями, вне зависимости от характера и вида их деятельности. По усмотрению администрации подобные стандарты, адаптированные для конкретной организации, могут служить для построения, а также совершенствования СМК и в фармацевтическом секторе. Ввиду внесения изменений в действующее законодательство и утверждения Минздравом России нормативно-правовых актов о правилах надлежащей аптечной практики (НАП) и надлежащей практики хранения и перевозки ЛП, проблема разработки и внедрения СМК для медицинских и фармацевтических организаций нашей страны весьма актуальна [16, 17]. В соответствии с требованиями перечисленных документов, каждому субъекту в сфере обращения ЛП и ТАА надлежит обосновать, разработать и внедрить собственную СМК на уровне организации, а также представить необходимые стандартные операционные процедуры (СОП) по реализации основных производственных (бизнес-) процессов. Подобная система качества, обеспечивающая эффективность и безопасность фармацевтической продукции, в обязательном порядке регулируется административно и поддерживается в рабочем режиме посредством проведения постоянного анализа и своевременного внесения в нее соответствующих корректировок с целью постоянного улучшения её результативности. При разработке СМК необходимо учитывать, что определяющими компонентами данной системы являются:

1. Организационная структура (четкое определение задач и функций каждого подразделения субъекта розничной торговли и разграничение прав и обязанностей сотрудников в соответствии с возложенной миссией);

2. Процессы, влияющие на качество реализуемой продукции и оказываемых услуг, включая, основные, управленческие, вспомогательные процессы;

3. Стандартные операционные процедуры, позволяющие осуществлять типизацию и стандартизацию производственных (бизнес-) процессов, непосредственно связанных с деятельностью субъекта розничной торговли;

4. Ресурсы, необходимые для реализации соответствующих производственных (бизнес-) процессов, включая трудовые, информационные, материальные.

Отсутствие любого из перечисленных звеньев разрывает СМК организации и делает ее неполноценной.

В формате исследования, нами под стандартизацией понимается деятельность по установлению со-

ответствующих правил, параметров и характеристик с целью их добровольного многократного использования для достижения упорядоченности в сферах производства и обращения фармацевтической продукции и повышения ее конкурентоспособности. Целью стандартизации в сфере лекарственного обращения является защита качества фармацевтической продукции на всех этапах ее жизненного цикла, включая процессы производства, продвижения, хранения, использования, а при необходимости и уничтожения [18]. При этом стандартизация, в первую очередь, направлена на обеспечение фармакологической, экологической, технологической безопасности продукции и рациональное использование ресурсов.

В целом, внедрение СМК в организациях фармацевтического профиля, направлено на сохранение стабильности качественных параметров и характеристик товаров, а также на повышение уровня качества предоставления населению ФУ [6]. Следует отметить, что в современных условиях повышение качества оказания ФУ составляет основную цель деятельности любой фармацевтической организации [19, 20]. Достижение указанной цели становится возможным не только при рациональном построении и внедрении СМК, но и поддержании ее на должном функциональном уровне. В свою очередь, перечень фармацевтических услуг, осуществляемых конкретной аптечной организацией формируется в разрезе выполняемых функций. В этой связи, решение вопросов оптимизации качества выполнения ФУ возможно посредством проведения стандартизации производственных (бизнес-) процессов, непосредственно связанных с деятельностью субъекта розничной торговли фармацевтическими товарами, на основе разработки соответствующих СОП [21, 22].

В соответствии с планом исследования в 2016–2017 гг. нами изучена организация труда и проанализированы основные производственные (бизнес-) операции 7-ми структурных подразделений аптечной сети ООО «Аптека-Алекс» г. Ангарска. В ходе изучения, в полном соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 9000:2015, определены и классифицированы основные производственные операции (бизнес-процессы) исследуемых аптек. В соответствии с методикой все производственные операции (бизнес-процессы), повторяющиеся циклически в течение смены не менее 5 раз, были отнесены к основным.

При классификации и характеристике основных производственных бизнес-процессов аптек под процессом нами понимается совокупность взаимосвязанных трудовых действий и трудовых операций специалистов, преобразующих входные данные таких процессов в выходные [23].

На следующем этапе исследования с использованием методологии PDCA (Plan-Do-Check-Act: планирование – действие – проверка – корректировка) или

цикла Деминга, представляющих собой алгоритм последовательности административных действий по надлежащему управлению конкретным производственным процессом для достижения поставленной цели, нами избран процессный подход. Применение процессного подхода предполагает определение системы бизнес-процессов, выполняемых в организации и дальнейшую работу по их улучшению. В свою очередь, цикл PDCA может быть достоверно применен как ко всем процессам, функционирующим

в организации, так и к СМК организации в целом. Реализация цикла Деминга с установленной периодичностью позволяет обеспечить все реализуемые процессы необходимыми ресурсами, осуществлять управление ими и изыскивать возможности для постоянного улучшения [24–27]. В соответствии с методологией PDCA, процессный подход к управлению производственной деятельностью организации включает в себя ряд критериев и элементов (рисунок 1).

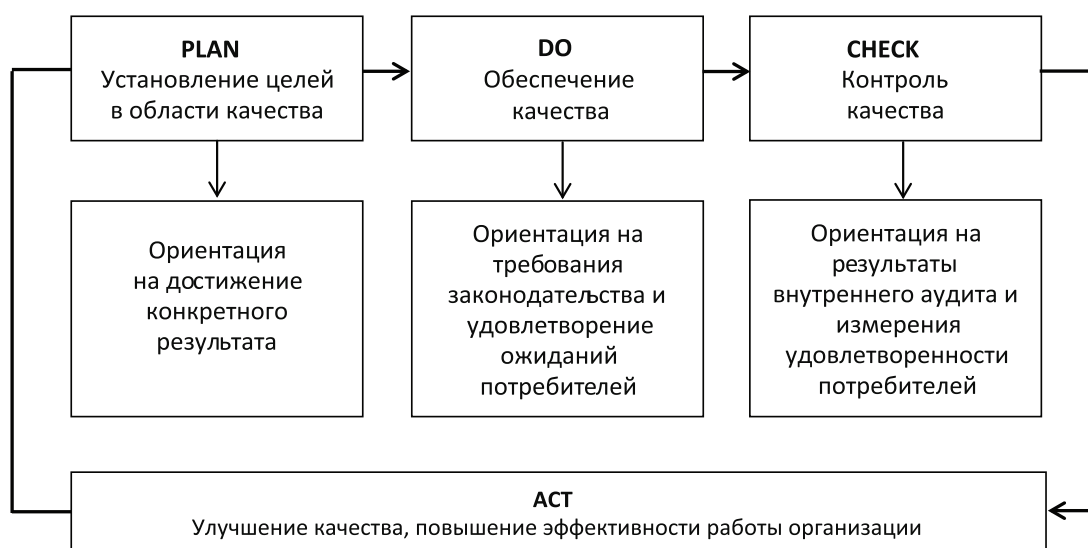


Рисунок 1 – Управление производственной деятельностью аптечной организации с позиций PDCA (процессный подход)

В соответствии с предложенной концепцией для надлежащего управления субъектом розничной торговли, прежде всего, необходимо рационально управлять соответствующими производственными (бизнес-) процессами и учитывать их возможное взаимодействие и воздействие на работу самого субъекта. В результате, благодаря процессному подходу, достигается возможность не только выстроить оптимально функционирующую СМК, но и повысить оперативность эффективного управления организацией.

На заключительном этапе, используя результаты исследования и данные сравнительного и критического анализов стандартов ИСО серии 9000, с позиций процессного подхода, нами научно обоснован и предложен алгоритм методики внедрения СМК в работу фармацевтических организаций розничного звена. Алгоритм данной методики, включающей целенаправленное, систематическое и непрерывное последовательное взаимодействие трудовых циклически повторяющихся операций шести уровней, представлен на рисунке 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с представленным алгоритмом, построение и функционирование СМК в фармацевтических организациях розничного звена можно рассматривать в виде циклически повторяющихся трудовых (производственных) операций следующих 6-ти уровней:

Трудовые операции I уровня – осознание и определение администрацией целей построения СМК. Как правило, цели построения СМК соответствуют целям деятельности организации и направлены на максимальное удовлетворение требований и ожиданий потребителей. При этом цели построения СМК отражаются в документе «Политика организации в области качества». Администрации необходимо предусмотреть и планировать результат, на который должна быть направлена деятельность организации. Необходимо проведение постоянной работы по оптимизации функционирования СМК для достижения запланированного результата.



Рисунок 2 – Алгоритм методики внедрения СМК в работу фармацевтических организаций розничного звена

Трудовые операции II уровня – обоснование и утверждение ответственности руководства, распределение обязанностей. Администрация должна распределить ответственность среди персонала, определить комплекс своих обязательств, принимать активное участие при разработке и поддержании СМК в рабочем состоянии, демонстрировать свое лидерство и приверженность СМК, принимать ответственность за ее результативность, обеспечивать доступность необходимых ресурсов и способствовать

пониманию важности работы в СМК среди персонала.

Трудовые операции III уровня – обоснование и определение комплекса ключевых производственных процессов, оказывающих заметное влияние на качество оказания ФП и управление ими (в том числе пошаговая последовательность этих процессов, их взаимосвязь между собой, определение целей процессов, их источников и исполнителей, распределение ответственности между ними, описание и

документирование процессов, установление контрольных точек и критериев, оценка возможности выполнения в реальных условиях). Исходя из производственной специфики, каждый фармацевтический субъект розничной торговли вправе самостоятельно определять количество и содержание таких процессов, в первую очередь к ним следует относить процессы, ориентированные на закупку, приемку, хранение продукции и доведение её до потребителя.

Трудовые операции IV уровня – определение ресурсов, необходимых для осуществления конкретных процессов и функционирования СМК в целом, установление требований к ним и поддержание в рабочем (исправном состоянии). Среди ресурсов, необходимых для выполнения подобных процедур следует выделить:

трудовые ресурсы – представляют собой совокупность сотрудников субъекта розничной торговли. Уровень подготовки сотрудников определяется предъявляемым к ним набором определенных требований, например, наличие необходимой квалификации, опыта работы, своевременность прохождения инструктажей и т.д.;

материальные ресурсы и инфраструктура – данные критерии необходимы для должной организации и оснащения рабочих мест (зон), где непосредственно реализуется трудовой процесс (например, оборудование, технические и вспомогательные средства, документация);

информационные ресурсы – совокупность данных на электронных и бумажных носителях, необходимых для выполнения соответствующих процессов (информационные системы, программное обеспечение, средства, позволяющие получать справочную информацию).

Трудовые операции V уровня – анализ критериев качества продукции администрацией для предоставления заинтересованным сторонам ФУ надлежащего качества, соответствующих их ожиданиям и потребностям. Поскольку осуществление контроля является одной из наиболее важных функций управления и неотъемлемой частью СМК, анализ качества фармацевтических товаров и оценка правильности функционирования производственных (бизнес-) процессов организации достигаются посредством проведения внутреннего аудита, направленного на выявление несоответствий между текущей работой организации и действующими требованиями нормативных документов [28].

Трудовые операции VI уровня – измерение степени удовлетворенности потребителей ФП. Организации осуществляют мониторинг и анализ данных о требованиях заинтересованных сторон и степени удовлетворения их потребностей и ожиданий (например, опрос потребителей, отзывы потребителей, встречи с потребителями, сегментирование и анализ доли фармацевтического рынка, наличие благо-

дарностей, анализ претензий и т.д.). Анализируя и оценивая информацию, полученную в ходе постоянного мониторинга и руководствуясь степенью удовлетворенности потребителей, администрация организации получает возможность объективно и своевременно оценить результативность СМК своей организации, выявить имеющиеся в работе недочеты и узкие места, непрерывно работая над дальнейшей оптимизацией СМК и ее совершенствованием.

Таким образом, правильно сформированная СМК позволяет административно на учрежденческом уровне оперативно и рационально управлять всеми производственными (бизнес-) процессами организации, принимая решения, направленные на повышение качества оказываемой ФП.

Обязательным условием успешного внедрения системы менеджмента качества является формирование блока документов, обеспечивающих и сопровождающих функционирование всей СМК организации [28]. Основой для создания необходимого документооборота СМК могут служить предыдущие документы данного субъекта розничной торговли, доработанные в соответствии с требованиями действующих стандартов и дополненные в процессе разработки и внедрения СМК. Поэтому документация СМК организации постоянно актуализируется, совершенствуется и дополняется. Уровень проработки и качество документального блока во многом определяют эффективность СМК организации в целом [29].

Одним из основополагающих принципов формирования документального блока СМК является разработка стандартных операционных процедур (СОП), представляющих собой формализованный алгоритм трудовых пошаговых действий сотрудников (набор письменных инструкций), субъекта розничной торговли по выполнению соответствующего производственного (бизнес-) процесса. Согласно требованиям СМК, все производственные (бизнес-) процессы фармацевтической организации, влияющие на качество, эффективность и безопасность ЛП и других ТАА, должны осуществляться в строгом соответствии с СОП. При этом следует отметить, что СОП содержат строго регламентированный и задокументированный набор трудовых операций по реализации соответствующего производственного (бизнес-) процесса, позволяющего установить, что и в какой последовательности реализуется, где, когда, как и кем выполняются конкретные трудовые операции или функции. Поскольку СОП представляют собой описание конкретных действий по реализации действующих нормативно-правовых установок в условиях конкретной аптечной организации, то их использование позволяет унифицировать весь производственный (бизнес-) процесс, четко определить обязанности и ответственность сотрудников, обеспечить последовательность их пошаговых действий, успешно обучать и оценивать знания сотрудников,

уменьшать количество их ошибок, устранять дублирующие и не требующиеся операции и функции [26].

Разработка и составление СОП реализуется посредством предварительного изучения, хронометража, документирования и описания необходимого производственного (бизнес-) процесса. Как правило, разработку СОП осуществляют по ключевым производственным (бизнес-) процессам, в обязательном порядке включенным в СМК субъекта розничной торговли и подлежащих контролю. Исходя из производственной специфики, каждый субъект розничной торговли самостоятельно определяет количество и состав таких производственных (бизнес-) процессов. Все конкретно установленные и зафиксированные производственные (бизнес-) процессы обосновываются и изучаются. По каждого такому процессу определяется цель и устанавливаются: наличие требуемых ресурсов, критерии контрольных точек (с учетом требований действующего законодательства), границы ответственности и обязанностей персонала, а также порядок действия в случае невозможного выполнения трудовых операций в формате СОП.

С целью оценки приемлемости требований разработанных СОП и соответствия процедуры выполняемым трудовым операциям, обучение со-

трудников правилам работы с СОП целесообразно проводить до их утверждения. В результате по итогам проведенного обучения (анализ и изучение СОП сотрудниками), в СОП вносятся соответствующие корректировки, направленные на оптимизацию производственных (бизнес-) процессов. Аprobация СОП проводится после разработки их первичного варианта (проект документов), изучения и анализа представленных документов всеми сотрудниками, участвующими в производственном процессе. Работа по практическому применению СОП проводится с каждым сотрудником, задействованным в выполнении данной операции. В процессе апробации СОП осуществляется анализ доступности для понимания требований СОП всеми сотрудниками, обнаружения неучтенных элементов при выполнении производственного (бизнес-) процесса, обоснованность практического применения разработанного документа. После апробации СОП, проведения обучения сотрудников и внесения необходимых корректировок, руководитель субъекта розничной торговли утверждает актуализированный вариант СОП.

Алгоритм разработки и внедрения СОП в практическую деятельность субъекта розничной торговли представлен на рисунке 3.

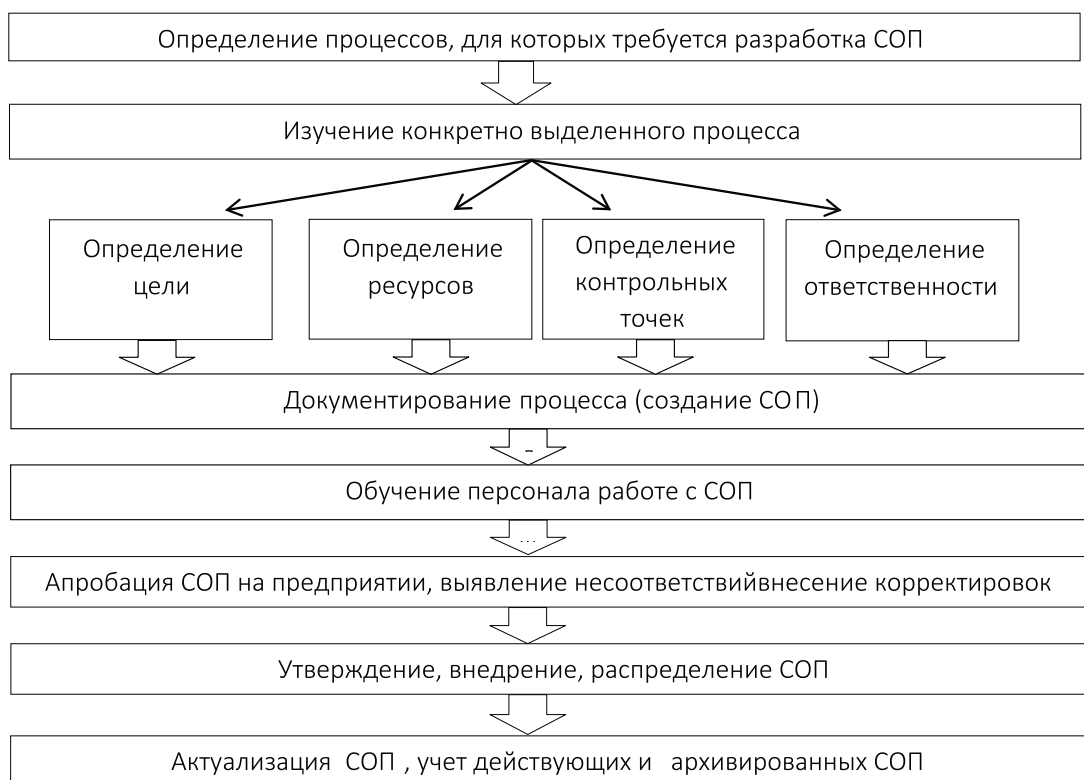


Рисунок 3 – Алгоритм разработки и внедрения стандартной операционной процедуры в субъекте розничной торговли

Поскольку нормативно–правовыми актами не регламентированы требования по количеству СОП для каждой аптечной организации, руководство

субъекта розничной торговли вправе самостоятельно определить приемлемое количество производственных (бизнес-) процессов и описать их. Однако

разработанные и описанные СОП должны охватывать выполнение всех необходимых производственных (бизнес-) процессов, влияющих на качество ЛП и ТАА в условиях конкретной аптечной организации. Независимо от организационной структуры и производственной деятельности субъекта розничной торговли к обязательным базовым производственным (бизнес-) процессам, определяющим качество, эффективность и безопасность ЛП и ТАА, относятся процессы закупки, приемки, хранения и отпуска (реализации) ЛП и ТАА. Поэтому данный блок базовых производственных (бизнес-) процессов должен осуществляться в строгом соответствии с утвержденными СОП, содержащими описание конкретных трудовых действий персонала по реализации действующих нормативно-правовых требований в условиях конкретной аптечной организации. На усмотрение руководства субъекта розничной торговли с учетом специфики в указанных базовых производственных (бизнес-) процессах могут быть предусмотрены и выделены дополнительные раз-

делы производственной деятельности, на которые аналогичным образом могут быть разработаны СОП и рабочие инструкции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования, с использованием процессного подхода, позволили обосновать и предложить методику обоснования и построения системы менеджмента качества организации, а также алгоритм разработки и внедрения СОП в работу фармацевтических организаций розничного звена. Итоги и результаты апробации предложенных методик и алгоритмов в аптечной сети ООО «Аптека-Алекс» свидетельствуют о том, что их использование направлено не только на рациональное построение и функционирование СМК организации в соответствии с требованиями действующей нормативно-правовой базы, но и способствует оптимизации административного управления всеми производственными (бизнес-) процессами фармацевтической организации розничного звена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Скрипко А.А., Геллер Л.Н. Социальная фармацевтическая помощь в Иркутской области: монография // Иркутск: Оттиск, 2014. – 119 с.
2. Клименкова А.А., Геллер Л.Н., Скрипко А.А. Система дополнительного профессионального образования в формате надлежущей аптечной практики // Система менеджмента качества: опыт и перспективы: сборник материалов научно-практической конференции. – Иркутск: ИГМУ, 2018. – С. 130–133.
3. Дьяченко Р.Г., Андреева И.Н., Бондарева Т.М., Габриелян Н.В. Концептуальная модель управления качеством фармацевтической помощи на региональном уровне // Проблемы фармацевтической науки и практики: сб. материалов III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Владикавказ, 2013. – С. 35–39.
4. Семенова С.В. Исследование дополнительных услуг, предоставляемых фармацевтическими организациями // Наука молодых – Eruditiojuvenium. – Рязань, 2017, Т. 5 № 2. – С. 306–311, DOI – 10.23888/HMJ20172306-311.
5. Гергиева И.В., Андреева И.Н., Бидарова Ф.Н., Бондарева Т.М. Выявление причинно-следственных связей между факторами, оказывающими влияние на качество лекарственной помощи на региональном уровне // Медицинский вестник Северного Кавказа. – Ставрополь, 2015. Т. 10. №3. С. 269–273, DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10063>.
6. Концепция и технологии менеджмента в отраслевом разрезе: теория и практика: монография// под научн. ред. С.А. Никитина. – Орел: ОГУ имени И.С. Тургенева, 2017. – 222 с.
7. Глембоцкая Г.Т. В лабиринтах фармацевтического менеджмента. – Москва: Литтерра, 2007. – 255 с.
8. Раздорская И.М., Занина И.А., Плохих И.В. Стратегия развития бизнес-потенциала аптечных сетей с учетом сбалансированных показателей // Фармация. – 2018. – Т. 67, № 2. – С. 46–51, DOI – <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-02-09>.
9. Карева Н.Н. Перспективные направления развития социальной ответственности аптечного бизнеса. Фармация. – 2018, Т. 67, № (5) . – С. 29–34, DOI – <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-05-06>.
10. Балашов А.И. Ненадлежащая производственная практика: модернизация системы обеспечения качества производства лекарственных средств в России // Известия высших учебных заведений. Серия: Экономика, финансы и управление производством. – Иваново, 2014 – № 1(19). – С. 72–77.
11. Морозова Т. Е., Хосева Е.Н. Организация контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств на государственном уровне за рубежом и в России // Качественная клиническая практика. – Москва, 2013, № 2 – С. 54–59.
12. Авдошкина О.И. Качество и безопасность лекарственных средств: международная стандартизация и система государственного контроля// Системное управление. – Саранск, 2014, № 3(24). – С. 2–9.
13. Подпрудников Ю.В., Немченко А.С., Андрюкова Л.Н, Емшанова С.В., Козельская Т.П., Чистякова В.В., Ишмухаметов А.А. Хрестоматия фармацевтического качества // Москва : Группа Ремедиум, 2015. – 415 с.
14. Чукреева Н.В. Концепция управления знанием процессов в организациях системы товародвижения лекарственных средств. Вестник воронежско-

- го государственного университета. Серия: химия. Биология. Фармация, 2015, №1. – С. 167–171.
15. Дремова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении // Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2009. – 412 с.
16. Рыжова О.А., Мороз Т.Л. Изменения в розничной реализации лекарственных препаратов из медицинских организаций // Инновационные технологии в фармации. Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Иркутск, 2017. – С. 206–210.
17. Мороз Т.Л., Рыжова О.А. Как внедрить систему обеспечения качества хранения и перевозки лекарственных препаратов // Заместитель главного врача. 2017. № 9. С. 62–65.
18. Неволлина, Е. В. Основные подходы к внедрению СМК в аптеке // Аптеч. бизнес. – 2008. – № 1. – С. 5–8.
19. Неволлина, Е.В. Целесообразность внедрения СМК в аптечную практику // Рос. аптеки. – 2007. – № 4. – С. 32–38.
20. Дьяченко Р.Г., Андреева И.Н., Бидарова Ф.Н. и др. Пути совершенствования управления качеством аптечных товаров и фармацевтических услуг в аптечных организациях // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 371–379.
21. Дьяченко, Р.Г. Состояние системы управления качеством в фармацевтических организациях Ставропольского края // Сб. учеб.-метод. и науч. тр. – Казань, 2014. – С. 66–70.
22. ГОСТ ИСО 9000-2015 «Национальный стандарт РФ. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь». – М.: Стандартинформ, 2015.
23. ГОСТ ИСО 9001-2015 «Национальный стандарт РФ. Системы менеджмента качества. Требования». – М.: Стандартинформ, 2015.
24. ГОСТ Р ИСО 9004-2010 «Национальный стандарт РФ. Менеджмент для достижения устойчивого успеха организации. Подход на основе менеджмента качества». – М.: Стандартинформ, 2010.
25. Репин В.В. Бизнес-процессы компании: построение, анализ, регламентация // Москва: РИА «Стандарты и качество», 2004. – 398 с.
26. Кондратьев В.В., Кузнецов М.Н. Показываем бизнес-процессы от модели процессов компании до регламентов процедур // Москва: Эксмо, 2008. – 256 с.
27. Рогов О.А., Давидов С.Б. Элементы системы качества в аптечных организациях // Современная организация лекарственного обеспечения. – Москва, 2018, № 2. – С. 111–113, DOI – <https://doi.org/10.30809/solo.2.2018.35>.
28. Дремова Н.Б., Коржавых Э.А. Лекарственное средство как многомерный объект // Фармацевтическая промышленность. – 2005, № 5. – С. 59–69.
29. Клименкова А.А., Геллер Л.Н., Скрипко А.А. Разработка, внедрение и реализация системы менеджмента качества в аптечных и медицинских организациях, осуществляющих розничную торговлю лекарственными препаратами и товарами аптечного ассортимента. – Иркутск: Форвард, 2018 – 321 с.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРЫ

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

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

Скрипко Анна Анатольевна – кандидат фарма-

цевтических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России». E-mail: anna_kulakova@mail.ru.

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

Федоренко Наталья Васильевна – директор ООО «Аптека-Алекс». E-mail: fedorenkoval@mail.ru.

