

2020 Том / Volume VIII

№ 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

АРЕПЛИВИР

(ФАВИПИРАВИР)

Уже в **1-й день** приема:

- Блокирует размножение вируса в организме¹
- Запускает процессы самоуничтожения вирусных частиц¹

Эффективность терапии **АРЕПЛИВИР**ом²:

**УСКОРЕННАЯ
ЭЛИМИНАЦИЯ ВИРУСА**
(по данным ПЦР)
у 98% пациентов

**ПЕРЕВОД НА АМБУЛАТОРНОЕ
НАБЛЮДЕНИЕ ИЛИ ПОЛНОЕ
ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ**
у 90% пациентов



**УЛУЧШЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ КТ
У АБСОЛЮТНОГО БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ**

АРЕПЛИВИР обладает благоприятным
профилем **безопасности**²

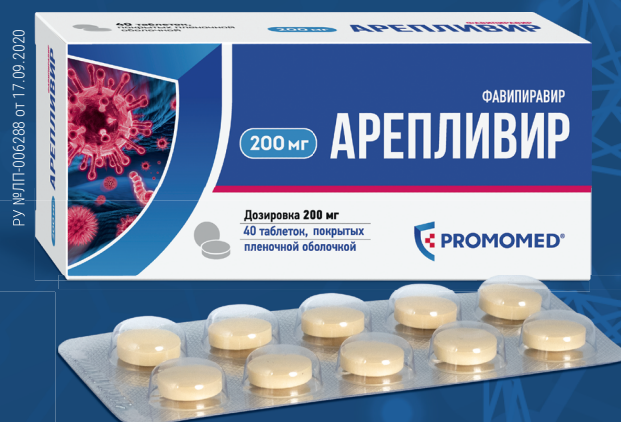
Краткая инструкция по применению АРЕПЛИВИР®. Международное непатентованное или группировочное название: Фавипиравир. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: фавипиравир 200 мг. **Показания к применению:** Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). **Способ применения и дозы:** Внутрь, за 30 мин до еды. Для пациентов с массой тела <75 кг по 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 600 мг (3 таблетки) 2 раза в день; для пациентов с массой тела ≥75 кг по 1800 мг (9 таблеток) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 800 мг (4 таблетки) 2 раза в день. Общая продолжительность курса лечения составляет 10 дней или до подтверждения элиминации вируса, если наступит ранее (два последовательных отрицательных результата ПЦР-исследования, полученных с интервалом не менее 24 часов). **Фармакодинамика*:** Фавипиравир ингибирует вирус SARS-CoV-2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). EC50 в клетках Vero E6 составляет 61,88 нмоль, что соответствует 9,72 мкг/мл. **Механизм действия:** Фавипиравир метаболизируется в клетках до рибозилтрифосфата фавипиравира (РТФ фавипиравира) и избирательно ингибирует РНК-зависимую РНК полимеразу, участвующую в репликации вируса. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к фавипиравиру или любому компоненту препарата АРЕПЛИВИР. Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс C по классификации Чайлд-Пью). Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ <30 мл/мин). Беременность или планирование беременности. Период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. Побочные действия*: гиперурикемия, гипертриглицеридемия, диарея, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), нейтропения, лейкопения. Применение при беременности и в период грудного вскармливания*: Препарат АРЕПЛИВИР противопоказан беременным, а также мужчинам и женщинам во время планирования беременности. При назначении препарата АРЕПЛИВИР женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2-х лет), необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема препарата. Необходимо использовать эффективные методы контрацепции (презерватив со спермицидом) во время приема препарата и после его окончания: в течение 1 месяца женщинам и в течение 3 месяцев мужчинам. При назначении препарата АРЕПЛИВИР кормящим женщинам необходимо прекратить грудное вскармливание на время приема препарата и в течение 7 дней после его окончания, так как основной метаболит фавипиравира попадает в грудное молоко. Условия хранения: При температуре не выше 25 °C во вторичной упаковке. Срок годности: 2 года. Регистрационный номер: ЛП-006288 от 17.09.2020. Условия отпуска: по рецепту. **Производитель:** АО «Биохимик», Россия, г. Саранск, ул. Васенко, 15А. Тел.: (8342) 38-03-68.

*Для получения более подробной информации следует обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата.

¹ Kimiyasu Shiraki, et al. Pharmacology & Therapeutics 209 (2020) 107512, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>

² Клинико-статистический отчет о результатах клинического исследования: «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19», август 2020

ПРЕПАРАТ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19



**Своевременное начало
направленной противовирусной
терапии АРЕПЛИВИРом у
широкого круга пациентов с
COVID-19 клинически и
фармакоэкономически
целесообразно для глобальной
защиты населения в условиях
пандемии.**

Информация предназначена для специалистов здравоохранения



ООО «ПРОМОМЕД ДМ» 129090, Россия,
Москва, Проспект Мира, д.13, стр. 1
Тел.: +7 (495) 640-25-28
e-mail: reception@promo-med.ru
www.promo-med.ru

Информационный материал № AP-02-08/2020

Научно-практический журнал

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Периодичность 6 номеров в год

Том 8, Выпуск 3, 2020

Свидетельство регистрации СМИ:
ПИ №ФС77–67428 от 13.10.2016 г.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Главный редактор

Петров Владимир Иванович академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Заместители главного редактора

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

Воронков Андрей Владиславович доктор медицинских 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 / Дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии** могут быть рассмотрены любыми членами редакционной коллегии.

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

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

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

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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

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

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

Телефон: +7 (8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183

Формат А4, тираж 1000 экз. Цена свободная.

Журнал «Фармация и фармакология» включен в перечень рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК), Scopus, Web of Science (ESCI), РИНЦ, eLibrary, ВИНТИ, РГБ, КиберЛенинка, Соционет, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «Амирит», 410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 88.

© ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2020
© Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, 2020
© Авторы, 2020

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

Scientific and practical journal

Volume VIII, Issue 3, 2020

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

Andrew V. Voronkov

PhD (Medicine), 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

Founder: Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

Editors office address: 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

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

Phone number: +7(8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Union catalogue. Russian Press / Newspapers and journals. Code 94183

A4 size, 1000 issues circulation. Price free

Journal "Pharmacy & Pharmacology" is recommended International Committee Of Medical Journal Editors and included in Higher Attestation Commission, Scopus, Web of Science (ESCI), Russian citation database, eLibrary, ARISTI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RSL (Russian State Library), CyberLeninka, Socionet, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Printed in the LLC "Amirit" in accord with provided materials, 410004, Saratov, 88, Chernishevsky Str.

© Volgograd State Medical University, 2020

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2020

©Authors, 2020

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

*Л.А. Балыкова, В.Ф. Павелкина, Н.В. Шмырева,
Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева, О.И. Шепелева,
Р.З. Альмяшева*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ
ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ
С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
(COVID-19).....150

*Э.Б. Белан, Е.М. Никифорова, Т.Е. Заячникова,
И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая*

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
РИБОМУНИЛА У ДЕТЕЙ С ВИРУС-
ИНДУЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....160

*П.Д. Колесниченко, О.В. Щеблыкина, Н.И. Нестерова,
Д.В. Щеблыкин, А.В. Нестеров, М.В. Покровский,
М.А. Жученко, А.В. Тверской, К.М. Резников*

АДДИТИВНОЕ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА
И ЭРИТРОПОЭТИНА ЧЕЛОВЕКА НА МОДЕЛИ
ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У КРЫС169

Е.А. Солёнова, С.И. Павлова

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ИММУНОТРОПНЫЕ
СВОЙСТВА ИЗОЛИКВИРИТИГЕНИНА
ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ СТАФИЛОКОККОВОЙ
ИНФЕКЦИИ У МЫШЕЙ181

*L.A. Balykova, V.F. Pavelkina, N.V. Shmyreva,
N.A. Pyataev, N.M. Selezneva, O.I. Shepeleva,
R.Z. Almyasheva*

EFFICACY AND SAFETY OF SOME
ETIOTROPIC THERAPEUTIC SCHEMES
FOR TREATING PATIENTS
WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION
(COVID-19).....150

*E.B. Belan, E.M. Nikiforova, T.E. Zayachnikova,
I.N. Shishimorov, O.V. Magnitskaya*

CLINICAL-IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS
OF RIBOMUNYL IN CHILDREN WITH VIRUS-
INDUCED BRONCHIAL ASTHMA.....160

*P.D. Kolesnichenko, O.V. Scheblykina, N.I. Nesterova,
D.V. Scheblykin, A.V. Nesterov, M.V. Pokrovskiy,
M.A. Zhuchenko, A.V. Tverskoy, K.M. Reznikov*

ADDITIVE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF
3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVES AND HUMAN
ERYTHROPOETIN ANALOGUE
ON A HEMORRHAGIC STROKE MODEL IN RATS169

E.A. Solyonova, S.I. Pavlova

ANTIBACTERIAL AND IMMUNOTROPIC
PROPERTIES OF ISOLIKVIRITIGENIN
IN GENERALIZED STAPHYLOCOCCAL
INFECTION IN MICE181

Организация и экономика фармацевтического дела / Organization and Economy of Pharmacy

И.А. Кирищина, А.В. Солонина, В.Н. Михайлова

КОНЦЕПТУАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
И АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРЕВЕНТИВНОГО ПОДХОДА
ПРИ ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ИНФОРМАЦИОННО-
КОНСУЛЬТАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОВИЗОРА
В СИСТЕМЕ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ.....195

I.A. Kirshchina, A.V. Solonina, V.N. Michailova

CONCEPTUALLY-THEORETICAL JUSTIFICATION
AND UPDATING OF THE PREVENTIVE APPROACH
IN THE IMPLEMENTATION OF A PHARMACIST'S
INFORMATION CONSULTANCY SERVICES
IN THE PUBLIC HEALTH SYSTEM195

Обзоры, лекции / Reviews, Lectures

*М.А.Э.Х. Эль Муссави, Ж.В. Мироненкова,
С.З. Умаров, О.И. Кныш, О.Д. Немытых*

КОМПАРАТИВНЫЙ АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ ЛИВАНА.
ПЕРСПЕКТИВЫ СОТРУДНИЧЕСТВА
С РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИЕЙ.....205

*M.A.E. El Moussawi, Zh.V. Mironenkova,
S.Z. Umarov, O.I. Knysh, O.D. Nemytykh*

COMPARATIVE ANALYSIS OF LEBANON DEVELOPMENT.
PROSPECTS FOR COOPERATION
WITH THE RUSSIAN FEDERATION205

УДК 615.038



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

Л.А. Балыкова, В.Ф. Павелкина, Н.В. Шмырева, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева,
О.И. Шепелева, Р.З. Альмяшева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Получено 20.09.2020

Рецензия (1) 15.10.2020

Рецензия (2) 20.10.2020

Принята к печати 22.10.2020

Цель. Оценка эффективности и безопасности препарата Фавипиравир («Арепливир») в сравнении со стандартной этиотропной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Материалы и методы. Исследование проводилось в рамках открытого рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата «Арепливир», таблетки 200 мг, покрытые пленочной оболочкой, (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Режим дозирования фавипиравира: 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и 600 мг 2 р/сут в 2–14 дни. В исследование включено 39 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекции, среднетяжелого течения с развитием пневмонии. Группа сравнения (22 больных) получала стандартную этиотропную терапию, назначенную в соответствии с действующей версией временных методических рекомендаций по диагностике и лечению COVID-19, представленную преимущественно Гидроксихлорохином (режим дозирования по 800 мг в 1-й день, далее по 400 мг в 2–7 дни) и Азитромицином по 500 мг 1 раз в день в течение 5 дней. Основная группа (17 пациентов) получала в качестве этиотропной терапии препарат Фавипиравир («Арепливир»).

Результаты. В основной группе было отмечено сокращение времени исчезновения лихорадки (на 1,36 дней $p < 0,05$), более высокая скорость редукции воспалительных изменений в легких по данным компьютерной томографии (38,4% против 14,9%, $p < 0,05$) и более низкий уровень лактата (на 27,1%, $p < 0,05$) крови к концу курса лечения по отношению к группе сравнения. Оценка эффективности терапии по категориальной порядковой шкале клинического улучшения и уровня сатурации кислорода крови выявила сходную положительную динамику у пациентов, получавших различные схемы этиотропной терапии. Также у всех пациентов тесты на наличие SARS-CoV-2 по завершению курса лечения показали отрицательные результаты. Значимые различия между группами терапии по общей частоте нежелательных явлений отсутствовали. Большая часть нежелательных явлений касалась гепатотоксичности, при этом преимущественно отмечалось клинически значимое повышение аланинаминотрансферазы. Кардиотоксическое действие в виде клинически значимого удлинения скорректированного интервала QT (QTc) на стандартной электрокардиограмме имело место на 5-й день лечения в группе стандартной терапии, тогда как в основной группе подобных нежелательных реакций отмечено не было. Серьезных нежелательных реакций у пациентов основной группы не зарегистрировано.

Заключение. Эффективность препарата Фавипиравир («Арепливир») в терапии новой коронавирусной инфекции по ряду изучаемых показателей превосходит эффективность стандартной этиотропной терапии. Учитывая полученные результаты, препарат Фавипиравир («Арепливир») может быть рекомендован для лечения больных новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, этиотропная терапия, Фавипиравир («Арепливир»), компьютерная томография, скорректированный интервал QT

Список сокращений: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); аланинаминотрансфераза (АлТ); аспартатаминотрансфераза (АсТ); артериальное давление (АД); верхние границы нормы (ВГН); Временные методические рекомендации (ВМР); категориальная порядковая шкала клинического улучшения (КПШКУ); компьютерная томография (КТ); скорректированный интервал QT (QTc); креатинфосфокиназа (КФК); нежелательные явления (НЯ); полимеразная цепная реакция (ПЦР); протромбиновое время (ПТВ); сатурация кислорода крови (SpO₂); серьезные нежелательные явления (СНЯ); С-реактивный белок (СРБ); частота дыхания (ЧД); частота сердечных сокращений (ЧСС); электрокардиограмма (ЭКГ).

Для цитирования: Л.А. Балыкова, В.Ф. Павелкина, Н.В. Шмырева, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева, О.И. Шепелева, Р.З. Альмяшева. Сравнительная эффективность и безопасность различных схем этиотропной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Фармация и фармакология*. 2020;8(3):150-159. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159

© Л.А. Балыкова, В.Ф. Павелкина, Н.В. Шмырева, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева, О.И. Шепелева, Р.З. Альмяшева, 2020

For citation: L.A. Balykova, V.F. Pavelkina, N.V. Shmyreva, N.A. Pyataev, N.M. Selezneva, O.I. Shepeleva, R.Z. Almyasheva. Efficacy and safety of some etiotropic therapeutic schemes for treating patients with novel coronavirus infection (COVID-19). *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(3):150-159. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159

EFFICACY AND SAFETY OF SOME ETIOTROPIC THERAPEUTIC SCHEMES FOR TREATING PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

L.A. Balykova, V.F. Pavelkina, N.V. Shmyreva, N.A. Pyataev, N.M. Selezneva,
O.I. Shepeleva, R.Z. Almyasheva

National Research Ogarev Mordovia State University
68, Bol'shevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Received 20 September 2020 Review (1) 15 October 2020

Review (2) 20 October 2020

Accepted 22 October 2020

The aim of the study is to assess the efficacy and safety of the Favipiravir (Areplivir) drug, compared to the standard etiotropic therapy in the patients hospitalized with COVID-19.

Material and methods. The research was conducted as a part of an open, randomized, multicenter comparative study of the efficacy and safety of Areplivir, 200 mg film-coated tablets ("PROMOMED RUS" LLC, Russia), in the patients hospitalized with COVID-19. The dosing regimen of Favipiravir was 1600 mg twice a day on the 1st day and 600 mg twice a day on days 2–14. Thirty nine patients were enrolled into the study with a laboratory-established diagnosis of a new type of Coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 (confirmed) of moderate severity, with pneumonia. The group of comparison (22 patients) received standard etiotropic therapy, prescribed in accordance with the current version of the temporary guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19, represented mainly by Hydroxychloroquine with the dosage regimen of 800 mg on the 1st day, then 400 mg on days 2–7, and Azithromycin 500 mg once a day for 5 days. The main group (17 patients) received Favipiravir (Areplivir) as etiotropic therapy.

Results. In the main group, the time period until fever disappeared was found to be 1.36 days shorter than in the group of comparison ($p < 0.05$); there was a higher rate of the reduction of inflammatory changes in the lungs according to the computer tomography data (38.4% vs 14.9%, $p < 0.05$). By the end of the treatment, there was also a lower lactate level in the blood (27.1%, $p < 0.05$) than in the patients of the group of comparison. The evaluation of the drug efficacy according to the Categorical Ordinal Scale of Clinical Improvement and measurements of oxygen saturation in the blood, manifested similar positive dynamics in the patients treated according to various etiotropic therapy regimens. By the end of the treatment, the RNA SARS-CoV-2 tests were also negative in all the patients. As for the overall frequency of adverse events (AEs), no relevant distinctions were found between the groups. A greater part of AEs was related to hepatotoxicity, with a predominantly clinically relevant increase in alanine aminotransferase (ALT). A clinically relevant prolongation of the corrected QT interval on the standard ECG was found to occur in the standard-therapy group on day 5, while no serious AEs were registered in the main group. No serious adverse reactions were registered in patients of the main group.

Conclusion. The efficacy of the Favipiravir (Areplivir) therapy for the novel coronavirus infection has proved to be superior to the efficacy of the standard etiotropic therapy in a number of aspects. Basing on the obtained findings, Favipiravir (Areplivir) drug can be recommended for treating patients with the novel coronavirus infection of moderate severity.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, etiotropic therapy, Areplivir, computer tomography, corrected QT-interval

Abbreviations: activated partial thromboplastin time (APTT); alanine aminotransferase (ALT); aspartate aminotransferase (AST); blood pressure (BP); upper limits of the norm (UHN); Temporary guidelines (TMR); a categorical ordinal scale of clinical improvement (CPSA); computed tomography (CT); corrected QT interval (QTc); creatine phosphokinase (CPK); adverse event (AE); polymerase chain reaction (PCR); prothrombin time (PTT); blood oxygen saturation (SpO_2); serious adverse events (SAEs); C-reactive protein (CRP); respiratory rate (RR); heart rate (HR); electrocardiogram (ECG).

ВВЕДЕНИЕ

Сразу три эпидемии коронавирусной инфекции, возникшие одна за другой, ознаменовали начало двадцать первого века: тяжелый острый респираторный синдром, вызванный SARS-CoV (атипичная пневмония), ближневосточный респираторный синдром, причиной которого явился MERS-CoV, и, наконец, тяжелый острый респираторный синдром, вызванный SARS-CoV-2, или так называемая новая коронавирусная инфекция или COVID-19 [1]. COVID-19 намного опережает предыдущие эпидемии коронавирусной инфекции по числу зараженных лиц уже в первые

полгода и степени тяжести легочного повреждения. В настоящее время, пока вакцинация против COVID-19 не стала доступной в массовом порядке и не оценены ее отдаленные эффекты, широко изучается эффективность различных режимов этиотропной терапии, а также лекарственных препаратов для патогенетического лечения, действие которых направлено на подавление вторичных эффектов цитокинового шторма и/или модуляцию иммунной системы организма, а также блокаду некоторых специфических звеньев патогенеза новой коронавирусной инфекции (в частности, гиперкоагуляции) [2–4].

Известно, что у большинства пациентов COVID-19 протекает в легкой или среднетяжелой форме, однако, примерно в 5–8% случаев возможны серьезные, потенциально опасные для жизни проявления и осложнения, что диктует острую необходимость разработки и внедрении в практику новых эффективных этиотропных препаратов [5, 6]. Несмотря на несколько сотен уже проведенных и еще продолжающихся клинических исследований по оценке эффективности и безопасности различных противовирусных средств при новой коронавирусной инфекции, препаратов с однозначно доказанной эффективностью, по мнению Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время нет. В большинстве испытаний имела место лишь одна группа вмешательства без параллельного контроля, некоторые лекарственные средства до сих пор применяются на основе либо исследований *in vitro*, либо экстраполированных данных, либо наблюдательных исследований [7–9].

Наиболее изученными в плане эффективности и безопасности, в том числе в рандомизированных исследованиях, средствами этиотропной терапии являются Гидроксихлорохин, Хлорохин и Мефлохин, как в монотерапии, так и в комбинации с Азитромицином, Умифеновир, Ремдесивир, Лопинавир/Ритонавир с Интерфероном бета-1b и Фавипиравир [10–16]. Однако только Ремдесивир и Фавипиравир обладают не только высокой эффективностью, но и избирательностью действия, блокируя РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса SARS-CoV-2, однако Фавипиравир обладает двойным механизмом действия, индуцируя летальные мутации вирусной РНК, способствуя снижению вирусной нагрузки [17–19].

ЦЕЛЬЮ исследования была сравнительная оценка эффективности и безопасности применения препарата Фавипиравир («Арепливир», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) и стандартной этиотропной терапии, назначаемой в соответствии с Временными методическими рекомендациями (ВМР) Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 6 от 28.04.2020 и версия 7 от 03.06.2020).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось во время пандемического подъема заболеваемости COVID-19 в Республике Мордовия (в период с 01.06.2020 по 01.08.2020) в исследовательском центре ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» в рамках открытого рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата «Арепливир», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), у пациентов, госпитализированных

с COVID-19. В данной статье представлены данные пациентов, госпитализированных только в вышеназванный центр. Рассматриваемая выборка включала 39 пациентов в возрасте от 21 года до 73 лет с лабораторно установленным диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная), среднетяжелая форма с развитием двусторонней полисегментарной пневмонии». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (Протокол № 85 от 27.05.2020 г.), а также прошло рецензирование в международном реестре клинических исследований clinicaltrials.gov (NCT04542694). Больные были госпитализированы в стационары г. Саранск и г. Рузаевка. Диагноз устанавливали в соответствии с ВМР и подтверждали методом ПЦР. У всех пациентов выделена РНК SARS-CoV-2 в биоматериале, полученном при заборе мазка из носо- и/или ротоглотки.

Критериями включения в исследование были: подписание и датирование пациентом формы информированного согласия; мужской или женский пол; возраст от 18 до 80 лет включительно; госпитализация пациента не более чем за 48 ч до начала приема этиотропной терапии; положительный результат ПЦР-анализа на наличие РНК SARS-CoV-2; согласие пациента использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3-х недель после его окончания.

Критериями невключения были: невозможность проведения процедуры компьютерной томографии (КТ) (например, гипсовая повязка или металлические конструкции в области исследования); потребность в проведении лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии; нарушение функции печени с повышением уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АлТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АсТ)) ≥ 2 верхних границ нормы (ВГН) и/или общий билирубин $\geq 1,5$ ВГН; нарушение функции почек (клиренс креатинина < 45 мл/мин); положительный анализ на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и/или С; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК; синдром мальабсорбции или другое клинически значимое заболевание желудочно-кишечного тракта, которое могло повлиять на всасывание исследуемого препарата; наличие в анамнезе злокачественных новообразований; алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе; психическая патология в анамнезе или подозрение на ее наличие; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания, которые угрожали жизни или ухудшали прогноз пациента; беременность или ее планирование, кормление грудью.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы. Первая группа (группа сравнения, $n=22$) получала стандартную этиотропную терапию, назначенную в соответствии со схемами, представленными в ВМР. В качестве этиотропной терапии 12 пациентов (54,5%)

получали комбинацию Гидроксихлорохина и Азитромицина, 8 пациентов (36,4%) – Гидроксихлорохин в монотерапии, 2 пациента (9,1%) – Лопинавир/Ритонавир. Режим дозирования препаратов составил: для Гидроксихлорохина 800 мг в первый день (400 мг 2 р/сут); далее 400 мг/сут (200 мг 2 р/сут) в течение 2–7 дней; для Азитромицина – 500 мг 1 раз в сутки 5 дней; Лопинавир/Ритонавир – 400 мг+100 мг перорально каждые 12 ч в течение 14 дней. Возраст больных колебался от 21 года до 73 лет (средний возраст – $47,5 \pm 1,99$ лет). Вторая группа (основная, включавшая 17 пациентов 30–67 лет, средний возраст – $47,12 \pm 2,26$ лет) получала в качестве этиотропной терапии препарат Фавипиравир («Арепливир») по схеме: в 1-й день – 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в сутки; со 2 по 14 дни лечения – 600 мг (3 таблетки) 2 раза в сутки. Пациентам основной группы, не разрешалось принимать никакие препараты этиотропной терапии COVID-19, рекомендованные ВМР, а также любые другие противовирусные средства.

Исследуемые параметры

Согласно протоколу исследования, оценивались: клинический статус по категориальной порядковой шкале клинического улучшения, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (табл. 1); результаты теста на наличие РНК SARS-CoV-2; температура тела; изменения в легких по данным КТ при помощи «эмпирической» визуальной шкалы (таблица 2); необходимость перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии; необходимость применения неинвазивной вентиляции легких; необходимость применения искусственной вентиляции легких; частота случаев со смертельным исходом; возникновение нежелательных явлений (НЯ) / серьезных НЯ (СНЯ); жизненно важные показатели (уровни артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД)); данные физического обследования; клинический анализ крови; биохимический анализ крови (АлТ, АсТ, общий белок, креатинин, мочевины, мочевая кислота, общий билирубин, глюкоза, С-реактивный белок (СРБ), креатинфосфокиназа (КФК), ферритин, лактат; коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), фибриноген, D-димер); данные пульсоксиметрии (SpO_2); общий анализ мочи (рН, удельный вес, белок, глюкоза, эритроциты, лейкоциты); тест на беременность для женщин, способных к деторождению; ЭКГ с расчетом скорректированного интервала QT (QTc) по формуле Bazett; данные анализа крови на ВИЧ, сифилис, гепатит В и С. Для выполнения исследований использовано следующее оборудование: клинический анализ крови – гематологический анализатор Micros ES 60, Horiba ABX (Франция), биохимический анализ – анализатор биохимический HUMASTAR 600, Human GmbH (Германия), коагулограмма – анализатор-коагулометр KC 1

Delta, Tcoag (Ирландия), анализ мочи – уринолизатор Combilyzer 13, Human GmbH (Германия). Анализы выполняли с помощью сертифицированных наборов реактивов по протоколам фирм-изготовителей. Данные коагулограммы и КТ легких анализировали при поступлении пациента в стационар и на 15-й день терапии, оценку продолжительности интервала QTc и лабораторных показателей проводили в день поступления больного в стационар, на 5-й и 15-й день терапии, об элиминации вируса судили по отсутствию РНК SARS-CoV-2 на 10-й и 11-й день от начала лечения.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, USA) и Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA). Обработка в плане описательной статистики выполнена с определением средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). Сравнение средних показателей было проведено с помощью критерия t-Стьюдента (при нормальном распределении признака) или непараметрических критериев Вилкоксона (для парных выборок) и Манна-Уитни (для непарных выборок). Выбор критерия (параметрический или непараметрический) осуществлялся после проверки типа распределения данных на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для определения значимости и достоверности различий качественных признаков между группами сравнения использовался анализ таблиц сопряженности с вычислением точного критерия χ^2 по Пирсону. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена оценка времени (в днях) до исчезновения лихорадки. Критерием явилось время до снижения температуры тела менее $37,2^\circ\text{C}$ в течение как минимум 3 дней подряд без приема жаропонижающих препаратов. В группе сравнения время до исчезновения лихорадки составило $6,36 \pm 0,56$ дней, в основной группе – $5,00 \pm 0,34$ дней. Различия между группами достоверно ($p < 0,05$). Это свидетельствует о более эффективном терапевтическом воздействии на лихорадочную реакцию в группе, получающей Фавипиравир («Арепливир»).

Показано, что на 15-й день наблюдения в основной группе состояние пациентов оценивалось в $1,59 \pm 0,17$ баллов (категорий) по категориальной порядковой шкале клинического улучшения, против $3,24 \pm 0,11$ категорий при поступлении в стационар ($p < 0,001$). В группе сравнения наблюдалась сходная положительная динамика: состояние пациентов по категориальной порядковой шкале на 15-й день терапии было оценено в $1,95 \pm 0,15$ категорий против $3,36 \pm 0,10$ начале наблюдения ($p < 0,001$). Значимых различий между группами не получено ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Категориальная порядковая шкала клинического улучшения
(Ordinal Scale for Clinical Improvement) [20]

Состояние пациента	Описание	Категория
Неинфицированный	Отсутствуют клинические и вирусологические признаки инфекции	0
Амбулаторный	Отсутствуют ограничения деятельности	1
	Ограничения деятельности	2
Госпитализирован – нетяжелое течение заболевания	Госпитализирован, кислородная терапия	3
	Отсутствует	4
	Оксигенация с помощью маски или назальной канюли	4
	Оксигенация с помощью маски или назальной канюли	4
– тяжелое течение заболевания	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
	Интубация или механическая вентиляция	6
	Вентиляция + дополнительная поддержка органов – вазопрессоры, заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)	7
	Вентиляция + дополнительная поддержка органов – вазопрессоры, заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)	7
Умерший	Смерть	8

Таблица 2 – «Эмпирическая» визуальная шкала
для оценки выраженности изменений в легких по данным КТ

Описание	Значение
Отсутствие характерных проявлений	КТ-0
Минимальный объем/распространенность <25% объема легких	КТ-1
Средний объем/распространенность 25–50% объема легких	КТ-2
Значительный объем/распространенность 50–75% объема легких	КТ-3
Критический объем/распространенность >75% объема легких	КТ-4

Таблица 3 – Оценка изменений в легких по данным КТ

Показатели КТ	Группа сравнения M ± m (n=22)		Основная группа, M ± m (n=17)		P
	При поступлении	15-й день терапии	При поступлении	15-й день терапии	
Площадь поражения легких, %	31,41±2,27	26,73±3,11	26,62±2,59	16,4±1,98*	<0,05
Объем поражения легких, по эмпирической визуальной шкале	1,73±0,097	1,59±0,14	1,65±0,12	1,24±0,11	<0,05

Примечание: p – достоверность различий между показателями основной группы и сравнения на 15-й день терапии; * – достоверность различий между показателями в динамике заболевания на фоне лечения

Таблица 4 – Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования

Нежелательные явления (НЯ)	Группа сравнения, m (n, %)	Основная группа, m (n, %)	P
Все НЯ	31 (16, 72,7%)	23 (11, 64,7%)	>0,05
НЯ с вероятной связью с приемом препаратов этиотропной терапии	5 (5, 22,7%)	0 (0, 0%)	<0,05
НЯ с возможной связью с приемом препаратов этиотропной терапии	27 (15, 68,2%)	23 (11, 64,7%)	>0,05
Клинически значимое повышение АлТ	11 (11, 50%)	10 (10, 58,8%)	>0,05
Клинически значимое повышение АсТ	5 (5, 22,7%)	8 (8, 47,1%)	>0,05
Кожная сыпь	3 (2, 9,1%)	2 (2, 11,8%)	>0,05
Клинически значимое удлинение QTc	5 (5, 22,7%)	0 (0, 0%)	<0,05
Клинически значимая гипергликемия	4 (4, 18,2%)	2 (2, 11,8%)	>0,05
Клинически значимое повышение КФК	1 (1, 4,5%)	0 (0, 0%)	>0,05
Клинически значимая лейкоцитурия	1 (1, 4,5%)	0 (0, 0%)	>0,05
Клинически значимая эритроцитурия	1 (1, 4,5%)	1 (1, 5,9%)	>0,05

Примечание: m – количество случаев НЯ; n – количество пациентов с НЯ в группе (проценты считаются от общего количества пациентов в группе); p – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения

Таблица 5 – Оценка продолжительности интервала QTc на фоне различных схем лечения

Время исследования	Продолжительность QTc, мс		p
	Группа сравнения, M±m (n=22)	Основная группа, M±m (n=17)	
При поступлении	394,65±3,99	400,71±6,41	>0,05
5-й день терапии	411,08±6,71*	392,33±5,19	<0,05
15-й день терапии	396,44±4,37	398,26±5,49	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения; * – достоверность различий по отношению к показателям при поступлении

Таблица 6 – Показатели коагулограммы на фоне различных методов лечения

Показатели (референтные интервалы)	Группа сравнения M ± m (n = 22)		Основная группа, M ± m (n = 17)		p
	При поступлении	15-й день терапии	При поступлении	15-й день терапии	
АЧТВ (24–34 сек)	28,78±1,71	27,45±1,73	30,31±1,66	26,029±1,27	>0,05
ПТВ (9–16 сек)	13,90±0,32	13,49±0,37	13,67 ± 0,32	13,02±0,30	>0,05
Фибриноген (200–400 мг/дл)	342,52±24,87	337,69±16,02	330,51±23,95	372,29±25,49	>0,05
Д-димер (0–386 нг/мл)	484,59±135,30	422,95±118,38	471,35±156,30	409,47±131,92	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между показателями основной группы и сравнения на 15-й день терапии

Таблица 7 – Показатели биохимического анализа крови на фоне различных методов лечения

Показатели (референтные интервалы)	Группа сравнения M±m (n=22)			Основная группа, M±m (n=17)			p
	При посту- плении	5-й день терапии	15-й день терапии	При посту- плении	5-й день терапии	15-й день терапии	
Билирубин (2,7–21 мкмоль/л)	9,90±0,98	10,93±0,93	12,10±1,19*	10,52±0,97	10,73±1,24	11,50±1,39	>0,05
АлТ (5–41 ед/л)	32,85±3,57	49,77±6,93*	91,57±26,81*	33,58±4,01	70,88±11,89*	102,2±20,0*	>0,05
АсТ (3–35 ед/л)	31,82±2,68	33,61±2,50	36,76±4,17	33,94±2,83	38,88±5,99	50,06±9,27	>0,05
Мочевина (3,5–8,3 ммоль/л)	5,68±0,40	6,07±0,38	5,92±0,45	5,15±0,31	5,46±0,46	5,62±0,54	>0,05
Креатинин (51–115 мкмоль/л)	85,50±4,12	86,41±4,84	90,36±3,97	98,65±14,75	90,81±5,11	91,06±5,54	>0,05
Лактат (0,5–2,2 ммоль/л)	3,57±0,46	5,12±0,54*	5,42±0,60*	3,20±0,24	3,99±0,47	3,95±0,37	<0,05
СРБ (0–6 мг/л)	22,90±4,75	15,93±3,89*	11,19±3,56*	25,43±6,28	10,38±2,16*	12,51±2,51*	>0,05
Ферритин (20–250 мкг/л)	150,0±18,66	155,1±24,58	192,9±28,06	220,3±30,93	265,1±37,76	242,6±32,84	>0,05
Мочевая кислота (200–420 мкмоль/л)	243,0±17,64	240,9±13,46	280,1±14,71*	250,3±13,99	243,1±12,62	322,4±28,8*	>0,05
КФК (24–171 ед/л)	95,0±38,68	87,64±31,82	54,68±8,66	80,76±26,87	47,88±8,95	38,24±6,07	>0,05
Глюкоза (3,5–6,4 ммоль/л)	6,16±0,65	7,12±0,85	7,47±1,06	5,80±0,37	6,52±0,59	5,79±0,66	>0,05
Общий белок (64–87 г/л)	69,68±1,07	68,64±1,11	67,18±1,27	70,41±0,86	68,18±1,37	66,76±1,92	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения на 15-й день терапии; * – достоверность различий между показателями в динамике заболевания на фоне лечения

Исследование насыщение крови кислородом является весьма важным для оценки выраженности гипоксемии и дыхательной недостаточности. С этой целью всем пациентам проводилась пульсоксиметрия с измерением сатурации кислорода крови (SpO_2) и установлена положительная динамика данного показателя в обеих группах. Так, у больных основной группы при инициации терапии этот показатель соответствовал $94,47 \pm 0,47\%$, а в динамике увеличился до $97,88 \pm 0,26\%$ ($p < 0,001$). При этом, у пациентов группы сравнения SpO_2 при поступлении в стационар составляла $94,68 \pm 0,31\%$, а к 15-му дню наблюдения она значительно повышалась, достигая $97,86 \pm 0,20\%$ ($p < 0,001$).

Для оценки динамики изменений в легких использована КТ, которая имеет высокую чувствительность в выявлении вирусно-опосредованных изменений в легких, в том числе, специфичных для COVID-19. Применение КТ целесообразно как для первичной оценки состояния органов грудной клетки у пациентов с тяжелыми прогрессирующими формами заболевания, а также для дифференциальной диагностики выявленных изменений и оценки динамики процесса. В ряде случаев КТ позволяет выявить типичные легочные изменения у пациентов с COVID-19 еще до появления положительных лабораторных тестов. Для унификации быстрой визуальной оценки объема уплотнения легочной ткани по данным КТ, ВОЗ предложена «эмпирическая» визуальная шкала [21], которая позволяет определить степень поражения легких (табл. 2).

При изучении данных КТ по «эмпирической» визуальной шкале в основной группе получены следующие результаты: $1,65 \pm 0,12$ против $1,24 \pm 0,11$ баллов по эмпирической шкале в исходе ($p < 0,05$). В группе сравнения данные показатели составили соответственно $1,73 \pm 0,097$ исходно и $1,59 \pm 0,14$ на фоне лечения.

При поступлении в стационар отсутствовали достоверные различия в поражении легких между основной группой и группой сравнения. К 15-м суткам на фоне терапии Фавипиравиром («Арепливиром») отмечалось уменьшение площади поражения легочной паренхимы на $38,4\%$ ($p < 0,05$), а в группе традиционной терапии – на $14,9\%$ от исходного уровня ($p > 0,05$). В основной группе пациентов по окончании курса лечения, констатирована меньшая площадь уплотнения легочной ткани по отношению к группе сравнения ($16,4 \pm 1,98$ и $26,73 \pm 3,11$ соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует о превосходстве терапии Фавипиравиром («Арепливиром») по сравнению с рекомендованной этиотропной терапией.

У всех пациентов оценивали процент элиминации вируса на фоне лечения. Элиминация определялась как два отрицательных результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2, полученных с интервалом 24 ч на 10-й и 11-й день от

начала лечения. После проведенного лечения у всех пациентов в обеих исследуемых группах тесты показали отрицательные результаты, что свидетельствует об элиминации вируса и эффективности проводимой этиотропной терапии.

Важным показателем вирусного поражения легких, отражающим тяжесть нарушения газообмена и гипоксии, является накопление лактата. При снижении доставки кислорода к клеткам увеличивается продукция молочной кислоты и повышается ее содержание в крови [22], что уже на ранних стадиях отражает уровень тканевой гипоксии. Увеличение уровня лактата – ранний чувствительный маркер несоответствия потребности тканей в кислороде и его доставки, ассоциированный с риском развития осложнений [23].

В начале наблюдения за пациентами констатировали увеличение лактата в обеих группах: в основной группе – до $3,20 \pm 0,24$ ммоль/л, в группе сравнения до $3,57 \pm 0,46$ ммоль/л (табл. 7). В процессе терапии у больных, получавших этиотропное лечение Фавипиравиром («Арепливиром»), его уровень не изменялся ($3,95 \pm 0,37$ ммоль/л; $p < 0,05$), но стал достоверно ниже показателя больных группы сравнения, у которых произошло накопление лактата ($5,42 \pm 0,60$ ммоль/л).

Таким образом, нами не выявлено корреляции концентрации лактата со степенью повреждения легочной ткани у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Возможно, это связано с внелегочными механизмами развития и прогрессирования гипоксии у пациентов с COVID-19 и особенностями механизма действия фавипиравира и гидроксихлорохина, препятствующих взаимодействию вируса с гематопорфирином гемоглобина и развитию гемической гипоксии [24]. Кроме того, гиперлактатемия в данном случае может быть связана с продукцией лактата в самой легочной ткани [25].

В ходе исследования была собрана вся информация по нежелательным явлениям, наблюдавшимся на фоне приема препаратов стандартной терапии и Фавипиравира («Арепливира») (табл. 4). В общей сложности в обеих группах было зарегистрировано 54 нежелательных явления: 23 НЯ – у 11 пациентов ($64,7\%$) основной группы и 31 НЯ – у 16 пациентов ($72,7\%$) группы сравнения без достоверных различий между группами ($p > 0,05$). Все зафиксированные НЯ были легкой степени тяжести. Связь с приемом препаратов этиотропной терапии была оценена как вероятная для 5 НЯ (в группе сравнения) и, как возможная – для 49 НЯ (23 – в основной группе и 26 – в группе сравнения).

Важно отметить, что не было зарегистрировано ни одного СНЯ и ни одного случая досрочного прекращения участия пациентов в исследовании из-за развития НЯ и СНЯ, ассоциированных с исследуемым препаратом или препаратами сравнения. Также ни

одно из зарегистрированных НЯ не привело к отмене или изменению дозировки препаратов этиотропной терапии.

НЯ с вероятной степенью связи с приемом этиотропных препаратов: в группе сравнения наблюдались чаще (22,7% против 0% в основной группе) и были представлены клинически значимым удлинением интервала QTc на ЭКГ, тогда как в основной группе подобных НЯ отмечено не было ($p < 0,05$).

Большая часть зарегистрированных НЯ касалась гепатотоксичности, при этом отмечалось преимущественно клинически значимое повышение АлТ, в меньшей степени – АСТ: в основной группе у 10 (58,8%) и 8 (47,1%) пациентов соответственно, в группе сравнения у 11 (50%) и 5 (22,7%) пациентов. Несколько реже наблюдались такие НЯ, как кожная сыпь, клинически значимое повышение КФК, гипергликемия, лейкоцитурия, эритроцитурия. Однако по частоте указанных нежелательных явлений статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Широко известно, что Гидроксихлорохин и Азитромицин удлиняют интервал QT при применении в монотерапии и, особенно, в комбинации, что может приводить к развитию лекарственно-индуцированной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes, TdP). Несмотря на то, что TdP встречается только у небольшой доли пациентов (как правило, с удлинением интервала QTc свыше 500 мс), вторичное удлинение QT связано с повышением риска аритмической и неаритмической смерти и поэтому остается важным индикатором безопасности препаратов [26, 27]. Анализ мультинационального регистра, в который были включены пациенты с тяжелым течением COVID-19, проведенный в конце мая 2020 г., показал, что применение Гидроксихлорохина ассоциировано с повышением риска внутригоспитальной смертности. Также была подтверждена ассоциация применения Гидроксихлорохина, в том числе в комбинации с макролидом, с развитием желудочковых аритмий во время госпитализации [19].

Учитывая вышеизложенное, особенно актуальным стало выявленное в ходе нашего исследования отсутствие влияния Фавипиравира («Арепливира») на продолжительность интервала QTc. При поступлении значение QTc в группе стандартной терапии (в 54,4% случаев представленной комбинацией Гидроксихлорохина и Азитромицина и в 36,4% – монотерапией Гидроксихлорохином), равнялось $394,65 \pm 3,99$ мс (таблица 6). На 5-ый день лечения продолжительность QTc увеличилась, составив $411,08 \pm 6,71$ мс ($p < 0,05$), тогда как в группе пациентов, получающих Фавипиравир («Арепливир»), значение интервала QTc не изменялось, составив $392,33 \pm 5,19$ мс против $400,71 \pm 6,41$ мс исходно ($p > 0,05$). Таким образом, разница между группами оказалась статистически значимой ($p < 0,05$), свидетельствуя о большей безопас-

ности применения Фавипиравира («Арепливира») в отношении электрофизиологической активности сердца.

К 15-му дню терапии продолжительность QTc в группе сравнения вернулась к исходному уровню, составив $396,44 \pm 4,37$ мс, тогда как в основной группе изменений выявлено не было ($398,26 \pm 5,49$ мс) ($p > 0,05$). Очевидно, это связано с восстановлением процессов реполяризации миокарда на фоне прекращения приема средств традиционной терапии (Гидроксихлорохина после 7 дней терапии и Азитромицина – после 5 дней).

Оценка показателей общего анализа крови, коагулограммы и общего анализа мочи при среднетяжелом течении COVID-19 не выявила статистически значимой динамики в ходе исследования и межгрупповых различий. Показатели коагулограммы представлены в таблице 6. Также не отмечалось разницы по количеству клинически значимых отклонений данных показателей от нормы.

Показатели биохимического анализа крови пациентов обеих групп представлены в таблице 7. Как упоминалось выше, в ходе наблюдения было отмечено, что в патологический процесс в немалой степени вовлекается печень. Синдром цитолиза гепатоцитов регистрировался с 5-х суток наблюдения: ферментативная активность АлТ в группе сравнения составила $49,77 \pm 6,93$ ед/л, в основной группе – $70,88 \pm 19,89$ ед/л. К 15-му дню терапии в обеих группах наблюдался значимый рост активности АлТ до $91,57 \pm 26,81$ ед/л и $102,2 \pm 20,0$ ед/л соответственно. Однако статистически значимых различий между группами не найдено ($p > 0,05$).

В завершение важно отметить, что в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, применения неинвазивной вентиляции легких или искусственной вентиляции легких, а также ни одного смертельного исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили установить, что эффективность препарата Фавипиравир («Арепливир») в терапии новой коронавирусной инфекции по ряду изучаемых показателей превосходит эффективность стандартной этиотропной терапии. Так, в группе пациентов, получавших препарат Фавипиравир («Арепливир»), время до исчезновения лихорадки (температура тела $< 37,2$ °C в течение 3 дней подряд без приема жаропонижающих препаратов) и концентрация лактата в крови были значимо меньше, чем среди больных, получавших стандартную противовирусную терапию, назначаемую в соответствии с временными методическими рекомендациями. О большей эффективности терапии в основной группе говорят и данные КТ, показавшие более значительное уменьшение площади

поражения легочной паренхимы на 15-й день терапии по отношению к группе сравнения.

Проведенное исследование свидетельствует также о том, что безопасность препарата Фавипиравир («Арепливир») в лечении больных новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести в целом сопоставима с таковой при проведении стандартной терапии. При этом, особенно важным оказался факт отсутствия у Фавипиравира («Арепливира»)

кардиотоксического действия: отсутствие влияния на интервал QTc выгодно отличает Фавипиравир («Арепливир») по безопасности от стандартной противовирусной терапии, представленной преимущественно Гидроксихлорохином и Азитромицином.

Учитывая полученные результаты, препарат Фавипиравир («Арепливир») может быть рекомендован для лечения больных новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промо-мед РУС». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Набор и обработка материала – Павелкина В.Ф., Селезнева Н.М., Шмырева Н.В., Альмяшева Р.З., Шепелева О.И., Пятаев Н.А.; написание текста – Балыкова Л.А., Павелкина В.Ф., Шмырева Н.В.; редактирование – Балыкова Л.А., Альмяшева Р.З.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat Rev Microbiol.* 2016. Vol. 14, N 8. P. 523–534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81.
2. Yang L., Tian D., Liu W. Strategies for vaccine development of COVID-19 // *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2020. Vol. 36, N4. P. 593–604. DOI: 10.13345/j.cjb.200094.
3. McCreary EK., Pogue JM. Coronavirus disease 2019 treatment: a review of early and emerging options // *Open Forum Infectious Diseases.* 2020. Vol. 7, N 4: P. 105. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>
4. Giovane RA., Rezai S., Cleland E. et al. Current pharmacological modalities for management of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the rationale for their utilization: A review // *Rev Med Virol.* 2020. P. e. 2136. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2136>.
5. Mitjà O., Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission // *Lancet Glob Health.* 2020. Vol. 8, N 5. P. 639–640. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30114-5.
6. Wu R., Wang L., Kuo HD. et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19 // *Curr Pharmacol Rep.* 2020. P. 1–15. DOI: 10.1007/s40495-020-00216-7.
7. Esposito S., Noviello S., Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results // *Infez Med.* 2020. Vol. 28, N 2. P. 198–211.
8. Bhimraj A., Morgan R. L., Shumaker A. H. et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 27] // *Clin Infect Dis.* 2020. P. 478. doi: 10.1093/cid/ciaa478.
9. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics // *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4742.
10. Wang Y., Zhang D., Du G. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet.* 2020. Vol. 395, N 10236. P. 1569–1578. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
11. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19// *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, N 19. P. 1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
12. Zhu Z., Lu Z., Xu T. et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19 // *J Infect.* 2020. Vol. 81, N 1. P. e21–e23. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.060.
13. Hung IF., Lung KC., Tso EY. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial // *Lancet.* 2020. Vol. 395, N 10238. P. 1695–1704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
14. Zhou Q., Chen V., Shannon CP. et al. Interferon-α2b Treatment for COVID-19 // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11:1061. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01061.
15. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarattano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020.03.005. Vol. 57. P. 279–283. DOI: 10.1016/j.jccr.
16. Chen C., Zhang Y., Huang J. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial // *medRxiv.* 2020:2020.03.17.20037432.
17. Cai Q., Yang M., Liu D. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. // *Engineering (Beijing).* 2020;10.1016/j.eng.2020.03.007.
18. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 6 от 28.04.2020 г.). – 165 с.
19. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 7 от 03.06.2020 г.). – 166 с.
20. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis, Draft Feb-18.2020 [Электронный ресурс]. – https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf

21. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M. et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship «Diamond Princess» with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Radiology: Cardiothoracic Imaging. 2020. Vol. 2: P. e200110. DOI:10.1148/ryct.2020200110
22. Клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019. – 97 с.
23. Анаев Э.Х. Лактат и легкие: от теории к практике // Пульмонология. – №6. – 2014. – С. 108–114. DOI:10.18093/0869-0189-2014-0-6-108-114.
24. Wenzhong, liu, hualan, Li (2020): COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. ChemRxiv. Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v9>
25. Военнов О.В., Зарпеков В.И., Бояринов Г.А., Гераськин В.А., Бояринова Л.В. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Медицинский альманах. – 2020. – № 3 (64). – С. 15–27.
26. Chugh S.S., Reinier K., Singh T., et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: The Oregon Sudden Unexpected Death Study. Circulation. 2009; 119: 663–670. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797035.
27. Simpson T., Salazar J., Vittinghoff E., et al. Association of QT prolonging medications with risk of autopsy causes of sudden death. JAMAIntMed. 2020; 180 (5):1–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0148.

АВТОРЫ

Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой педиатрии, директор медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Павелкина Вера Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0001-9582-9986. E-mail: pavelkina@rambler.ru

Пятаев Николай Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-9688-7640. E-mail: pyataevna@mail.ru

Шмырева Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармако-

логии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0001-9331-7979. E-mail: shmyrevanv@yandex.ru

Селезнева Наталья Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-3004-2063. E-mail: nata_rm@mail.ru

Альмяшева Римма Зарифовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0001-6727-9083 E-mail: almiasheva.rimma@yandex.ru

Шепелева Ольга Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0001-8307-2787. E-mail: shepeleva-oi@rambler.ru

УДК 615.234:615.038



КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИБОМУНИЛА У ДЕТЕЙ С ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Э.Б. Белан, Е.М. Никифорова, Т.Е. Заячникова, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая

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

E-mail: belan.eleonora@yandex.ru

Получено 18.03.2020

Рецензия (1) 15.06.2020

Рецензия (2) 20.08.2020

Принята к печати 30.09.2020

Цель: изучить клинико-иммунологическую эффективность рибомунила у детей с вирус-индуцированной бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы. 14 детей с вирус-индуцированной БА получали в составе комплексной терапии препарат рибомунил (3 курса, 18 месяцев); группу сравнения составили 16 больных, получавших только стандартную терапию вирус-индуцированной БА. На момент окончания исследования у детей оценивали на фоне базисной терапии БА частоту острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), потребность в антибактериальной терапии, частоту определения иммуноглобулина G (IgG) к респираторно-синцитиальному вирусу (РСВ), динамику сывороточного уровня общего IgE, интерлейкина-4 (IL-4), интерферона-гамма (ИФНγ).

Результаты. Включение рибомунила в терапевтический комплекс при вирус-индуцированной БА у детей позволило в 50% случаев и 12,5% ($p=0,0279$) снизить потребность в базисной терапии БА. В то же время частота ОРВИ сопоставимо уменьшилась в обеих группах, однако в основной группе снизилось с 78,6% до 42,9% ($p=0,0199$) количество случаев, требующих назначения антибактериальной терапии. Включение рибомунила в терапевтический комплекс привело к снижению сывороточного уровня общего IgE; у больных с исходным наличием IgG к РСВ-вирусу снизился уровень IL-4 и повысился уровень ИФНγ.

Заключение. Рибомунил улучшает течение вирус-индуцированной БА у детей, при этом динамика иммунологических показателей более выражена у РСВ-серопозитивных пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, рибомунил, вирус-индуцированная БА

Список сокращений: БА – бронхиальная астма; ИКС – ингаляционные кортикостероиды; ИФН – интерферон; ИЛ – интерлейкин; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; РСВ – респираторно-синцитиальный вирус; Ig – иммуноглобулин; TLR – Toll-подобные рецепторы.

CLINICAL-IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF RIBOMUNYL IN CHILDREN WITH VIRUS-INDUCED BRONCHIAL ASTHMA

E.B. Belan, E.M. Nikiforova, T.E. Zayachnikova, I.N. Shishimorov, O.V. Magnitskaya

Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

E-mail: belan.eleonora@yandex.ru

Received 18 March 2020

Review (1) 15 June 2020

Review (2) 20 July 2020

Accepted 30 September 2020

Для цитирования: Э.Б. Белан, Е.М. Никифорова, Т.Е. Заячникова, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая. Клинико-иммунологическая эффективность рибомунила у детей с вирус-индуцированной бронхиальной астмой. *Фармация и фармакология*. 2020;8(3):160-168. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-160-168

© Э.Б. Белан, Е.М. Никифорова, Т.Е. Заячникова, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, 2020

For citation: E.B. Belan, E.M. Nikiforova, T.E. Zayachnikova, I.N. Shishimorov, O.V. Magnitskaya. Clinical-immunological effectiveness of ribomunyl in children with virus-induced bronchial asthma. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(3):160-168. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-160-168

The aim of the study is to research the effects of immunostimulant Ribomunyl in virus-induced bronchial asthma (VBA) children.

Materials and methods. 14 virus-induced bronchial asthma (VBA) children were administered with immunostimulant Ribomunyl as a part of complex therapy in a 18-month trial (3 cycles of treatment). The comparison group consisted of 16 patients who received only standard therapy for bronchial asthma. At the end of the study, against the background of basic BA therapy, the following parameters were estimated: the frequency of acute respiratory viral infections (ARVI), the need for antibacterial therapy, the frequency of IgG to respiratory-syncytial virus (RSV) prevalence, the serum level dynamics of total IgE, IFN- γ , interleukin-4 (IL-4), interferon gamma (IFN- γ).

Results. The inclusion of Ribomunyl into the basic therapy complex in virus-induced bronchial asthma (VBA) children, made it possible to reduce the need for the VBA basic therapy complex by 50% and by 12,5% ($p=0,0279$). At the same time, as for the frequency of acute respiratory viral infections (ARVI), there was a comparable decrease in both groups, but in the main group the number of cases requiring antibiotic therapy decreased from 78.6% to 42.9% ($p=0.0199$). The inclusion of Ribomunyl into the basic therapy complex resulted in the decrease of the total IgE serum level; in the patients with the initial presence of IgG to the respiratory syncytial virus (RSV), the IL-4 level decreased and the IFN- γ level increased.

Conclusion. Ribomunyl improves the treatment of virus-induced bronchial asthma (VBA) children, herewith the dynamics of immunological indicators is more in RSV-seropositive patients.

Keywords: bronchial asthma, children, Ribomunyl, virus-induced bronchial asthma

Abbreviations: VBA – virus-induced bronchial asthma; ICS – inhaled corticosteroids; INF – interferon; IL – interleukin; ARVI – acute respiratory viral infection; RSV – respiratory syncytial virus; Ig – immunoglobulin; TLR – Toll-like receptors.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА), в настоящее время продолжается поиск новых подходов к лечению пациентов, у которых не удается достичь контролируемого течения заболевания [1, 3].

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что одной из частых причин развития бронхообструктивных состояний и отсутствия контролируемого течения БА у детей является поражение дыхательных путей. При этом наибольшая роль отводится респираторно-синцитиальной и риновирусной инфекциям [3].

В целом, именно респираторные вирусы у детей в 90% случаев являются причиной обострения БА и увеличения тяжести симптомов заболевания [4]. Кроме того, вирусное поражение респираторного эпителия может увеличивать бактериальную колонизацию и инфицирование дыхательных путей, повышая потребность в антибактериальной терапии; наибольшая роль при этом отводится *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenza* [4].

Сложность ведения больных с вирус-индуцированными бронхообструктивными заболеваниями обусловлена отсутствием средств специфической противовирусной терапии и профилактики в отношении большинства из них, в том числе в отношении респираторно-синцитиальных вирусов (РСВ) и риновирусов. В этой связи выглядит целесообразным изучение возможности использования препаратов с иммуностимулирующим действием, потенциальная эффективность которых составляет у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта 40% случаев [5].

Одну из наиболее перспективных групп среди них представляют препараты на основе бактериаль-

ных лизатов, сочетающие в себе вакцинальные свойства в отношении наиболее частых возбудителей воспалительных заболеваний дыхательных путей с неспецифической иммуностимулирующей активностью [5–8].

Последняя базируется на способности бактериальных лизатов к взаимодействию с целым рядом структур врожденного иммунитета. Так, индукция Toll-подобных рецепторов TLR 2/3/4 обуславливает активацию механизмов противобактериального иммунитета [9, 29]. При этом высокая клиническая эффективность связывается с активацией макрофагов (стимуляция адгезии, фагоцитирующая активность и цитотоксичность), полинуклеарных клеток (активация хемотаксиса, миграции и адгезии), естественных киллеров (активация противовирусного эффекта, а также увеличение выработки гамма-интерферона), В-лимфоцитов (с увеличением титра IgG, IgA и IgM), дендритных клеток (с усилением синтеза Th1-цитокинов и активацией лимфоцитов) [10]. При этом следует иметь в виду, что рибосомы, экстракт которых входит в состав рибомунилы, обладают иммуногенностью в 1000 раз большей, чем цельные бактерии [9, 11].

Вместе с тем, в работах последних лет показано, что рибомунил может индуцировать рецепторы, ответственные за активацию противовирусного иммунитета, в том числе TLR 7/8, ответственные за индукцию интерферона-гамма (ИФН γ), а также может «отменять» ингибицию вирусами TLR9 опосредованного синтеза интерферона 1-го типа [12].

Широкая иммунологическая активность бактериальных лизатов послужила основанием для их изучения у больных с предрасположенностью к извращенным иммунным реакциям, в частности, при аллергических заболеваниях. Так, в работе Matricardi, P.M. et al. проведен анализ 12 плацебо-контролируемых исследований препаратов микробного происхож-

дения у больных с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит) [13], снижение частоты обострения и тяжести симптомов отмечено в половине работ.

ЦЕЛЬ работы – изучение клинко-иммунологическую эффективность препарата рибомунил у детей с вирус-индуцированной БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в дизайне проспективного рандомизированного простого сравнительного исследования в параллельных группах.

Мониторимые параметры:

- потребность в базисной терапии БА и её объём (ступень, на которой достигается контролируемое течение заболевания);
- количество острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в год;
- потребность в антибактериальной терапии при ОРВИ (во всех случаях; не более 50% случаев; не требуется);
- сывороточный уровень интерлейкина-4 (IL-4);
- сывороточный уровень ИФНг;
- наличие IgG к РСВ.

В исследование включены 30 детей (средний возраст $4,3 \pm 0,12$ лет) с вирус-индуцированной БА при контролируемом вне ОРВИ заболевании с помощью фармакотерапии, соответствующей 2-й ступени (низкие дозы ингаляционных кортикостероидов). Ведение больных осуществляли в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма у детей» и GINA 2019 [1, 2]. Работа выполнена как инициативное исследование с отсутствием конфликта интересов. На его проведение получено разрешение Регионального Этического комитета (протокол №256-2016 от 25 марта 2016 г.). На все исследования от законных представителей всех пациентов получено информированное согласие.

Критерии невключения: наличие очагов хронической инфекции; любая иммуноотропная терапия на протяжении 6 месяцев перед включением в исследование.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании по любой причине; непереносимость препарата.

Мониторинг состояния детей проводился каждые 3 месяца на протяжении всего периода наблюдения (при пересмотре объема базисной терапии – через 1 месяц и 3 месяца).

1-ю группу (n=14) составили дети, получавшие дополнительно к стандартной терапии БА [1, 2] препарат рибомунил (Ribomunyl® Pierre Fabre; Франция; код по АТХ L03AX Другие иммуностимуляторы; Регистрационный номер: П № 011369/01; П № 011369/02). Он назначался в течение 18 месяцев в дозе

0,75 мг/сутки по схеме, рекомендованной фирмой-производителем (в первый месяц лечения и/или ежедневно 4 дня в неделю в течение 2–5 месяцев; 3 курса). Препарат включает в качестве активных компонентов рибосомы бактериальные, титрованные до 70% рибонуклеиновых кислот (включая рибосомы *Klebsiella pneumoniae* – 3,5 доли, *Streptococcus pneumoniae* – 3,0 доли, *Streptococcus pyogenes* – 3,0 доли и *Haemophilus influenzae* – 0,5 доли).

2 группу (n=16) составили дети, у которых контролируемое течение БА ранее было достигнуто при использовании низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве базисной терапии.

Наличие поликлональных вирусспецифических IgG в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа в соответствии с прилагаемой инструкцией (ООО «ППДП», Санкт-Петербург).

Определение сывороточного уровня ИФНг и IL-4 проводили методом иммуноферментного анализа в соответствии с прилагаемой инструкцией («CYTIMMUNE», США; «Multiscan», LabSystem, Финляндия).

Определение уровня общего IgE в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа в соответствии с прилагаемой инструкцией (ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск); ридер «Multiscan», LabSystem, Финляндия). При необходимости сыворотки хранились при -20°C не более 2 месяцев.

Статистическая обработка

Для характеристики количественных показателей при нормальном распределении использовали среднеарифметическое с среднеквадратическим отклонением ($M \pm s$) или медианное значение с интерквартильным размахом при непараметрическом распределении ($Me [Q1; Q3]$).

Различия между величинами считали достоверными при $p < 0,05$, для определения которых использовали критерий Стьюдента при нормальном распределении, критерий Вилкоксона – для связанных групп при непараметрическом распределении, критерий Фишера или χ^2 (в зависимости от размера выборки) – для сравнения частот.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Целесообразность изучения иммуноотропных препаратов (рибомунил в нашем исследовании) в составе терапевтического комплекса больных с вирус-индуцированной БА определяется наличием вторичного иммунодефицитного состояния, проявляющегося в рецидивирующем характере инфекционного процесса, приводящего в том числе к обострению астмы и/или в высокой частоте бактериальных осложнений, требующих назначения антибактериальных препаратов.

Течение БА, в целом, несколько отличалось у пациентов, получавших рибомунил, и больных из группы сравнения.

Так, к моменту окончания исследования у каждого четвертого пациента ($p=0,0047$), получавшего стандартную терапию, был пересмотрен её объём; при этом он был увеличен у 2/16 больных и у 2/16 появилась возможность отказаться от таковой. Количество эпизодов ОРВИ несколько снизилось у пациентов обеих групп, что, вероятно, обусловлено возрастными особенностями, однако потребность в антибактериальной терапии при них осталась без изменений.

Результаты настоящего исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что за период наблюдения в группе детей, получавших рибомунил, потребность в базисной терапии БА ни в одном случае не увеличилась, в то время как в группе сравнения 2 пациентам на 4 и 12 месяцах наблюдения была назначена терапия в объёме 3 степени (табл.1). В то же время количество больных, нуждавшихся в базисной терапии в объёме 2 степени, снизилось в основной группе в 2 раза (14/14 соответственно 7/14, $p=0,028$), однако в группе сравнения смогли отказаться от регулярной противоастматической терапии только 2/16 пациентов, что было достоверно реже, чем в основной группе ($p=0,0279$) (табл. 1).

Параллельно с оценкой течения БА изучалось количество эпизодов ОРВИ за 1 год (табл. 1), предшествующий началу исследования и на протяжении всего периода наблюдения. Оказалось, что частота заболеваний достоверно ($p=0,045$) снизилась в обеих группах, что, возможно, объясняется возрастными аспектами патологии, однако медианное значение количества эпизодов на фоне лечения в основной группе составило 4 и 5 в группе сравнения. Кроме того, почти в 3 раза увеличилось количество пациентов, у которых ОРВИ не осложнялась бактериальной инфекцией, и потребность в назначении антибиотиков у них не возникала. Данные факты можно считать доказательством формирования более эффективной противоинфекционной резистентности больных с вирус-индуцированной БА, если базисная терапия дополняется бактериальными лизатами, в частности, рибомунилом. Полученные нами данные согласуются с результатами мета-анализа 11 рандомизированных контролируемых исследований эффективности рибомунила у часто болеющих детей, в результате которого показано снижение заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей на 43,5% [95% CI 33,7%–53,2%] [29].

Установлено, что в раннем возрасте одной из наиболее частых причин ОРВИ является РСВ-инфекция. По данным некоторых авторов [3, 4, 20], к 5-летнему возрасту до 100% детей имели контакт с данным типом возбудителя.

Вместе с тем, клинические проявления инфекции варьируют от легко протекающих заболеваний верхних дыхательных путей до тяжелых поражений нижних отделов респираторного тракта (бронхиолит, пневмония), сопровождаемых синдромом бронхообструкции и вирус-индуцированного обострения БА [20]. В целом, в 2015 г. количество зарегистрированных случаев РСВ-инфекции в мире составило 33,1 млн человек, из них потребовали госпитализации 3,2 млн больных, а суммарное количество умерших составило 59600 в стационаре и 149400 вне его [21]. Считается, что у дошкольников до 80% ОРВИ-ассоциированных бронхообструктивных синдромов связано именно с данным возбудителем [3, 4, 17], а ежегодные фармакоэкономические потери, обусловленные РСВ-инфекцией, оцениваются в 50–57 млн фунтов стерлингов и связаны с заболеваемостью детей дошкольного возраста [22].

В нашем исследовании по частоте определения IgG к РСВ все группы были сопоставимыми между собой (табл. 2).

При оценке фармакодинамических эффектов рибомунила была выявлена некоторая зависимость результатов от исходного наличия IgG к РСВ.

В целом, в начале исследования антитела определялись у 17/30 человек, что соответствует современным данным об эпидемиологии РСВ инфекции у детей и ее роли в развитии БА; новых случаев сероконверсии за период наблюдения отмечено не было.

В процессе наблюдения в интервенционной группе в 4/14 случаях произошло снижение уровня противовирусных антител до неопределяемого; несмотря на то, что достоверную разницу в частоте их обнаружения антител к вирусу продемонстрировать не смогли (64,3%, 9/14 и 35,7%, 5/14), ($p=0,14$), достигнутый результат можно трактовать как тенденцию, которая нуждается в дальнейшем изучении, поскольку в группе сравнения количество серопозитивных больных осталось без изменения (50%, 8/16). Кроме того, следует учитывать, что механизм действия бактериальных лизатов и рибомунила, в частности, связывается со стимуляцией гуморального звена в целом. Данная тенденция заслуживает внимания еще и потому, что все дети, у которых перестали определяться IgG к РСВ, в результате лечения перешли в группу, не требующую назначения базисной терапии на регулярной основе, что согласуется с данными о тесной связи РСВ-инфекции и БА [3, 4]. Так, у детей первого года жизни РСВ-инфекция ассоциируется с более, чем 1,5-кратным риском развития БА в последующие годы, при этом играет роль несколько факторов. Во-первых, дефицит интерферонов предрасполагает одновременно как к более тяжелому течению инфекции, так и гиперпродукции IgE, а, во-вторых, имеет место прямое повреждающее действие возбудителя на легочную паренхиму [23, 27, 28].

В исследованиях последних лет показана также возможность синтеза противовирусных IgE, в том числе против РСВ [24, 25]. Таким образом, повреждающая роль РСВ у детей раннего возраста значительна, особенно в условиях иммунодефицита, что создаёт серьёзную проблему, которая усугубляется крайней ограниченностью возможностей противовирусной терапии при данном типе инфекции. Так, паливизумаб используется только для сезонной профилактики тяжёлых форм у недоношенных и у детей до 2 лет, лечившихся по поводу бронхо-легочной дисплазии, и при гемодинамически значимых врожденных пороках сердца; рибавирин токсичен и требует надёжной контрацепции в течение 7 месяцев после лечения (в данном случае при ингаляционном пути введения препарата преимущественно

для персонала и родителей); препараты интерферона I типа неэффективны [17, 22]. В этой связи иммуностимулирующие препараты представляют значительный интерес, поскольку могут индуцировать различные факторы иммунитета, с которыми связана противовирусная резистентность. В этой связи нельзя исключить предположение о том, что активация механизмов противоинфекционной защиты может способствовать подавлению вирусной инфекции вплоть до её эрадикации, объясняя снижение сыровоточного уровня специфических IgG до неопределяемого у некоторых больных.

Вместе с тем, имеются данные о том, что бактериальные лизаты обладают не только иммуностимулирующим действием, но и могут изменять фенотип Th-клеточного ответа в сторону Th1-варианта.

Таблица 1 – Клиническая эффективность рибомунила у детей с вирус-индуцированной БА

	Группа 1 (n=14)		Группа 2 (n=16)	
	До	После	До	После
Базисная терапия: нет	0	50(7/14) * ¹ p=0,0279	0	12,5(2/16)
2 степень	100 (14/14)	50,0(7/14) * ² p=0,023	100 (16/16)	75,0(12/16)
3 степень	0	0	0	12,5(2/16)
Количество эпизодов ОРВИ/год Me[Q2;Q3]	6 [5–8]	4 [3–6] * ³ p=0,007	6 [5–7]	5 [3–6] * ³ p=0,034
Использование антибиотиков при ОРВИ, % (n1/n)				
Не использовали	21,4(3/14)	57,1(8/14) * ³ p=0,0199	25,0(4/16)	37,5(6/16)
В 50% случаев	42,9(6/14)	28,6(4/14)	50,0(8/16)	56,3(9/16)
Во всех случаях	35,7(5/14)	14,3(2/14)	25,0(4/16)	6,3(1/16)

*¹p=0,0279 в сравнении с исходом
*²p=0,023 в сравнении с группой 2
*³p=0,007 и *³p=0,034 в сравнении с исходом
n – количество детей в группе
n1 – количество детей, у которых развился эффект

Таблица 2 – Динамика иммунологических показателей детей с ВБА на фоне лечения рибомунилом

	Группа 1 (n=14)		Группа 2 (n=16)	
	IgG к РСВ+(n=9)	IgG к РСВ-(n=5)	IgG к РСВ+(n=8)	IgG к РСВ-(n=8)
IgE, ME/мл Me[Q1;Q3]	176[119;312]	132[87;460]	112[86;556]	154[121;339]
	141[90;288] * ¹	107[69;181] * ²	124[59;358]	148[109;411]
ИФНγ, пг/мл Me[Q2;Q3]	1,43[0;3,01]	6,1[3,8;10,5]	2,4[0;4,1]	3,2[0;5,9]
	2,2[1,8;7,2] * ⁴	6,2[4,2;12,9] * ³	3,2[2,1;5,4] * ⁵	3,9[3,1;8,7]
IL-4, пг/мл Me[Q2;Q3]	14,4[2,1;19,0]	8,8[3,6;98,0]	15,6[0;44,7]	12,2[6,1;24,6]
	12,1[0;17,1] * ⁶	10,4[3,1;69,1]	17,8[0;36,5]	10,8[0;59,5]

*¹p=0,008 в сравнении с исходным уровнем
*²p=0,012 в сравнении с исходным уровнем
*³p=0,038 в сравнении с исходным уровнем
*⁴p=0,022 в сравнении с исходным уровнем
*⁵p=0,014 в сравнении с исходным уровнем
*⁶p=0,047 в сравнении с исходным уровнем
IgG к РСВ+ – дети с определяемым уровнем IgG к РСВ
IgG к РСВ- – дети с неопределяемым уровнем IgG к РСВ

Из иммунологических показателей в данной работе оценивались сыровоточные уровни общего IgE, IL-4 и ИФНγ (табл. 2).

Интегральный показатель атопии – сыровоточный уровень общего IgE – в целом, в исследовании был типичным для пациентов с данным типом патологии,

и его динамика не зависела от наличия IgG к РСВ, но была различной в группах с различным лечением. Так, у пациентов в основной группе при сочетании БА и РСВ-инфекции сыровоточный уровень общего IgE снизился с Me 176 [Q2;Q3 119;312] ME/мл до Me 141 [Q2;Q3 90;288] ME/мл (p=0,008), а среди неинфици-

рованных участников исследования – Ме 132 [Q2;Q3 87;460] МЕ/мл до Ме 107 [Q2;Q3 69;181] МЕ/мл ($p=0,012$). В то же время в группе пациентов, не получавших дополнительную терапию, динамика сывороточного уровня общего IgE к моменту окончания исследования зарегистрирована не была (табл. 2).

Несмотря на множественность иммунологических механизмов, определяющих Th2-фенотип ответа и контролирующих аллергическое воспаление, основными регуляторными цитокинами для IgE являются IL-4 и ИФНг.

В целом, первый является ключевым цитокином, продуцируемым преимущественно CD4⁺ Th2-лимфоцитами, тучными клетками и базофилами [31]. Он индуцирует не только продукцию IgE, но и экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, рецепторов B7 и CD40, а также мембранного IgM на поверхности В-лимфоцитов, тем самым увеличивая возможности антиген-презентирующих клеток. Будучи одним из регуляторов аллергического воспаления, IL-4 при астме принимает участие в ремоделинге дыхательных путей и стимуляции активности мукопродуцирующих клеток [32]. Гиперэкспрессия гена IL-4 в лёгких запускает эозинофильное воспаление без развития гиперреактивности дыхательных путей. При этом известно, что повышение соотношения IL-4/ИФНг в бронхо-альвеолярной жидкости, как правило, сопровождается увеличением количества Th2-лимфоцитов в дыхательных путях, что ассоциируется с более тяжелым течением астмы у детей [33]. Наряду с уровнем IL-5, ИФНг, GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор), показатели IL-4 являются значимыми биомаркерами тяжести аллергических заболеваний, в том числе, БА [31].

В настоящем исследовании снижение сывороточного уровня IL-4 (с Ме 14,4 [Q2;Q3 2,1;19,0] пг/мл до Ме 12,1 [Q2;Q3 0;17,1] пг/мл ($p=0,047$)) наблюдалось только среди детей с сочетанием БА и РСВ-инфекции. При этом обращает внимание, что у 3/9 участников данной подгруппы к моменту окончания исследования имели неопределяемый уровень цитокина (табл.2).

Вторым важным цитокином, влияющим на синтез IgE, но обладающим противоположным с IL-4 эффектом, является ИФНг. Основными продуцентами данного цитокина являются Т-лимфоциты (преимущественно Th1-субпопуляция), естественные киллеры (NK), натуральные киллеры (NKT) и антиген-презентирующие клетки (макрофаги и дендритные), а также В-лимфоциты. При этом его происхождение играет роль в осуществлении различных реакций иммунитета. Так, ИФНг, секретируемый NKT-клетками, наибольшее значение имеет при индукции ранней защиты и аутокринной регуляции; Т-лимфоцитарный цитокин наиболее значим при реализации механизмов адаптивного иммунитета [30], в частности, эрадикации возбудителей инфекционных заболеваний и мутировавших клеток и т.д. Центральная эффек-

торная роль ИФНг при этом определяется способностью к регуляции деятельности Т-клеточного звена, обеспечивающего множественные противоинфекционные механизмы. Важно, что усиление продукции эндогенного ИФНг способствует активации не только противовирусной, но и противобактериальной и противохламидийной защиты [30].

Исходно сывороточный уровень ИФНг у детей в обеих группах не имел различий и, в целом, составил Ме 3,6 [Q2;Q3 1,0–4,1] пг/мл (результаты по подгруппам приведены в табл.2). Тем не менее оказалось, что дети серопозитивные по РСВ (18/30) достоверно чаще имели значения данного показателя <3,6 пг/мл (72,2% vs 33,3%, $p=0,026$).

Динамика содержания данного биомаркера в сыворотке крови детей, получавших только стандартную терапию БА, наблюдалась только в подгруппе детей с серологическими маркерами инфекции, у которых в среднем он увеличился на 8% с Ме 2,4 [Q2;Q3 0;4,1] пг/мл до Ме 3,2 [Q2;Q3 2,1;5,4] пг/мл ($p=0,014$), в то время как в подгруппе серонегативных пациентов подобная динамика отсутствовала. По окончании исследования у детей основной группы было отмечено достоверное нарастание ИФНг как в группе серопозитивных по РСВ пациентов, так и при отсутствии серологических маркеров инфекции, соответственно, Ме 1,43 [Q2;Q3 0;3,01] пг/мл и Ме 2,2 [Q2;Q3 1,8;7,2] пг/мл ($p=0,022$) в первой подгруппе и Ме 6,1 [Q2;Q3 3,8;10,5] пг/мл и Ме 6,2 [Q2;Q3 4,2;12,9] пг/мл ($p=0,014$) – во второй (табл. 2).

Бактериальные лизаты в настоящее время считаются одной из наиболее перспективных групп иммуномодуляторов у часто болеющих детей [5]. Кроме того, известно, что включение бактериальных лизатов в комплексную терапию детей с БА средней степени тяжести может способствовать восстановлению продукции ИФНг до уровня здоровых детей и приводить к значимому снижению сывороточного уровня общего IgE [14]. Способность бактериальных лизатов промотировать Th1-фенотип иммунного ответа, в том числе у больных с аллергическими заболеваниями описан и рядом других авторов. В частности, аналогичный иммуномодулирующий эффект показан и для рибомунилы [12, 13, 15, 16]. В исследовании Bystron J. 13 взрослых пациентов с сезонным риноконъюнктивитом получали рибомунил по рекомендованной схеме в течение 3 месяцев (с апреля по июнь), после чего находились под наблюдением в течение 2 месяцев. В группе получавших препарат к третьему месяцу уровень ИФНг достоверно повысился на 30%, а к 5 – на 37%, при этом динамика была более выраженной (65%) среди больных с клиническим улучшением; повышение продукции данного цитокина коррелировало с увеличением сывороточного уровня макрофагального IL-12. В ходе исследования не было отмечено ни одного случая ухудшения состояния пациента [15].

Связь РСВ-инфекции с системой ИФНг также известна, в частности, имеются данные о том, что

тяжелые формы РСВ-инфекции ассоциируются с нарушениями продукции ИФНг [3]. В настоящем исследовании показаны некоторые различия продукции, связанные с РСВ. Так, только у серопозитивных по РСВ детей сывороточный уровень данного цитокина достоверно повысился в результате лечения ($p < 0,05$), в то время как у неинфицированных детей он остался без изменений. Данные исследования согласуются с результатами полученными другими авторами для детей с atopической патологией и свидетельствуют о способности бактериальных лизатов оказывать про-Th1- и анти-Th2-действие. Учитывая то, что Th2-фенотип иммунного ответа является одним из ключевых механизмов развития бронхиальной гиперреактивности при обострении БА, показанный эффект является важным для пациентов с данным типом патологии.

Несмотря на то, что препараты на основе ИФНг в настоящее время разработаны, их терапевтический потенциал, к сожалению, крайне ограничен не только очень высокой стоимостью лечения, но и серьезными побочными эффектами, в частности, гриппоподобным синдромом, летаргией, кашлем, депрессивными состояниями и т.д. [30]. Это делает их сегодня неприемлемыми для использования у детей с вирус-индуцированной БА и определяет актуальность поиска других направлений терапии. Ими могут быть устранение причин, приводящих к подавлению синтеза эндогенного интерферона, с целью их возможного устранения, а также поиск путей их преодоления с помощью препаратов с иммуномодулирующим действием.

Отрицательная динамика сывороточного уровня IL-4 также имела место только у РСВ-позитивных детей на фоне проводимой терапии. У РСВ негативных детей, а также у детей группы сравнения уровень цитокина оставался на исходном уровне.

В целом, действие рибомунилы при вирус-индуцированной БА можно представить следующим образом. Первое направление связано с антиген-независимой активацией дифференцировки и пролиферации клеток иммунной системы через механизмы врожденного иммунитета. Препарат, представляющий собой смесь бактериальных протектинов и рибосом, достигая лимфоидных клеток в Пейеровых бляшках, стимулирует созревание региональных дендритных клеток. Данные о влиянии препарата на механизмы врожденного иммунитета немногочисленны [9, 10, 29], некоторые из них приводят свидетельства усиления экспрессии молекул адгезии и фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови [6].

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо 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.

Активированные препаратом дендритные клетки стимулируют Т-лимфоциты к продукции Th1-зависимых цитокинов, в том числе, ИФНг, усиливая таким образом цитотоксические свойства организма, в том числе, противовирусную активность. Более того, пероральный путь введения препарата и индукция лимфоцитарных клеток Пейеровых бляшек обуславливает экспансию В-клеток и продукцию секреторного IgA, а также сывороточных IgG и IgM, что показано для детей с рецидивирующими респираторными инфекциями [16]. Кроме того, в других исследованиях показано, что у волонтеров повышение сывороточного уровня IgA ассоциировалось со снижением адгезии *Streptococcus pneumoniae* [16].

Второе направление связано с индукцией приобретенного антигензависимого специфического иммунитета. По сути, оно представляет собой вакцинацию против возбудителей респираторных инфекций, компоненты которых входят в состав препарата. При этом показано, что их иммуногенность практически не отличается от антигенных детерминант нативного возбудителя [29].

Следует иметь в виду, что многие возбудители, в том числе оппортунистические, обладают собственным иммуносупрессивным действием, поэтому подавление их репродукции может иметь опосредованный иммуностимулирующий эффект [8].

В рамках настоящего исследования не изучался микробный состав и микробно-вирусные ассоциации, приводившие к обострению БА у детей, обуславливающие потребность в антибактериальной терапии, однако можно предположить, что полученные результаты связаны с комплексным влиянием рибомунилы на систему иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение рибомунилы в комплексную терапию детей с вирус-индуцированной БА приводит к улучшению течения, как основного заболевания, так и снижению частоты и тяжести эпизодов ОРВИ. Достигнутые результаты согласуются с динамикой иммунологических показателей, которая оказалась более выраженной у РС-вирус инфицированных детей. Учитывая то, что бактериальные лизаты, индуцируя синтез противобактериальных антител, в то же время не обладают собственными противовирусными свойствами, можно предположить, что подавление вирусной инфекции связано с иммуномодулирующими свойствами препарата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федеральные клинические рекомендации «Бронхиальная астма у детей». – Москва, 2019. 76 с.
2. The Global Asthma Report 2018. – URL: Available online: http://globalasthmareport.org/Global_Asthma_Report_2018.pdf (дата обращения 22.03. 2019).
3. Le Souëf P. Viral infections in wheezing disorders // European Respiratory Review. 2018. Vol. 27. P. 170133. DOI: 10.1183/16000617.0133-2017.
4. Mikhail I., Grason M. Asthma and viral infections: An intricate relationship // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2019. Vol. 123. No4. P. 352–358. DOI: 10.1016/j.anai.2019.06.020.
5. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.J.L. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal. 2012. Vol. 7. No2. P. 629–717. DOI: 10.1002/ebch.1833.
6. Esposito S., Soto-Martinez E.M., Feleszko W., Jones M.H., Kun-Ling Shen, Schaad Urs B. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2018. Vol. 18. No3. P. 198–209. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000433.
7. Esposito S., Bianchini S., Polinori I., Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019. Vol. 16. No6. P. 1065. DOI: 10.3390/ijerph16061065.
8. Hamill P., Brown K., Jenssen H., Hancock R.E. Novel anti-infectives: is host defence the answer? // Current Opinion in Biotechnology. 2008. Vol. 19. No6. P. 628–636. DOI: 10.1016/j.copbio.2008.10.006.
9. Tejera-Alhambra M., Palomares O., Perez de Diego R., Diaz-Lezcano I., Sanchez-Ramon S. New Biological Insights in the Immunomodulatory Effects of Mucosal Polybacterial Vaccines in Clinical Practice // Current Pharmaceutical Design. 2016. Vol. 22. No41. P. 6283–6293. DOI: 10.2174/1381612822666160829143129.
10. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике: (консенсус) / Педиатр. респиратор. о-во, Рос. ассоц. аллергологов и клинич. иммунологов, Моск. о-во дет. врачей, Федерация педиатров стран СНГ [и др.]. 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: РФ-Пресс, 2017. 76 с.
11. Herberhold S., Coch C., Zillinger T., Hommertgen B., Busch N., Schuberth C., Hartmann E., Wimmenauer V., Hagmann C.A., Lüdenbach B., Schlee M., Bootz F., Hartmann G., Barchet W. Delivery with polyations extends the immunostimulant Ribomunyl into a potent antiviral Toll-like receptor 7/8 agonist // Antiviral Therapy. 2011. Vol. 16. No5. P. 751–758. DOI: 10.3851/IMP1822.
12. Lynch J.P., Mazzone S.B., Rogers M.J., Arikatt J.J., Loh Z., Pritchard A.L., Upham J.W., Phipps S. The plasmacytoid dendritic cell: at the cross-roads in asthma // European Respiratory Journal. 2014. Vol. 43. No1. P. 264–275. DOI: 10.1183/09031936.00203412.
13. Matricardi P.M., Bjorksten B., Bonini S., Bousquet J., Djukanovic R., Dreborg S., Gereda J., Malling H.-J., Popov T., Raz E., Renz H. Microbial products in allergy prevention and therapy // Allergy. 2003. Vol.58. P. 461–471. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00175.x.
14. Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н., Сергиенко И.С. Влияние бронхомунала на цитокиновый профиль сыворотки крови детей с бронхиальной астмой // Актуальные вопросы аллергических заболеваний: сб. тезисов III Региональной научно-практической конференции. – Владивосток, 2005. С. 58.
15. Bystron J., Hermanova Z., Szotkovska J., Heller L., Pazderova D. Effect of Ribosomal Immunotherapy on the Clinical Condition and Plasma Levels of Cytokines IL-4, IL-5, IL-12 and IFNgamma and Total IgE in Patients with Seasonal Allergy during the Pollen Season // Clinical Drug Investigation. 2004. Vol. 24. No12. P. 761–764. DOI: 10.2165/00044011-200424120-00007.
16. Hbabi-Haddioui L., Roques C. Inhibition of Streptococcus pneumoniae adhesion by specific salivary IgA after oral immunostimulation with a ribosomal immunostimulant // Drugs. 1997. Vol. 54. P. 29–32. DOI: 10.2165/00003495-199700541-00008.
17. Barr R., Green C.A., Sande C.J., Drysdale S.B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management // Therapeutic Advances in Infectious Disease. 2019. Vol. 6. P.2049936119865798. DOI: 10.1177/2049936119865798.
18. Green C.A., Yeates D., Goldacre A., Sande C., Parslow R.C., McShane P., Pollard A.J., Goldacre M.J. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma // Archives of Disease in Childhood. 2016. Vol. 101. No2. P. 140–146. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308723.
19. Ralston S.L., Lieberthal A.S., Meissner H.C. et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis // Pediatrics. 2014. Vol. 134. No5. P. e1474–e1502. DOI: 10.1542/peds.2014-2742.
20. Bont L., Checchia P.A., Fauroux B., Figueras-Aloy J., Manzoni P., Paes B., Simões E.A., Carbonell-Estrany X. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries // Infectious Diseases and Therapy. 2016. Vol. 5. No3. P. 271–298. DOI: 10.1007/s40121-016-0123-0.
21. Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L. et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study // Lancet. 2017. Vol. 390. No10098. P. 946–958. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
22. Cromer D., van Hoek A.J., Newall A.T., Polard A.J., Jit M. Burden of paediatric respiratory syncytial virus disease and potential effect of different immunisation strategies: a modelling and costeffectiveness analysis for England // The Lancet Public Health. 2017. Vol. 2. No8. P. e367–e374. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30103-2.
23. Rosas-Salazar C., Gebretsadik T., Anderson L.J., Jadhao S., Chappell J.D., Larkin E.K., Martin L. Moore M.L., Peebles R.S., Hartert T. Risk or Protective Factor? Mild Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy and the Development of Recurrent Childhood Wheeze // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2020. Vol. 201. P. A5028. DOI: 10.1177/2049936119865798.
24. Teach S.J., Gill M.A., Togias A., Sorkness C.A., Arbes S.J. Jr. et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015. Vol. 136. No6. P.1476-1485. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.008.
25. Tam J.S., Jackson W.T., Hunter D., Proud D., Grayson M.H. Rhinovirus specific IgE can be detected in human sera //

- Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013. Vol. 132. No5. P. 1241–1243. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.011.
26. Glaser L., Coulter P.J., Shields M., Touzelet O., Power U.F., Broadbent L. Airway Epithelial Derived Cytokines and Chemokines and Their Role in the Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection // Pathogens. 2019. Vol. 8. No3. P. 106. DOI: 10.3390/pathogens8030106.
27. Bermejo-Martin J.F., Garcia-Arevalo M.C., De Lejarazu R.O., Ardura J., Eiros J.M., Alonso A., Matías V., Pino M., Bernardo D., Arranz E., Blanco-Quiros A. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children // European Cytokine Network. 2007. Vol. 18. No3. P. 162–167. DOI: 10.1684/ecn.2007.0096.
28. Kaneko H., Matsui E., Asano T., Kato Z., Teramoto T., Aoki M., Kawamoto N., Lian L.A., Kasahara K., Kondo N. Suppression of IFN-gamma production in atopic group at the acute phase of RSV infection // Pediatric Allergy and Immunology. 2006. Vol. 17. No5. P. 370–375. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00419.x.
29. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В., Коровина Н.А. Рибосомальная иммунотерапия у детей с рекуррентными инфекциями и хроническими заболеваниями органов дыхания: лечебно-профилактическая и экономическая эффективность // Педиатрия. 2017. Т. 96. №2. С. 151–157.
30. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN-γ): Exploring its implications in infectious diseases // Biomolecular Concepts. 2018. Vol. 9. No1. P. 64–79. DOI: 10.1515/bmc-2018-0007.
31. Hatami H., Ghaffari N., Ghaffari J., Rafatpanah H. Role of Cytokines and Chemokines in the Outcome of Children With Severe Asthma: Narrative Review // Journal of Pediatrics Review. 2019. Vol. 7. No1. P. 17–28. DOI: 10.32598/jpr.7.1.17.
32. Hussein Y.M., Alzahrani S.S., Alharthi A.A., Ghonaim M.M., Alhazmi A.S., Eed E.M., Shalaby S.M. Association of serum cytokines levels, interleukin 10 -1082G/A and interferon-γ +874T/A polymorphisms with atopic asthma children from Saudi Arabia // Cellular Immunology. 2014. Vol. 289. No1–2. P. 21–26. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.03.006.
33. Keskin O., Keskin M., Kucukosmanoglu E., Ozkars M.Y., Gogebakan B., Kul S., Bayram H., Coskun Y. Exhaled RANTES and interleukin 4 levels after exercise challenge in children with asthma // Annals of Allergy Asthma & Immunology. 2012. Vol. 109. No5. P. 303–308. DOI: 10.1016/j.anai.2012.08.009.

АВТОРЫ

Белан Элеонора Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2674-4289. E-mail: belan.eleonora@yandex.ru

Никифорова Елизавета Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1475-9301. E-mail: maior10@yandex.ru

Заячникова Татьяна Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский

университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6758-4686. E-mail: guz5deti@mail.ru

Шишиморов Иван Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6098-7028. E-mail: drshishimorov@gmail.com

Магницкая Ольга Валерьевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6670-9029. E-mail: magol73@ya.ru

УДК 615.038



АДДИТИВНОЕ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА И ЭРИТРОПОЭТИНА ЧЕЛОВЕКА НА МОДЕЛИ ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У КРЫС

П.Д. Колесниченко¹, О.В. Щерблякина¹, Н.И. Нестерова^{1,2}, Д.В. Щерблякин¹, А.В. Нестеров¹, М.В. Покровский¹, М.А. Жученко³, А.В. Тверской¹, К.М. Резников⁴

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

² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородское бюро судебно-медицинской экспертизы»
308017, Россия, г. Белгород, ул. Волчанская, 159

³ Сектор разработки и доклинических исследований ГЛФ ООО «ФАРМАПАРК»
117246, Россия, г. Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

E-mail: farpavel@narod.ru

Получено 10.12.2019

Рецензия (1) 20.04.2020

Рецензия (2) 15.05.2020

Принята к печати 15.07.2020

Коррекция процессов свободно-радикального окисления является одной из наиболее перспективных стратегий нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения.

Цель исследования – экспериментальное изучение нейропротективных эффектов производных 3-гидроксипиридина и эритропоэтина, а также их комбинированного применения.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 109 крысах-самцах линии Вистар. Нейропротективное действие субстанций изучалось на модели геморрагического инсульта. Исследуемые препараты вводились животным внутрибрюшинно. Карбамилированный дарбэпоэтин вводился предварительно трехкратно в дозе 100 мкг/кг с интервалом 3 дня, последнее введение за 1 час до операции (суммарная доза – 300 мкг/кг). Этоксидол вводился однократно за 1 час до операции в дозе 50 мг/кг. Регистрировали выживаемость, особенности поведения и состояния животных на 1, 3, 7 и 14-е сутки, проводили морфологическую оценку головного мозга.

Результаты. Исследуемые вещества благоприятно влияли как на выживаемость животных в течение первых суток, так и на 14-суточную выживаемость. Наилучшие показатели выживаемости на 14-е сутки зафиксированы в группе комбинированного применения этоксидола и карбамилированного дарбэпоэтина (75%). Так, в этой группе крыс уже с первых суток наблюдалось более быстрое восстановление неврологических нарушений. К 7-м суткам более 50% крыс, получавших комбинацию исследуемых препаратов, имели легкий неврологический дефицит (до 3 баллов по шкале McGrow), к 14-м суткам у крыс этой группы выявлялись лишь незначительные изменения в неврологическом статусе. Выраженный нейропротекторный эффект комбинации производных 3-гидроксипиридина и эритропоэтина подтвержден гистологическим исследованием тканей головного мозга – более быстрое уменьшение перифокального отека и нарушений микроциркуляции, меньшее повреждение нейронов и глиальных элементов и более быстрые процессы резорбции и организации кровоизлияния. При макроскопическом исследовании окрашенных трифенилтетразолием хлористым срезов мозга умирающих крыс установлено, что перифокальный некроз является основной причиной высокой летальности в контрольной группе после 3 суток.

Заключение. В результате эксперимента доказано нейропротективное действие исследуемых производных 3-гидроксипиридина и эритропоэтина. При этом комбинация данных препаратов показала большую нейропротективную активность, чем изолированное их применение. Аддитивное действие данных препаратов обуславливается их механизмом действия в результате взаимодействия с различными структурами и компонентами клетки.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, 3-гидроксипиридины, карбамилированный дарбэпоэтин, нейропротекция

Для цитирования: П.Д. Колесниченко, О.В. Щерблякина, Н.И. Нестерова, Д.В. Щерблякин, А.В. Нестеров, М.В. Покровский, М.А. Жученко, А.В. Тверской, К.М. Резников. Аддитивное нейропротективное действие производных 3-гидроксипиридина и эритропоэтина человека на модели геморрагического инсульта у крыс. *Фармация и фармакология*. 2020;8(3):169-180. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-169-180

© П.Д. Колесниченко, О.В. Щерблякина, Н.И. Нестерова, Д.В. Щерблякин, А.В. Нестеров, М.В. Покровский, М.А. Жученко, А.В. Тверской, К.М. Резников, 2020

For citation: P.D. Kolesnichenko, O.V. Scheblykina, N.I. Nesterova, D.V. Scheblykin, A.V. Nesterov, M.V. Pokrovskiy, M.A. Zhuchenko, A.V. Tverskoy, K.M. Reznikov. Additive neuroprotective effect of 3-hydroxypyridine derivatives and human erythropoietin analogue on a hemorrhagic stroke model in rats. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(3):169-180. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-169-180

ADDITIVE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVES AND HUMAN ERYTHROPOETIN ANALOGUE ON A HEMORRHAGIC STROKE MODEL IN RATS

P.D. Kolesnichenko¹, O.V. Scheblykina¹, N.I. Nesterova^{1,2}, D.V. Scheblykin¹, A.V. Nesterov¹, M.V. Pokrovskiy¹, M.A. Zhuchenko³, A.V. Tverskoy¹, K.M. Reznikov⁴

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

² Belgorod Bureau of Forensic Medical Examination
159, Volchanskaya St., Belgorod, Russia, 308017

³ State Pharmaceutical Foundation of officinal medicines "PHARMAPARK"
8 (Bld. 1), Nauchny proezd, Moscow, Russia, 117246

⁴ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
10, Studencheskaya St., Voronezh, Russia, 394036

E-mail: farpavel@narod.ru

Received 10 December 2019

Review (1) 20 April 2020

Review (2) 15 May 2020

Accepted 05 July 2020

The correction of free radical oxidation processes is one of the most promising strategies of neuroprotection in acute cerebrovascular disorders.

The aim of the study is an experimental study of the neuroprotective effects of 3-hydroxypyridine and erythropoietin derivatives, as well as their combined use.

Materials and methods. The study was performed on 109 male Wistar rats. The neuroprotective effect of the substances was studied on a hemorrhagic stroke model. The study drugs were administered to the animals intraperitoneally. Carbamylated darbepoetin was administered three times in advance at the dose of 100 µg/kg within intervals of 3 days, the last injection took place 1 hour before the operation (the total dose was 300 mg/kg). Etomidol was administered once 1 hour before the surgery at the dose of 50 mg/kg. The survival rate, behavioral features and the state of the animals on the 1st, 3rd, 7th and 14th days were recorded, and the morphological assessment of the brain was carried out.

Results. The investigated substances had a positive effect on both the survival rate of the animals during the first day and on the 14th day. The best survival rates on the 14th day were recorded in the group of a combined use of etomidol and carbamylated darbepoetin (75%). Thus, in this group of rats, a faster recovery of neurological disorders was already distinguished from the first day on. By the 7th day, more than 50% of the rats receiving the combination of the studied drugs, had had a slight neurological deficit (up to 3 points on the McGraw scale); by the 14th day there had been only minor changes in the neurological status in the rats of this group. A pronounced neuroprotective effect of the combination of 3-hydroxypyridine and erythropoietin derivatives has been confirmed by a histological examination of brain slices – a more rapid decrease in the size of perifocal edema and microcirculation disorders, less damage to neurons and glial elements, and faster processes of resorption and organization of hemorrhage. A macroscopic examination of the brain sections stained with triphenyltetrazolium chloride of the dying rats, showed that perifocal necrosis had been the main cause of high mortality in the control group after the 3rd day.

Conclusion. As a result of the experiment, the neuroprotective effect of the studied derivatives of 3-hydroxypyridine and erythropoietin has been proved. Moreover, the combination of these drugs has shown a greater neuroprotective activity than their isolated use. The additive effect of these drugs was due to their action mechanism resulting from the synergism of various structures and components of the cells.

Keywords: hemorrhagic stroke, 3-hydroxypyridines, carbamylated darbepoetin, neuroprotection

ВВЕДЕНИЕ

Значение инсульта как медицинской и социальной проблемы с каждым годом возрастает во всем мире, что связано с увеличением среднего возраста населения, а также с увеличением числа людей с факторами риска cerebrovasкулярных заболеваний и сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время для профилактики и лечения cerebrovasкулярных заболеваний широко применяются лекарственные препараты и новые соединения так называемого нейропротективного действия, в основе которого лежат разнообразные механизмы, включающие антиоксидантный, антигипоксический, антиапоптотический и другие эффекты.

В клинической практике в терапии цереброваскулярных заболеваний широко применяются антиоксидантные препараты на основе 3-гидроксипиридина, например мексидол, этоксидол, эмоксипин; так как они ингибируют процессы перекисного окисления липидов, повышают активность антиоксидантных ферментов, за счет чего модулируется активность рецепторов и мембраносвязанных ферментов [1].

Однако, несмотря на достижения современной нейрофармакологии, наблюдается рост числа больных с данной патологией, их высокая летальность (50–70% больных) [2] и инвалидизация (примерно 2/3 больных) [3]. Вопросы медикаментозной поддержки больных с острым нарушением мозгового кровообращения остаются важнейшей проблемой современной фармакологии и неврологии.

Уже несколько десятилетий накапливаются экспериментальные данные, подтверждающие высокий нейротекторный потенциал эритропоэтина. Его молекула наиболее известна, как положительный регулятор эритропоэза, который вырабатывается преимущественно в почках в ответ на снижение парциального давления кислорода. Однако, спектр физиологических эффектов эритропоэтина довольно широк и позволяет рассматривать его, как агент с универсальной цитотекторной направленностью. Запускаемые ими метаболические каскады метаболических процессов приводят к повышению устойчивости клеток к повреждению, что объединяют в понятие «негематопоэтических эффектов эритропоэтина» [4]. При ишемических поражениях разных органов эритропоэтин обуславливает ангиогенное, антиоксидантное, противовоспалительное и антиапоптотическое действие [5], что приводит к уменьшению объема повреждения. В то же время, ввиду активации большого количества вторичных посредников эритропоэтин способен обуславливать развитие таких негативных эффектов, как увеличение продукции эндотелина, повышение концентрации тканевого ренина, изменение баланса простагландинов сосудистой ткани, стимуляция ангиогенеза и пролиферация клеток гладких мышц сосудов [6, 7]. Карбамилированный дарбэпоэтин принципиально отличается от препаратов на основе эритропоэтина, сочетая в себе лучшие качества препаратов предыдущих поколений [8, 9].

ЦЕЛЬЮ данного исследования является изучение терапевтической эффективности производных 3-гидроксипиридина и эритропоэтина, а также их комбинаций при моделировании внутричерепной гематомы у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Соответствие правилам организации проведения лабораторных исследований

Исследование проведено в соответствии с утвержденными правилами лабораторной практики Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГОСТ 51000.3-96 и 51000.4-96) от 19 июня 2003

года № 267 «О надлежащих правилах лабораторной практики», заключение локального этического комитета № 6 от 05.10.2018.

Дизайн исследования

Самцы крыс линии Вистар массой 200–250 граммов были распределены на несколько групп: 1 – ложно оперированные крысы (10 животных), которых наркотизировали, затем проводили скальпирование и трепанацию черепа, но не осуществляли деструкцию мозговой ткани; 2 – животные с геморрагическим инсультом, не получающие лекарственных препаратов (контрольная группа, 23 крысы); 3 группа – животные с геморрагическим инсультом, которым вводили этоксидол (23 крысы); 4 – животные с моделированной патологией, которые получали карбамилированный дарбэпоэтин (20 крыс), 5 – крысы с геморрагическим инсультом, получавшие карбамилированный дарбэпоэтин и этоксидол (23 крысы).

Методика моделирования геморрагического инсульта

Острый геморрагический инсульт моделировали в области внутренней капсулы правого полушария, согласно методике А.Н. Макаренко и соавторов [10] в авторской модификации, которая была разработана, реализована и защищена авторским свидетельством [11]. Операция выполнялась в условиях общей анестезии. После премедикации препаратом «Хула» в дозе 0,1 мл крысам в качестве базисного наркоза внутривенно вводился хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. По достижению глубокого наркоза проводился забор крови с помощью шприца из хвостовой вены крысы. Затем проводилась обработка операционного поля, линейный разрез кожи головы в теменной области. Разрез выполнялся во фронтальной плоскости, с последующим проведением гемостаза. Длина разреза составляла 1,5 см. В дальнейшем выполнялось скелетирование кости, отделение надкостницы. С помощью стоматологического бора накладывалось трепанационное отверстие в правой теменной области. Диаметр трепанационного отверстия составлял 3 мм. Далее, с помощью устройства для стереотаксического введения, вводилась пункционная игла в области внутренней капсулы (координаты H=4 мм, L=3,1 мм, A=1,5 мм от брегмы по атласу G. Paxinos) на глубину 3,0 мм. Затем устройство фиксировалось, и внутрь иглы вводился мандрен-нож, осуществлялась деструкция мозговой ткани (мандрен-нож проворачивался в три оборота почасовой и в три оборота против часовой стрелки). Мандрен-нож извлекался и в стерильных условиях крысе вводилась аутокровь, взятая из хвостовой вены животного, в объеме 0,11 мл на 100 г веса. Введение крови осуществлялось струйно. Эффективность введения определялась по наличию ствольных судорог. После чего пункци-

ционная игла извлекалась, рана осушалась, производился контроль гемостаза и послойное ушивание раны. Ложно оперированным животным проводили скальпирование и трепанацию черепа.

Исследуемые препараты вводились животным внутривентрально. Карбамилированный дарбэпозин, ООО «Фармстандарт», Россия, вводился предварительно трехкратно в дозе 100 мкг/кг с интервалом 3 дня (суммарная доза 300 мкг/кг), последнее введение за 1 час до операции. Производное 3-гидроксипиридина этоксида, ОАО «Синтез», Россия, вводился однократно за 1 час до операции в дозе 50 мг/кг (согласно межвидовому коэффициенту пересчёта средней терапевтической дозы для человека). Контрольным животным вводили физиологический раствор в эквивалентном объёме.

Влияние препаратов на выживаемость животных

Наблюдения проводились в течение 14 дней после операции на 1, 3, 7 и 14-е сутки. Изучались характеристики поведения и состояния животных на 1, 3, 7 и 14-е сутки.

Исследование неврологического статуса

Для оценки нарушения поведения и состояния животных после геморрагического инсульта использовали комплекс методов, традиционно применяемых для этих целей в эксперименте. Для оценки неврологического статуса использовали метод оценки неврологического дефицита по шкале оценки инсульта McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной (1996) [12]. Для оценки мышечного тонуса путём измерения силы хвата конечностей нами был разработан динамометрический программно-аппаратный комплекс.

При оценке неврологического статуса по шкале оценки инсульта McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной (с легкими симптомами – до 3 баллов) – провисающие движения, слабость конечностей, односторонние полупрозрачные, тремор, маневрирующие движения; и при тяжелых проявлениях неврологических расстройств (от 3,5 до 10 баллов) – парезах и параличах конечностей, а также боковом положении и угнетении сознания.

Измерение силы животных в хватательной пробе осуществлялось при помощи динамометра. В качестве критерия сравнения определялась относительная величина (удельная сила), вычисляемая путём деления максимальной силы хвата на массу тела крысы.

С целью оценки ориентировочно-исследовательского поведения использовалась платформа для изучения двигательной активности лабораторных животных ACTI-TRACK (PANLAB HARVARD APPARATS). Тестирование крысы осуществлялось в течение 5 минут в инфракрасном мониторе активности до создания патологии, а также на 1, 3, 7 и 14-е сутки после моделирования геморрагического инсульта.

Морфологическое исследование

Для макроскопического подтверждения повторяемости результатов, верификации локализации геморрагического очага и степени повреждения по 3 головных мозга крысы из 2, 3 и 5-й групп на 4-е сутки исследовали НАДН-дегидрогеназную активность по общепринятому методу окрашивания 2,3,5-трифенилтетразолием хлористым (ТТХ). Мозг животных извлекался, разрезался на 2 фронтальных среза через место входа мандрен-ножа в ткань мозга. Окрашивание проводили в 1% растворе ТТХ (Sigma Aldrich) 30 мин в термостате при 37 °С. Затем проводили фотографирование и макроскопическую оценку срезов.

Для гистологической оценки мозга животных выводили из эксперимента через 24 часа, 7 и 14 суток после начала исследования. Описание и оценку последствий геморрагического инсульта проводили по рекомендациям атласа гистопатологий нервной системы [13]. Крыс декапитировали, забирали головной мозг, фиксировали его в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24–48 часов и заливали в парафин. Фронтальные гистологические срезы головного мозга толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. В исследовании были использованы микроскоп «МИКМЕД-6» с бинокулярной насадкой, электрической подсветкой, с цифровой камерой MC-5 и компьютер с программным обеспечением «MCview».

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи STATISTICA 10.0 и Microsoft Excel 2016. После оценки нормальности распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка вычисляли средние арифметические, 95% доверительные интервалы (при параметрическом распределении) и квартильный размах (при непараметрическом распределении). Для оценки достоверности межгрупповых различий при нормальном распределении использовали критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального – критерий Манна-Уитни. Для оценки выживаемости использовали процедуру построения кривых дожития, различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние препаратов на выживаемость животных

Во время операции и в течение 1-х суток после нее в контрольной группе погибло 50% крыс с геморрагическим инсультом. Через 1 день 50% крыс с геморрагическим инсультом умерли в контрольной группе. В группе животных, получавших исследуемые вещества, смертность в течение 1-го дня была ниже, чем в контроле (рис. 1). В частности, в группах крыс, получавших карбамилированный дарбэпозин или этоксида, суточная выживаемость составляла 70%. В группе комбинированного применения карбамилированного дарбэпозина и этоксида ранняя выживаемость (1 день) составила 90%.

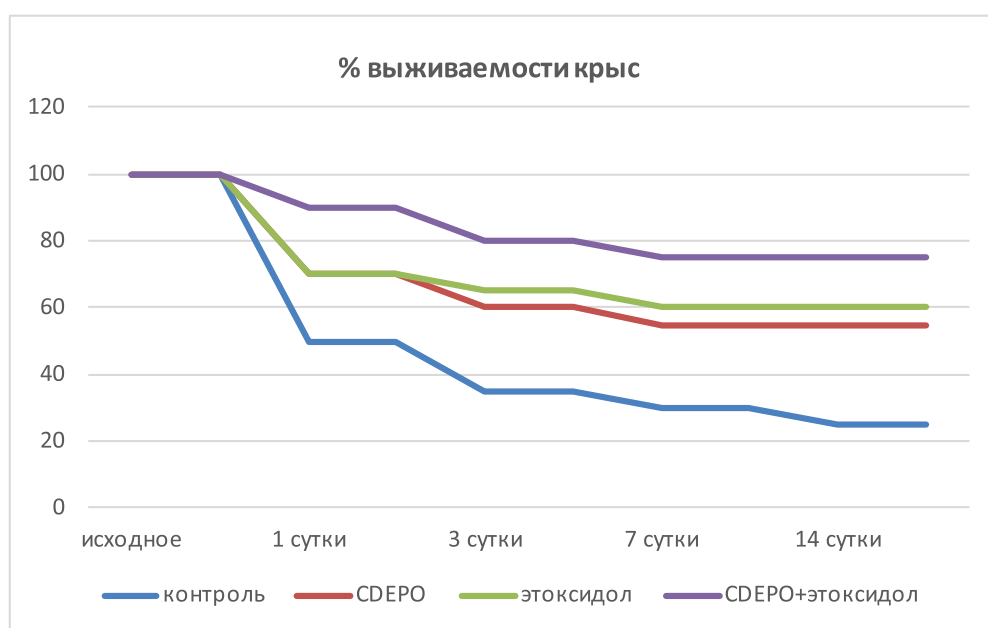


Рисунок 1 – Влияние этоксида, карбамиллированного дарбэпозина и их комбинированного применения на показатели выживаемости животных на 1, 3, 7 и 14-е сутки после моделирования геморрагического инсульта

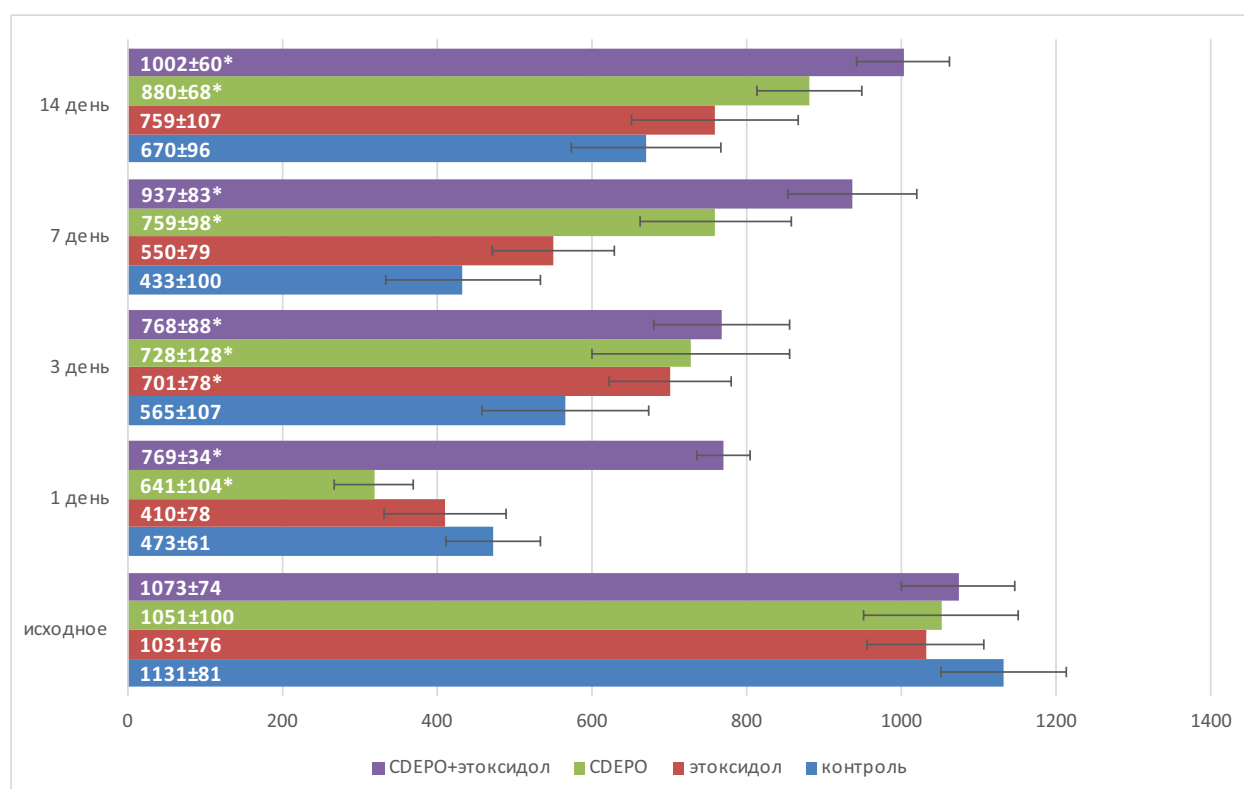


Рисунок 2 – Влияние этоксида, карбамиллированного дарбэпозина и их комбинированного применения на показатели общей активности, вычисляемые программой «Acti-Track», на 1, 3, 7 и 14-е сутки после моделирования геморрагического инсульта

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически достоверны при сравнении с животными контрольной группы

Особого внимания заслуживает тот факт, что в группах исследуемых веществ после 7-х суток гибели животных не отмечалось.

Все исследуемые вещества более чем на 40% повышали итоговую (14-суточную) выживаемость по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Наилучшие показатели выживаемости на 14-е сутки зафиксированы в группе комбинированного применения этоксида и карбамилированного дарбэпоэтина – итоговая выживаемость животных этой группы составила 75%.

В группе ложнооперированных животных в течение всего времени наблюдения смертельных исходов не зафиксировано.

Оценка неврологического дефицита по шкале McGrow

На первый день после операции почти у всех крыс наблюдались выраженные неврологические нарушения в виде круговых движений, парезов и параличей

конечностей (табл. 1). В группе ложнооперированных крыс серьезных неврологических изменений не наблюдалось, только у 31% животных этой группы установлена вялость и замедленное движение.

Крысы, получавшие исследуемые вещества, в течение всего времени наблюдения имели статистически достоверный менее выраженный неврологический дефицит по сравнению с группой контроля.

Группа крыс, получавших комбинацию препаратов этоксида и карбамилированного дарбэпоэтина, уже с первых суток отличалась более быстрым восстановлением неврологических нарушений. К 7-м суткам более 50% крыс, получавших комбинацию исследуемых препаратов, имели легкий неврологический дефицит (до 3 баллов по шкале McGrow) в виде замедленности движений, слабости конечностей, одностороннего полуптоза и маневрных движений. К 14-м суткам у крыс этой группы наблюдался лишь незначительные изменения в неврологическом статусе – $1,1 \pm 0,5$ по шкале инсульта McGrow.

Исследование неврологического статуса

Таблица 1 – Влияние этоксида, карбамилированного дарбэпоэтина и их комбинированного применения на показатели неврологического статуса на 1, 3, 7 и 14-е сутки после моделирования геморрагического инсульта

До моделирования патологии				
	контроль	этоксидол	CDEPO	CDEPO +этоксидол
удельная сила	$7,0 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,3$
McGrow	0	0	0	0
1-е сутки				
	контроль	этоксидол	CDEPO	CDEPO +этоксидол
удельная сила	$2,7 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,2^*$	$3,1 \pm 0,1^*$
McGrow	$8,1 \pm 2,0$	$6,7 \pm 2,4^*$	$7,2 \pm 2,0$	$5,6 \pm 1,8^*$
3-и сутки				
	контроль	этоксидол	CDEPO	CDEPO +этоксидол
удельная сила	$4,0 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,2^*$	$5,1 \pm 0,3^*$
McGrow	$6,4 \pm 2,6$	$4,3 \pm 1,8^*$	$4,2 \pm 2,5^*$	$3,9 \pm 2,4^*$
7-е сутки				
	контроль	этоксидол	CDEPO	CDEPO +этоксидол
удельная сила	$4,5 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,5$
McGrow	$5,4 \pm 2,1$	$3,3 \pm 2,1^*$	$3,2 \pm 2,2^*$	$2,9 \pm 1,9^*$
14-е сутки				
	контроль	этоксидол	CDEPO	CDEPO +этоксидол
удельная сила	$4,7 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,5^*$
McGrow	$5,0 \pm 2,5$	$3,0 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,6^*$	$1,1 \pm 0,5^*$

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически достоверны при сравнении с животными контрольной группы

Исследования мышечного тонуса

Исследование силы хвата лап крыс выявило, что в первые сутки после инсульта мышечный тонус в контрольной группе и в группе, получавшей карбамилированный дарбэпоэтин, существенно не отличаются и составляют в среднем 56% (табл. 1). На фоне введения этоксида снижение мышечного тонуса за 1-й день составило 38,3%, что было значительно меньше, чем в контрольной группе. Самое большое снижение мышеч-

ного тонуса наблюдалось в группе крыс, получавших комбинацию изученных препаратов, и составило 27,4%. На 3-и сутки отмечался прирост мышечной силы во всех группах, причём в группах, получавших исследуемые вещества, прирост оказался достоверно выше, чем в контрольной группе. На 7-е и 14-е сутки статистически значимое возрастание мышечной силы было только при введении карбамилированного дарбэпоэтина и комбинации карбамилированного дарбэпоэтина и этоксида.

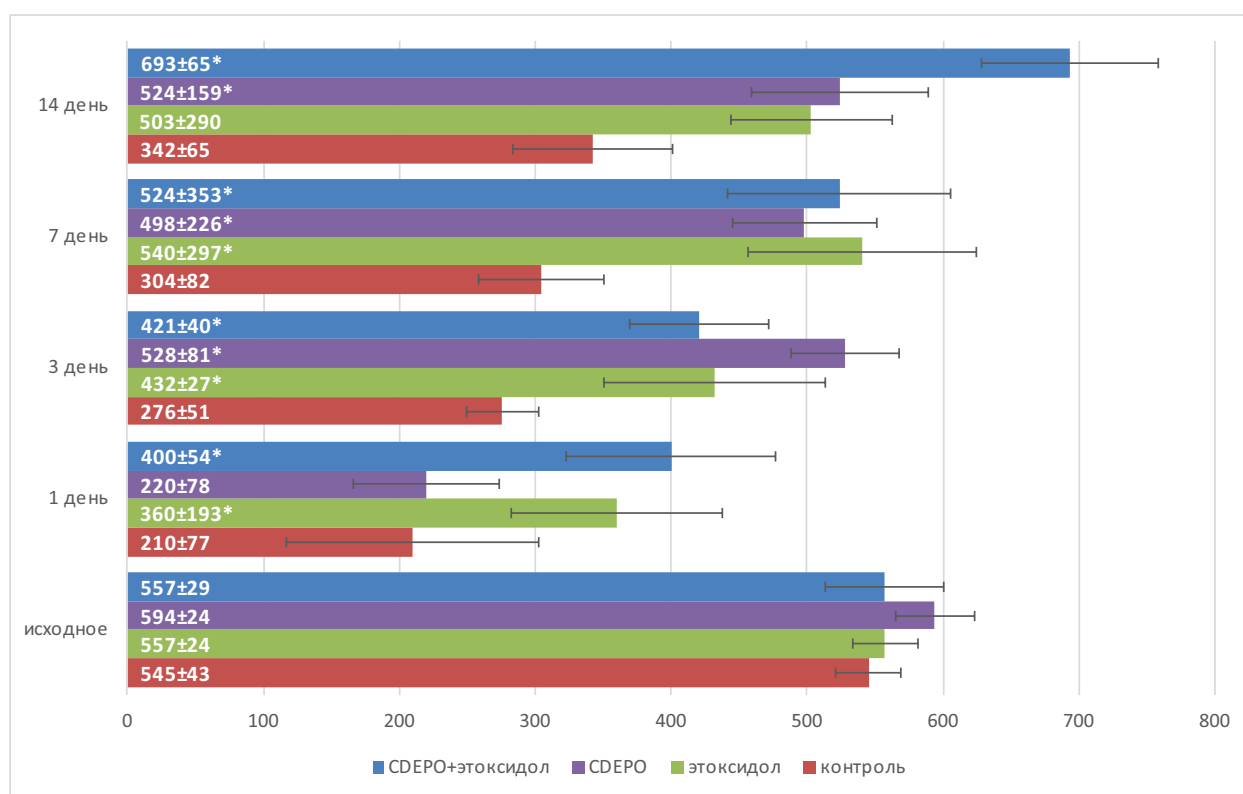


Рисунок 3 – Влияние этоксидола, карбамилированного дарбэпоэтина и их комбинированного применения на показатели общей дистанции, вычисляемые программой «Acti-Track», на 1, 3, 7 и 14-е сутки после моделирования геморрагического инсульта

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически достоверны при сравнении с животными контрольной группы

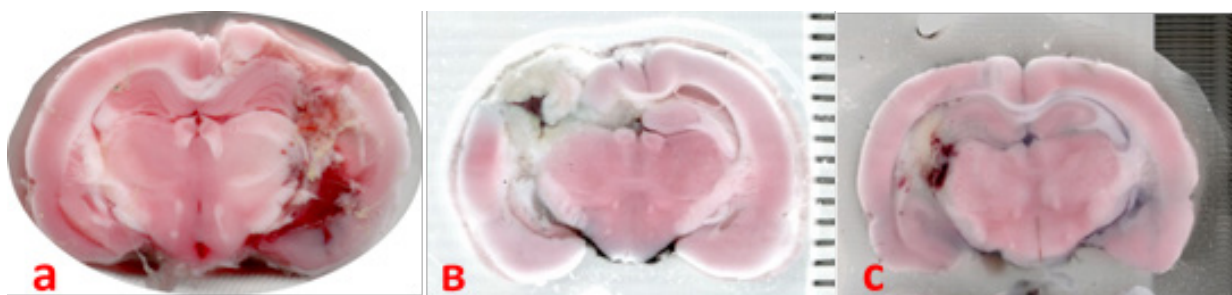


Рисунок 4 – Эффективность аддитивного нейропротекторного действия карбамилированного дарбэпоэтина и этоксидола при моделировании геморрагического инсульта у крыс.

Макроскопический снимок окрашенных трифенилтетразолием хлористым срезов мозга

Примечание: А. Срез мозга умирающей крысы контрольной группы на 1-е сутки. В. Срез мозга умирающей крысы из группы контроль на 5-е сутки. С. Срез мозга умирающей крысы из группы CDEPO+этоксидол

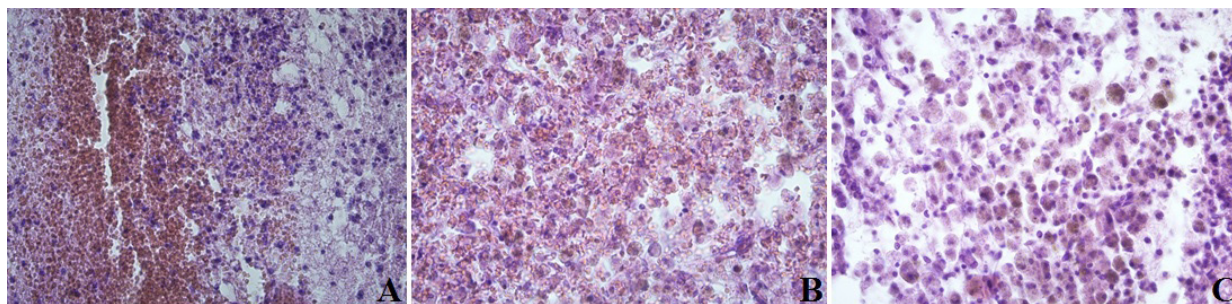


Рисунок 5 – Ткань головного мозга крысы в области гематомы

Примечание: А – контрольная группа на 1-е сутки; В – контрольная группа на 7-е сутки; С – контрольная группа на 14-е сутки. Окрашивание: гематоксилин и эозин; $\times 400$

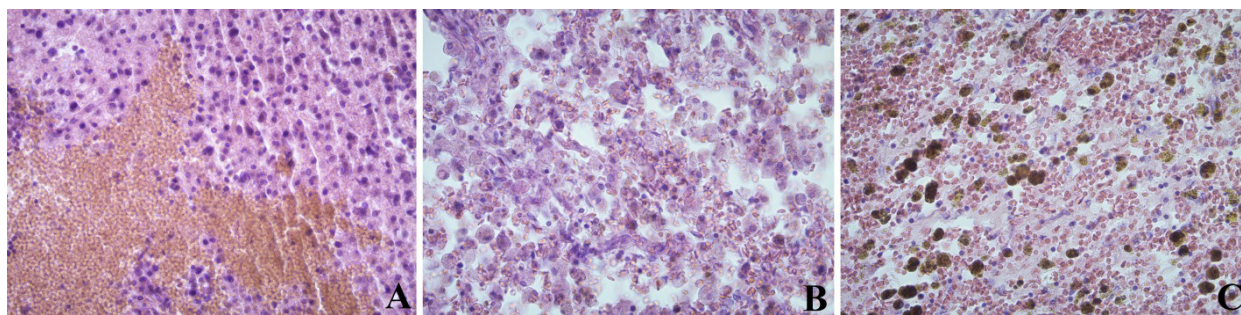


Рисунок 6 – Ткань головного мозга крыс в области гематомы, получавших этоксидол

Примечание: А – на 1-е сутки; В – на 7-е сутки; С – на 14-е сутки. Окрашивание: гематоксилин и эозин; $\times 400$

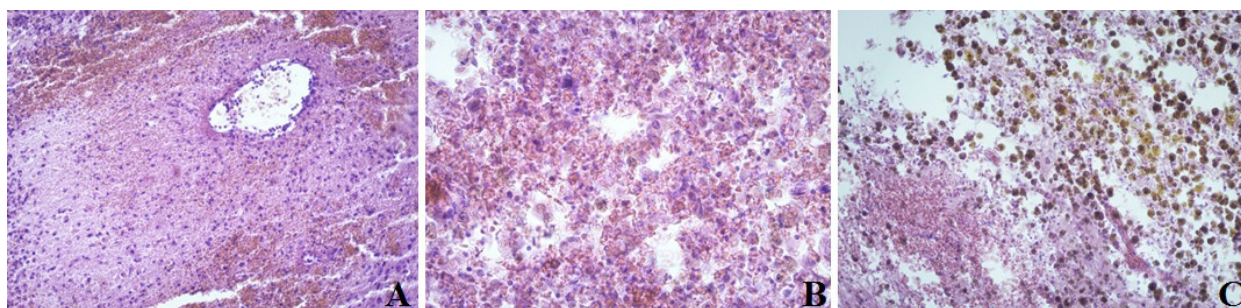


Рисунок 7 – Ткань головного мозга крыс в области гематомы, получавших карбамилированный дарбэпозтин

Примечание: А – на 1-е сутки; В – на 7-е сутки; С – на 14-е сутки. Окрашивание: гематоксилин и эозин; $\times 400$

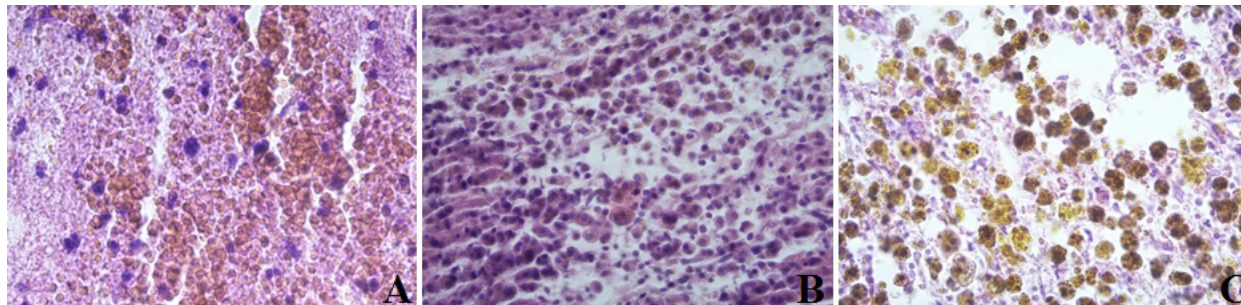


Рисунок 8 – Ткань головного мозга крыс в области гематомы, получавших комбинацию карбамилированного дарбэпозтина и этоксида

Примечание: А – на 1-е сутки; В – на 7-е сутки; С – на 14-е сутки. Окрашивание: гематоксилин и эозин; $\times 400$

Влияние исследуемых препаратов на двигательную активность животных с геморрагическим инсультом. В течение 1–7-х суток после моделирования геморрагического инсульта показатели общей активности (рис. 2), общей дистанции (рис. 3) при воздействии этоксида и комбинации препаратов карбамилированного дарбэпозтина и этоксида были достоверно выше, чем в контрольной группе.

Показатели общей активности и пройденной дистанции крыс, получавших карбамилированный дарбэпозтин, на 1-е сутки значительно уступали результатам животных, получавших этоксидол и комбинацию препаратов и не имели достоверных различий с группой контроля. Однако к 3-м суткам активность животных, получавших карбамилированный дарбэпозтин, нарастала и не имела статистически значи-

мых отличий от групп других исследуемых веществ. Следует отметить, что к 14-м суткам показатели активности животных этой группы даже превышали таковые в группе этоксида, и ненамного уступали группе комбинации препаратов.

Наиболее сильно и быстро показатели общей активности уже с 1-х суток повышала комбинация препаратов, по сравнению с их монотерапией.

Высокие показатели активности контрольной группы на 14-е сутки можно объяснить высокой летальностью в данной группе и выживаемостью лишь наиболее сильных особей с высоким регенераторным потенциалом.

Морфологическое исследование

Для макроскопического подтверждения по-

вторяемости результатов и адекватности методики клиническим случаям геморрагического инсульта проведено исследование мозга умирающих на 1 и 4–5 сутки путём окрашивания срезов мозга 2,3,5-трифенилтеразолием хлористым (рис. 4).

Макроскопическая оценка подтвердила адекватность применения нейропротективной терапии в модели геморрагического инсульта (рис. 4). Очевидно, что причины смертности на 1-е сутки были связаны как с непосредственным воздействием введённой в ткань мозга крови, так и с дислокационными осложнениями, однако начиная с 4-х суток смертность обусловлена массивным перифокальным некрозом.

Микроскопическое исследование случайно выбранных в каждой группе крыс показало следующее. У животных контрольной группы на 1-е сутки после моделирования внутримозгового кровоизлияния по периферии гематомы выявлялся выраженный отек, нарушение гистоархитектоники слоев нейронов коры, выраженные ишемические изменения, кариолизис нейронов, умеренно выраженная перифокальная лейкоцитарная реакция и менее выраженная глиальная реакция (рис. 5A). Отмечается полиморфизм нейронов: набухание тел нейронов, ядра нейронов деформированы, базофильны, ядрышки смещены к периферии, деформированы. Местами ядро и ядрышки почти или совершенно неразличимы. Кариолизис нейронов, умеренно выраженная перифокальная лейкоцитарная реакция и менее выраженная глиальная реакция (рис. 5A). На 7-е сутки, умеренно выраженная перифокальная лейкоцитарная реакция сменилась на умеренно выраженную глиальную и макрофагальную реакцию с примесью единичных гемосидерофагов (рис. 5B). На 14-е сутки умеренно выраженная глиальная и макрофагальная реакция сохраняется, количество гемосидерофагов незначительно увеличилось (рис. 5C).

При анализе группы с использованием препарата этоксидол перифокальный отек менее выражен по сравнению с контрольной группой (рис. 6A) и группой карбамилированного дарбэпозина (рис. 7A), но более выражен, чем в группе комбинированного применения карбамилированного дарбэпозина и этоксида (рис. 8A). У животных, получавших карбамилированный дарбэпозин и комбинацию препаратов, были более ярко выражены признаки воспалительной реакции с развитием лейкоцитарной инфильтрации. В тоже время, ее выраженность не достигала той степени интенсивности, которая отмечалась в контрольной группе. На 7-е сутки глиальная и макрофагальная реакция в группах этоксида (рис. 6B) и карбамилированного дарбэпозина (рис. 7B) опережала контрольную группу, а в группе комбинированного применения карбамилированного дарбэпозина и этоксида (рис. 8B) выявлялись более выраженные процессы резорбции в виде скопления немногочисленных макрофагов с внутриклеточным скоплением кровяного пигмента (гемосидерофаги). На 14-е сутки процессы резорбции в группах этоксида (рис. 6C) и

карбамилированного дарбэпозина (рис. 7C) опережали контрольную группу, но признаки резорбции и организации в группе комбинированного применения карбамилированного дарбэпозина и этоксида (рис. 8C) более выражены в виде скопления многочисленных гемосидерофагов с внутриклеточным скоплением кровяного пигмента (гемосидерофаги) и внеклеточным скоплением кровяного пигмента.

Таким образом, по данным гистологического исследования, одновременное введение комбинации карбамилированного дарбэпозина и этоксида приводит к ускорению регресса перифокального отёка и восстановлению микроциркуляции, снижению количества повреждённых нейронов и глиальных элементов, ускорению процессов резорбции и организации очага кровоизлияния.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают наличие нейропротективных свойств у всех исследуемых веществ. Однако нейропротективная активность карбамилированного дарбэпозина развивалась более медленно – к 3-м суткам, в отличие от этоксида и комбинации этоксида и карбамилированного дарбэпозина, у которых церебропротективные свойства отмечались уже на 1-е сутки (меньшая выраженность неврологических нарушений и большая активность животных данных групп в инфракрасном мониторе).

Комбинация этоксида и карбамилированного дарбэпозина обладает более выраженными нейропротективными свойствами, нежели изолированное их применение, проявляющаяся более высокими показателями выживаемости животных данной группы, значительным уменьшением выраженности постинсультных нарушений уже с первых суток, а также при гистологическом исследовании срезов головного мозга.

Аддитивное действие данных препаратов обуславливается их механизмом действия. Предположительный синергизм достигается за счет воздействия на различные структуры и компоненты клетки.

Этоксидол относится к числу ингибиторов свободнорадикальных процессов. Присутствие 3-гидроксипиридина в молекуле этоксида обеспечивает его спектр антиоксидантных и мембранопротективных эффектов, а описанные у ряда авторов явления уменьшения эксайтотоксичности глутамата, модулирование чувствительности рецепторов, мембраносвязанных ферментов (умано-стераза, аденилатциклаза), ингибирование свободнорадикальных стадий синтеза простагландинов приводит к поливалентности нейропротективного эффекта [14].

Малат, входящий в состав этоксида, проникает через гематоэнцефалический барьер. Затем он метаболизируется с образованием аденозинтрифосфата. Это происходит даже во время гипоксии, что помогает нервным клеткам пережить отсутствие кислорода. При этом малат может превращаться в фумарат и даже сукцинат. В зависимости от глубины ишемии и энергетического дефицита малат может превращать-

ся с образованием АТФ в условиях ограниченного количества кислорода в клетке или может восстанавливаться до сукцината «в резерв». Исследователями было установлено, что клетка не расходует АТФ-энергию на транспорт малата в митохондрии, а использует специальный малат-аспартатный челнок. Была продемонстрирована способность малата увеличивать дыхательный коэффициент митохондрий и восстанавливать цитохром b5 в присутствии никотинамидадениндинуклеотида, кофермента, участвующего в окислительно-восстановительных реакциях [15–17].

Кроветворные функции эритропоэтина обусловлены его влиянием на центральную нервную систему. Рецепторы эритропоэтина экспрессируются на поверхности нейронов [17, 18]. При различных повреждениях ЦНС наблюдается синтез астроцитами эритропоэтина, имеющий нейропротективное действие [19–21], игибируя апоптоз, он стимулирует пролиферацию нейронов и ангиогенез.

Карбамилированный дарбэпоэтин, гипергликозилированный вариант рекомбинантного эритропоэтина человека, обладает менее выраженными гемопоэтическими свойствами нежели базисная молекула за счет гетеродимерному рецептору EpoR/CD131, чем к гомодимерному рецептору EpoR/EpoR [22]. При связывании молекулы карбамилированный дарбэпоэтин, так же как и эритропоэтина, с рецептором EpoR запускается каскад реакций фосфорилирования ключевых белков, таких как Ras-митогенаактивирующая протеинкиназа, Янус-киназа-2 и др., которые, в свою очередь, активируют экспрессию генов семейства bcl-xL и синтез антиапоптотических белков, подавляющих апоптотическую гибель клеток [23, 24].

Однако, благодаря карбамилированию первичных аминов белка и аминокислотных остатков лизина белка в N-концевой области, не затрагивая профиль гликозилирования целой молекулы, карбамилированный дарбэпоэтин не взаимодействует с классическим эритропоэтиновым рецептором (не стимулирует пролиферацию клеток линии TF1), и не

обладает рядом побочных нежелательных эффектов, таких как повышение артериального давления и риск образования тромбов, что, в случае цереброваскулярных заболеваний, категорически противопоказано [25–27].

Полученные результаты определяют возможность дальнейшего изучения нейропротективных эффектов комбинации этоксида и карбамилированного дарбэпоэтина, и возможного будущего её внедрения в клиническую практику для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемые производные 3-гидроксипиридина и эритропоэтина человека обладают нейропротективным действием, что проявляется в наименьшей выраженности неврологических нарушений и более быстрым уменьшением признаков нейродегенерации, ускоренными процессами организации кровоизлияния.

Нейропротективная активность карбамилированного дарбэпоэтина развивалась более медленно – к 3-м суткам, в отличие от этоксида и комбинации этоксида и карбамилированного дарбэпоэтина, у которых церебропротективные свойства отмечались уже на 1-е сутки.

Комбинация этоксида и карбамилированного дарбэпоэтина обладает более выраженными нейропротективными свойствами, которые проявляются значительным уменьшением выраженности постинсультных нарушений. Эти различия заметны уже к 1-му дню заболевания, что подтверждается более высокой выживаемостью после моделирования патологии, активностью животных данной группы, а также гистологическим исследованием срезов мозга – более быстрым уменьшением перифокального отека и нарушений микроциркуляции, меньшим повреждением нейронов и глиальных элементов и более быстрыми процессами резорбции и организации кровоизлияния.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

П.Д. Колесниченко – работа над концепцией и дизайном исследования, реализация эксперимента, обработка результатов, написание текста; О.В. Щеблыкина – статистическая обработка результатов, редактирование; Н.И. Нестерова – сбор и обработка морфологического материала, полуколичественный морфологический анализ; Д.В. Щеблыкин – сбор и обработка материала, реализация эксперимента; А.В. Нестеров – доработка экспериментальной модели, работа над концепцией и дизайном исследования, реализация эксперимента, морфологическое исследование; М.В. Покровский – работа над концепцией и дизайном исследования, административная организация экспериментальной работы; М.А. Жученко – работа над концепцией исследования, производство карбамилированной формы дарбэпоэтина; А.В. Тверской – редактирование морфологического исследования экспериментального материала; К.М. Резников – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Kesarev O.G., Danilenko L.M., Pokrovskii M.V., Timokhina A.S., Khavanskii A.V. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart // *Research Result in Pharmacology*. 2017. Vol. 3. No1. P. 3–9. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-3-9.
- Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. – М.: ПАГРИ, –2002. 120 с.
- Karpov S.M., Dolgova I.N., Vishlova I.A. The main issues of topical diagnosis of nervous system diseases. Stavropol. Stavropol State Medical University. 2015. P. 120.
- Reznikov K.M., Gorbunova N.S., Kolesnichenko P.D., Tverskoy A.V., Kostina D.A., Bashkatova D.A., Nikitina V.A. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017. Vol. 3. No1. P. 125–136. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136.
- Zhu L., Bai X., Wang S., Hu Y., Wang T., Qian L., Jiang L. Recombinant human erythropoietin augments angiogenic responses in a neonatal rat model of cerebral unilateral hypoxia-ischemia // *Neonatology*. 2014. Vol. 106. No2. P. 143–148. DOI: 10.1159/000362262.
- Fisher J.W. Erythropoietin: physiology and pharmacology update // *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). 2003. Vol. 228. No1. P. 1–14. DOI: 10.1177/153537020322800101.
- Shabelnikova AS, Peresypkina AA, Pokrovskiy MV, Kashuba AS, Netrebenko AS (2014) Analysis of the protective properties of erythropoietin and nicorandil on the basis of the model of the retina ischemia/reperfusion. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5(6), 1335–1339. DOI: 10.13140/RG.2.1.4540.8880
- Catlin D.H., A. Breidbach, Elliott S., Glaspy J. Comparison of darbepoetin alfa, recombinant human erythropoietin, and endogenous erythropoietin from human urine // *Clinical Chemistry*. 2002. Vol. 48. No11. P. 2057–2059. DOI: 10.1093/clinchem/48.11.2057.
- Korokin M.V., Soldatov V.O., Tietze A.A., Golubev M.V., Belykh A.E., Kubekina M.V., Puchenkova O.A., Denisjuk T.A., Gureyev V.V., Pokrovskaya T.G., Gudyrev O.S., Zhuchenko M.A., Zatolokina M.A., Pokrovskiy M.V. (2019) 11-amino acid peptide imitating the structure of erythropoietin α -helix b improves endothelial function, but stimulates thrombosis in rats. *Pharmacy & Pharmacology*;7(6):312–320. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-6-312-320.
- Makarenko A.N., Kositsin N.S., Pasikova N.V., Svinov V.V. Simulation of local cerebral hemorrhage in different brain structures of experimental animals // *Journal of Higher Nervous Activity*. 2002. Vol. 52. No6. P. 765–768.
- Патент 2721289. Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ моделирования геморрагического инсульта у крыс / Нестеров А.В., Колесниченко П.Д., Покровский М.В., Нестерова Н.И., Марковская В.А., Иванова М.И., Карагодина А.Ю., Сапарбоева Н.М., Мурашев Б.В., Прошин А.Ю., Патраханов Е.А., Архипов И.С., Покровский В.М.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ») – № 2019134892; заявл. 30.10.2019; опубл. 18.05.2020.
- Gannushkina I.V. The pathophysiological mechanisms of disorders of cerebral circulation and the new directions in their prevention and treatment // *Journal. Neuropatol. and psychiatrist*. 1996. Vol. 1. P. 14–18.
- Ермохин П.Н. Гистопатология центральной нервной системы: атлас микрофотографий // П.Н. Ермохин; под ред. А. П. Авцына. – Москва: Медицина, 1969. 243 с.
- Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. – М.: Медицина, 1995. 65 с.
- Peresypkina A, Pazhinsky A, Pokrovskii M, Beskhmel'nitsyna E, Pobeda A, Korokin M. Correction of experimental retinal ischemia by I-isomer of ethylmethylhydroxypyridine malate // *Antioxidants*. 2019 Vol. 8. No2. P. 34. DOI: 10.3390/antiox8020034.
- Kolesnichenko P.D., Reznikov K.M., Zhernakova N.I., Stepchenko A.A., Popova I.A. The Value Changes Redox System the Body Fluid Media for Life Processes and the Action of Drugs // *Journal of International Pharmaceutical*. 2018. Vol. 45. P. 440–444.
- Ливанов Г.А., Александров М.В., Васильев С.А., Батоцыренова Х.В., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Луцкы М.А., Носов А.В. Метаболическая десинхронизация при критических состояниях (экспериментальное исследование) // *Общая реаниматология*. 2006. Т. 2, №1. С. 42–46. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-1-42-46.
- Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Lippi G. Erythropoietin Receptor (EpoR) Agonism Is Used to Treat a Wide Range of Disease // *Molecular Medicine*. 2013. Vol. 19. No1. P. 62–64. DOI: 10.2119/molmed.2013.00025.
- Тюренок И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова Е.В. Изучение нейропротекторного действия нового производного глутаминовой кислоты – нейроглутама при фокальной ишемии мозга у крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014. Т. 77. №9. С. 8–12. DOI: 10.30906/0869-2092-2014-77-9-8-12.
- Celik M., Gokmen N., Erbayraktar S., Akhisaroglu M., Konak S., Ulukus C., Genc S., Genc K., Sagiroglu E., Cerami A., Brines M. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury // *PNAS*. 2002. Vol. 99. No4. P. 2258–2263. DOI: 10.1073/pnas.042693799.
- Basov A.A., Elkina A.A., Samkov A.A., Volchenko N.N., Moiseev A.V., Fedulova L.V., Baryshev M.G., Dzhimak S.S. Influence of deuterium-depleted water on the isotope D/H composition of liver tissue and morphological development of rats at different periods of ontogenesis // *Iranian Biomedical Journal*. 2019. Vol. 23. No2. P. 129–141. DOI: 10.29252/23.2.129.
- Tverskoy A.V., Kolesnichenko P.D., Shcheblykina O.V., Gorbunova N.S., Morozov V.N., Mukhina T.S. Morphology of the rat's brain in four vessels model of ischemic stroke after administration of carbamylated darbepoetin // *Drug Invention Today*. 2018. Vol. 10. No5. P. 3897–3900.
- Middleton S.A., Barbone F.P., Johnson D.L., Thurmond R.L., You Y., McMahon F.J., Jin R., Livnah O., Tullai J., Farrell F.X., Goldsmith M.A., Wilson I.A., Jolliffe L.K. Shared and unique determinants of the erythropoietin (EPO) receptor are important for binding EPO and EPO mimetic peptide // *Journal of Biological Chemistry*. 1999. Vol. 274. No20. P. 14163–14169.

24. Kolesnichenko P.D., Dolzhikov A.A., Zhernakova N.I., Shaposhnikov A.A., Stepchenko A.A., Batishcheva G.A., Reznikov K.M. Preclinical study of the allergenic properties of carbamylated darbepoetin // Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. Vol. 4. No10. P. 3798–3802.
25. Gaudard A., Varlet-Marie E., Bressolle F., Audran M. Drugs for Increasing Oxygen Transport and Their Potential Use in Doping // Sports Medicine. 2003. Vol. 33. No.3. P. 187–212.
26. Pozdniakova N.V., Turobov V., Garanina E.E., Ryabaya O.A. Temporal dynamics of cytokines in the blood of rats with experimentally induced autoimmune encephalomyelitis // Bulletin of RSMU. 2017. No6. P. 69–77. DOI: 10.24075/brsmu.2017-06-12.
27. Basov A.A., Kozin S.V., Bikov I.M., Popov K.A., Moiseyev A.V., Elkina A.A., Dzhimak S.S. Changes in Prooxidant-Antioxidant System Indices in the Blood and Brain of Rats with Modelled Acute Hypoxia which Consumed a Deuterium-Depleted Drinking Diet // Biology Bulletin. 2019. Vol. 46. No6. P. 531–535. DOI: 10.1134/S1062359019060049.

АВТОРЫ

Колесниченко Павел Дмитриевич – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-2434-994X. E-mail: farpavel@yandex.ru

Щеблыкина Олеся Викторовна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: sheolvi31@gmail.com

Нестерова Наталья Игоревна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», врач судебно-медицинской экспертизы судебно-гистологического отделения ОГБУЗ «Белгородское бюро судебно-медицинской экспертизы». E-mail: sushkova-nesterova@mail.ru.

Щеблыкин Дмитрий Валерьевич – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-2420-2243. E-mail: dmitryshch1@gmail.com

Нестеров Аркадий Витальевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологии, ФГАОУ ВО

«Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru

Покровский Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, руководитель НИИ Фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-2761-6249. E-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Жученко Максим Андреевич – кандидат биологических наук, начальник сектора разработки и доклинических исследований ГЛФ ООО «ФАРМАПАРК». E-mail: maksim.zhuchenko@pharmapark.ru

Тверской Алексей Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-1537-6564. E-mail: tverskoy@bsu.edu.ru

Резников Константин Михайлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». E-mail: vrkmf@yandex.ru

УДК 615.281.9



АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ИЗОЛИКВИРИТИГЕНИНА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У МЫШЕЙ

Е.А. Солёнова, С.И. Павлова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»
428015, Россия, Чувашская Республика, г. Чебоксары, пр. Московский, д. 15

E-mail: elensoul@mail.ru

Получено 20.02.2020

Рецензия (1) 08.05.2020

Рецензия (2) 15.07.2020

Принята к печати 06.08.2020

Статья посвящена изучению эффектов изоликирителигена при генерализованной бактериальной инфекции.

Цель: изучение антибактериальных и иммунотропных механизмов и эффектов изоликирителигена при генерализованной стафилококковой инфекции в мышинной модели.

Материалы и методы. Для оценки выживаемости мышей линии Balb/C использовали модель генерализованной инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus* J49 ATCC 25923 с построением кривых Каплан-Мейера. Степень бактериемии при развитии инфекции определяли методом секторных посевов. Минимальную подавляющую концентрацию изоликирителигена в отношении *Staphylococcus aureus* J49 ATCC 25923 определяли методом серийных разведений. Для исследования антибиопленочной активности использовали МТТ-тест и атомно-силовую микроскопию. Иммунотропные эффекты изучали, оценивая пептон-индуцированную миграцию фагоцитов в брюшную полость, пролиферацию митоген-активированных лимфоцитов в МТТ-тесте и секрецию ими цитокинов с помощью набора MILLIPLEX MAP на мультиплексном анализаторе Magpix.

Результаты. Установлено, что предварительное внутрибрюшинное введение изоликирителигена (30 мг/кг) увеличивает выживаемость мышей Balb/C при генерализованной стафилококковой инфекции. Изоликирителиген обладает антибактериальной (МПК = 64 мкг/мл) и антибиопленочной (4–32 мкг/мл) активностью в отношении *S. aureus* J49 ATCC 25923, не ингибирует миграцию фагоцитов в брюшную полость, дозозависимо подавляет пролиферацию и секрецию цитокинов митоген-активированными Т-лимфоцитами и модулирует выработку цитокинов (IL-2, IL-12p70, IFN γ , TNF α , IL-6, IL-22, IL-23, IL-17A, IL-17F, IL-17E/IL-25, GM-CSF, MIP-3 α /CCL20, IL-10) клетками паховых лимфатических узлов и спленоцитов на ранних стадиях генерализованной стафилококковой инфекции.

Заключение. Предварительное введение изоликирителигена повышает выживаемость мышей при генерализованной стафилококковой инфекции, что может быть связано как с антимикробными (антистафилококковым, антибиопленочным действием), так и иммунотропными механизмами. Полученные данные о фармакодинамике изоликирителигена заслуживают внимания с точки зрения перспективы создания новых лекарственных препаратов, снижающих летальность при стафилококковом сепсисе.

Ключевые слова: антимикробная активность, биопленки, изоликирителиген, иммунитет, мыши, *S. aureus*

Сокращения: БМХ – бульон Мюллера-Хинтона; ДМСО – диметилсульфоксид; ИЛГ – изоликирителиген; ИС – индекс стимуляции; КОЕ – колониеобразующие единицы; Кона – конканавалин А; МПК – минимальная подавляющая концентрация; ФСБ – фосфатно-солевой буфер; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IFN γ – интерферон-гамма; IL – интерлейкин; MIP-3 α /CCL20 – макрофагальный белок воспаления-3 α /хемокиновый лиганд (CC) 20; МТТ – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид; OD – оптическая плотность; *S. aureus* – *Staphylococcus aureus*; SD – стандартное отклонение; Th – Т-хелперы; TNF α – фактор некроза опухоли альфа.

ANTIBACTERIAL AND IMMUNOTROPIC PROPERTIES OF ISOLIKIRITIGENIN IN GENERALIZED STAPHYLOCOCCAL INFECTION IN MICE

E.A. Solonova, S.I. Pavlova

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov
15, Moskovsky prospect, Cheboksary, Chuvash Republic, Russia, 428015

E-mail: elensoul@mail.ru

Received 20 February 2020

Review (1) 8 May 2020

Review (2) 15 July 2020

Accepted 06 August 2020

Для цитирования: Е.А. Солёнова, С.И. Павлова. Антибактериальные и иммунотропные свойства изоликирителигена при генерализованной стафилококковой инфекции у мышей. *Фармация и фармакология*. 2020;8(3):181-194. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-181-194

© Е.А. Солёнова, С.И. Павлова, 2020

For citation: E.A. Solonova, S.I. Pavlova. Antibacterial and immunotropic properties of isolikiritigenin in generalized staphylococcal infection in mice. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(3):181-194. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-181-194

The article is devoted to the study of the effects of isoliquiritigenin in generalized bacterial infections.

The aim is to study antibacterial and immunotropic mechanisms and effects of isoliquiritigenin in generalized staphylococcal infections in a mouse model.

Materials and methods. To assess the survival rate of Balb/C mice, a generalized infection model caused by *Staphylococcus aureus* J49 ATCC 25923 with Kaplan-Meier curves was used. The degree of bacteremia during the development of infection was determined by the method of sector crops. The minimum inhibitory concentration of isoliquiritigenin against *Staphylococcus aureus* J49 ATCC 25923 was determined by serial dilutions methods. To study an antibiofilm activity, the MTT test and atomic force microscopy were used. Immunotropic effects were studied by assessing peptone-induced migration of phagocytes into the abdominal cavity, proliferation of mitogen-activated lymphocytes in the MTT test and their cytokine secretion using the MILLIPLEX MAP kit on a Magpix multiplex analyzer.

Results. It has been established that a preliminary intraperitoneal administration of isoliquiritigenin (30 mg/kg) increases the survival rate of Balb/C mice in case of generalized staphylococcal infections. Isoliquiritigenin has antibacterial (MOC = 64 µg/ml) and antibiofilm (4–32 µg/ml) activities against *S. aureus* J49 ATCC 25923, does not inhibit the migration of phagocytes in the abdominal cavity, dose-dependently inhibits the proliferation and secretion of cytokines by mitogen-activated T-lymphocytes and modulates the production of cytokines (IL-2, IL-12p70, IFNγ, TNFα, IL-6, IL-22, IL-23, IL-17A, IL-17F, IL-17E/IL-25, GM-CSF, MIP – 3α/CCL20, IL-10) by the cells of inguinal lymph nodes and splenocytes in the early stages of generalized staphylococcal infections.

Conclusion. A preliminary administration of isoliquiritigenin increases the survival rate of mice with generalized staphylococcal infections, which may be associated with both antimicrobial (antistaphylococcal, antibiofilm) and immunotropic mechanisms. The obtained data on the pharmacodynamics of isoliquiritigenin deserve attention from the point of view of the prospects of the new drugs creation that reduce mortality in staphylococcal sepsis.

Keywords: antimicrobial activity, biofilms, isoliquiritigenin, immunity, Balb/C mice, *S. aureus*

Abbreviations: MHB – Mueller-Hinton Broth; DMSO – dimethyl sulfoxide; ISL – isoliquiritigenin; SI – stimulation index; CFU – colony forming unit; ConA – concanavalin A; MIC – minimal inhibitory concentration; PBS – phosphate buffered saline; GM-CSF – colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage); IFNγ – interferon-gamma; IL – interleukin; MIP-3α/CCL20 – Macrophage Inflammatory Protein-3/Chemokine (C-C motif) ligand 20; MTT – 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide; OD – optical density; *S. aureus* – *Staphylococcus aureus*; SD – standard deviation; Th – T-helper cell; TNFα – tumor necrosis factor alpha.

ВВЕДЕНИЕ

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) относится к патогенам, вызывающим тяжелые генерализованные инфекции у человека. Среди инфекций, вызванных грамположительными бактериями, *S. aureus*-инфекция характеризуется высокой смертностью вследствие развития сепсиса и септического шока [1]. Как известно, септический процесс может сопровождаться «цитокиновым штормом», приводящим к полиорганной недостаточности. При этом не всегда раннее назначение антибактериальных препаратов эффективно из-за развития неконтролируемого системного воспаления, а также устойчивости *S. aureus* к антибиотикам [2]. В настоящее время для снижения смертности при септическом шоке рекомендуются низкие дозы кортикостероидов [3], которые обладают в данной ситуации нежелательными иммуносупрессивными эффектами. Таким образом, многие аспекты лечения сепсиса остаются противоречивыми и требуют углубленного фундаментального изучения.

Известно, что в случае массивной генерализации инфекции реакция иммунной системы приобретает черты системного воспаления с полиорганной недостаточностью, главным патогенетическим фактором которого является продукция провоспалительных цитокинов, запускающих генерацию свободных радикалов [4]. *S. aureus* способен вырабатывать токсин синдрома токсического шока [5], выполняющего роль суперантигена, способного в низких концентра-

циях индуцировать цитокиновый выброс, запуская развитие «цитокинового шторма».

Исследования последних лет демонстрируют, что флавоноиды корней солодки увеличивают секрецию IL-17 активированными Т-клетками *in vitro* [6], а также приводят к переключению иммунного ответа с дифференцировкой клеток, продуцирующих IL-17 в модели контактной чувствительности [7]. Более того, в модели генерализованной стафилококковой инфекции предварительное введение суммы флавоноидов солодки увеличивало выживаемость лабораторных животных [8].

Изоликиритигенин (ИЛГ) – один из основных флавоноидов корней солодки, обладающий различными видами фармакологической активности: противоопухолевой [9], антимикробной [6], а также противовоспалительной и иммуномодулирующей [9–11], что обуславливает актуальность исследования его в качестве агента при генерализованном инфекционно-воспалительном процессе. В настоящем исследовании нами предпринята попытка экспериментального обоснования применения халкона изоликиритигенина (ИЛГ) при генерализованной инфекции мышей, вызванной *S. aureus*.

ЦЕЛЬ работы – изучение антибактериальных и иммунных механизмов ИЛГ при сепсисе мышей, вызванном внутрибрюшинным введением штамма *S. aureus* J49 ATCC25923.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Бактериальный штамм и условия его культивирования

Штамм *S. aureus* J49 ATCC25923, полученный из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (г. Москва, Россия), растили в бульоне Мюллера-Хинтона (БМХ, Medica plus LLS, Россия) при 37 °C в стеклянных флаконах с аэрацией. Для экспериментальных целей использовали бактериальную культуру в средней лог-фазе, которую культивировали в 96-луночных плоскодонных планшетах (Corning Costar, США). Расчет колониеобразующих единиц (КОЕ) осуществляли путем измерения оптической плотности (OD) бактериальной суспензии при 630 нм с использованием микропланшетного фотометра (ImmunoChem 2100, США), исходя из соотношения: 1 оптическая единица OD₆₃₀ = 8,5×10⁸ КОЕ/мл.

Выделение мононуклеаров мышей и условия их культивирования

Выделение мононуклеаров из паховых лимфатических узлов или селезенки мышей осуществляли путем щадящей гомогенизации в RPMI-1640 (Thermo Fisher Scientific, США) с осмотическим лизисом эритроцитов в растворе 0,15 М хлорида аммония. Выделенные лимфоидные клетки культивировали при 37 °C, 100% влажности и 5% CO₂ в RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированной фетальной телячьей сыворотки (Thermo Fisher Scientific, США), пенициллина (100 ЕД/мл), стрептомицина (100 мкг/мл) («полная среда») в 96-луночных круглодонных планшетах для культур клеток (Corning Costar, США). Для активации Т-клеток использовали конканавалин А (Кона, PanEco LLC, Россия) в конечной концентрации 15 мкг/мл.

Тестируемый агент

ИЛГ (чистота 98%, Xi'An Yiyang Bio-Tech Co., Китай) растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО, Panreac, Испания). В опытах *in vitro* ИЛГ тестировали в диапазоне концентраций так, чтобы конечная концентрация ДМСО в опытных образцах не превышала 1%. В контрольные образцы вместо ИЛГ добавляли соответствующие объемы ДМСО. В экспериментах на животных ИЛГ вводили внутривенно трехкратно с интервалом 4 ч в разовой дозе 10 мг/кг в 0,5 мл фосфатно-солевого буфера при pH=7,4 (ФСБ, PanEco LLC, Россия).

Экспериментальные животные

Мыши Balb/C (самцы, 20–22 г, 6–8 недель) были получены от научно-производственного предприятия «Питомник лабораторных животных» Института биологии РАН (г. Пущино, Россия). Уход за животными и обращение с ними осуществляли в соответствии с принципами ARRIVE [12]. Животные содержались при свободном доступе к воде и пище. Для экспериментов мыши случайным образом распределялись на группы по 8 животных. Выведение из эксперимен-

та осуществляли путем декапитации или цервикальной дислокации. При выполнении экспериментов были соблюдены положения Хельсинкской декларации (Бразилия, 2013 г.), протокол данных экспериментов был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» (протокол № 20-04 от 17.04.2020 г.).

Определение антимикробной активности

Антимикробную активность определяли методом разведений в бульоне Мюллера-Хинтона в 96-луночных плоскодонных планшетах [13]. Последовательные двукратные разведения ИЛГ (диапазон конечных концентраций 0,1–128 мкг/мл) добавляли в бактериальную суспензию *S. aureus* (5×10⁵ КОЕ/мл) и инкубировали при 37 °C в течение 24 ч. Минимальной подавляющей концентрацией (МПК) ИЛГ считали самую низкую концентрацию без видимого бактериального роста по истечению времени инкубации.

Оценка динамики бактериального роста

Для оценки бактериального роста использовали метод, описанный Wang [14], с небольшими изменениями. ИЛГ добавляли к бактериальной суспензии (5×10⁵ КОЕ/мл) так, чтобы конечные концентрации ИЛГ в образцах составляли 1/8 МПК, 1/4 МПК, 1/2 МПК, МПК. Для оценки бактериального роста в образцах OD измеряли через 4, 8, 12, 24 ч при 630 нм с использованием микропланшетного фотометра.

МТТ-тест формирования бактериальных биопленок

Для изучения формирования бактериальных биопленок использовали методику, описанную Grela [15]. Бактерии (5×10⁵ КОЕ/мл) засеивали в 96-луночные плоскодонные планшеты для культур клеток и культивировали в течение 24 ч. За 2 ч до окончания культивирования бактериальную суспензию удаляли, лунки трижды промывали ФСБ и добавляли 1% раствор 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид (МТТ, eBioscience, США) в ФСБ и инкубировали в течение 2 ч при 37 °C. После этого для растворения частиц формазана раствор МТТ заменяли на ДМСО и инкубировали в течение 15 мин при 20 °C, затем измеряли OD при 492 нм с использованием микропланшетного фотометра.

МТТ-тест оценки пролиферации лимфоцитов

Суспензию спленоцитов (5×10⁶ клеток/мл) в «полной среде» культивировали в 96-луночных круглодонных планшетах для культур клеток с добавлением Кона при 37 °C, 100% влажности и 5% CO₂. Через 24 ч добавляли ИЛГ (4–64 мкг/мл) и дополнительно культивировали в течение 24 ч. За 4 ч до окончания инкубации в каждую лунку добавляли 20 мкл 0,5% раствора МТТ. Затем среду удаляли и в каждую лунку добавляли 100 мкл ДМСО для растворения частиц формазана. OD измеряли при 492 нм с использованием микропланшетного фотометра.

Модель системной инфекции***S. aureus* у мышей**

Суспензию *S. aureus* в ФСБ вводили внутривентриально: 5×10^8 КОЕ/мышь, $1,5 \times 10^9$ КОЕ/мышь. День заражения считался нулевым. Выживание оценивали каждые 6 ч в первый день, затем ежедневно в течение 24 дней. Экспериментальным животным перед заражением вводили ИЛГ (общая доза 30 мг/кг, трехкратно через 4 ч, внутривентриально). Животные контрольной группы получали 5% ДМСО.

Мышей, зараженных сублетальной дозой *S. aureus* (5×10^8 КОЕ/мышь), ежедневно выводили из эксперимента в течение 7 дней для забора крови из крупных сосудов (определение бактериемии), выделения селезенки и паховых лимфатических узлов.

Определение бактериемии

Бактериемию определяли методом секторных посевов на чашки Петри [16] с кровяным агаром. Чашки инкубировали при 37 °C в течение 24 ч, затем рассчитывали КОЕ на мл.

Пептон-индуцированная миграция фагоцитов

Миграцию фагоцитов в брюшную полость оценивали согласно методике, предложенной Miyazaki [17], с небольшими изменениями. Для этого группе 1 отрицательного контроля трехкратно вводили стерильный ФСБ (0,5 мл, внутривентриально); группе 2 – стерильный раствор пептона в ФСБ (3% – 3 мл, внутривентриально); группе 3 – трехкратно ДМСО (5% – 0,5 мл, внутривентриально), затем – стерильный раствор пептона в ФСБ (3% – 3 мл, внутривентриально). Мышам группы 4 трехкратно вводили ИЛГ, после чего стерильный раствор пептона в ФСБ (3% – 3 мл, внутривентриально). Через 24 ч и 72 ч животным, выведенным из эксперимента, внутривентриально вводили последовательно 20 мл ФСБ. После пальпаторного массирования брюшка полученные промывные воды отбирали в пластиковые пробирки и центрифугировали. Количество клеток подсчитывали с помощью световой микроскопии с использованием камеры Горяева. Индекс стимуляции (ИС) рассчитывали по формуле: $ИС = A/B$, где А – количество клеток в группах, получавших пептон, В – количество клеток в группе отрицательного контроля.

Определение цитокинов

На 4-й и 5-й дни после заражения клетки селезенки и паховых лимфатических узлов (5×10^6 клеток/мл) зараженных (5×10^8 КОЕ/мышь) или интактных мышей культивировали 24 или 48 ч при 37 °C в 100% влажности и 5% CO_2 в «полной среде» с добавлением КонА. Супернатанты собирали и хранили при –70 °C до анализа с использованием набора реактивов для определения мышинных цитокинов группы Th17 – MILLIPLEX MAP, Mouse Th17 MAGNETIC BEAD PANEL KIT 96-Well Plate Assay (USA), затем анализировали с помощью мультиплексного анализатора (Magpix, США) с определением концентрации цитокинов IL-2,

IL-12p70, гамма-интерферона (IFN γ), фактора некроза опухоли альфа (TNF α), IL-6, IL-22, IL-23, IL-17A, IL-17F, IL-17E/IL-25, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), воспалительного белка-3 макрофагов (MIP-3 α /CCL20), IL-10.

Статистический анализ

Все эксперименты были выполнены не менее, чем в трех сериях. Полученные в ходе них данные были статистически обработаны с помощью программного обеспечения GraphPadPrism 8.4.0. Для оценки динамики гибели мышей строили кривые Кап-лан-Мейера. Полученные результаты подчинялись закону нормального распределения, обрабатывались методами вариационной статистики и представлялись в виде среднего арифметического значения (М) $\pm$ стандартной ошибки среднего (SEM). Достоверность различий между группами в экспериментах определяли по критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, где p – уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Влияние ИЛГ на выживаемость мышей****Balb/C при заражении *S. aureus* J49 ATCC 25923**

Заражение 5×10^8 КОЕ/мышь не приводило к смерти в контрольной группе, хотя у животных наблюдались такие симптомы, как снижение активности, аппетита, взъерошенность шерсти, диарея. Выживаемость здоровых животных, которым вводили трехкратно внутривентриально 5% ДМСО, составила 100%.

Внутривентриальное введение $1,5 \times 10^9$ КОЕ/мышь вызывало гибель 100% животных контрольной группы в течение 48–72 ч. Предварительное введение ИЛГ значительно снижало смертность: через 2 дня погибало $62,5 \pm 12,5\%$ мышей, к 24-му дню выживали $12,5 \pm 6,3\%$ мышей (рис. 1).

При аутопсии установлено, что через 48–72 ч после заражения у мышей, получавших ИЛГ, была менее выраженная инъеция брыжеечных сосудов и вздутие кишечника. Через 14 дней в группе ИЛГ наблюдался выраженный спаечный процесс, а через 24 дня отмечались забрюшинные абсцессы с плотной капсулой и спайками.

Антимикробная активность ИЛГ

Для определения МПК в отношении *S. aureus* J49 ATCC 25923 ИЛГ был протестирован в диапазоне концентраций 0,1–128 мкг/мл. Через 24 ч образцы с ИЛГ в концентрациях 128 мкг/мл и 64 мкг/мл были полностью прозрачными подобно отрицательному контролю (стерильный БМХ). Бактериальная суспензия с ИЛГ в концентрации 32 мкг/мл была опалесцирующей. В остальных пробах с ИЛГ (0,1–16 мкг/мл) наблюдался интенсивный рост бактерий, как в положительном контроле (суспензия бактерий без ИЛГ). Таким образом, МПК ИЛГ против *S. aureus* J49 ATCC 25923 составила 64 мкг/мл.

Как показано на рис. 2, ИЛГ дозозависимо пода-

влял рост исследуемого штамма *S. aureus* в концентрациях МПК – МПК/8. В первые 4 ч наблюдений оптическая плотность образцов существенно не отличалась, тогда как через 8 ч различия OD630 между положительным контролем и образцами с ИЛГ нарастали. К концу инкубации (24 ч) OD630 для ИЛГ в МПК составляли $0,1 \pm 0,0$ ($p < 0,05$), МПК/2 – $0,3 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), МПК/4 – $0,4 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), МПК/8 – $0,5 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

Влияние ИЛГ на формирование биопленок *S. aureus* J49 ATCC 25923

Используя МТТ-тест, установлено, что ИЛГ дозозависимо снижает способность *S. aureus* J49 ATCC 25923 к адгезии к пластику (рис. 3). Удаление бактериальной суспензии с многократным промыванием лунок культурального планшета после 24 ч инкубации показало, что оптическая плотность смыва с поверхности пластика в контрольных образцах была значительно выше, чем в лунках с ИЛГ: $0,8 \pm 0,1$ vs. $0,4 \pm 0,0$ (МПК, $p < 0,05$), $0,8 \pm 0,1$ vs. $0,5 \pm 0,1$ (МПК/2, $p < 0,05$), $0,8 \pm 0,1$ vs. $0,5 \pm 0,2$ (МПК/4, $p < 0,05$), $0,8 \pm 0,1$ vs. $0,5 \pm 0,1$ (МПК/8, $p < 0,05$). Значение OD492 в лунках с ИЛГ МПК/16 также имело тенденцию к снижению: $0,7 \pm 0,1$ ($p > 0,05$).

С помощью атомно-силовой микроскопии обнаружено, что количество бактерий в поле зрения в образцах с МПК ИЛГ ($8,0 \pm 2,0$ бактерий в поле зрения, $300\times$, $p < 0,05$), МПК/2 ($30,0 \pm 7,0$ бактерий в поле зрения, $300\times$, $p < 0,05$) было меньше, чем в контрольных образцах, имевших массивные бактериальные конгломераты ($83,0 \pm 13,0$ бактерий в поле зрения, $300\times$) (рис. 3).

Влияние ИЛГ на пептон-индуцированную миграцию фагоцитов у мышей

Миграцию фагоцитов в брюшную полость оценивали, рассчитывая индекс стимуляции (ИС) – количество клеток, стимулированных внутрибрюшинной инъекцией пептона, относительно ФСБ. ИС у мышей, получавших ИЛГ, и контрольных животных стимулированных пептоном, достоверно не отличались друг от друга. Через 24 ч ИС в контрольной группе составлял $2,4 \pm 0,1$ vs. $2,0 \pm 0,1$ группы, получавшей ИЛГ; через 72 ч значения ИС характеризовались значениями $1,6 \pm 0,1$ (контрольная группа) по сравнению с $1,8 \pm 0,1$ (группа, получавшая ИЛГ).

Динамика спленоцитов и клеток паховых лимфатических узлов при генерализованной стафилококковой инфекции у мышей Balb/C

Количество клеток подсчитывалось ежедневно после внутрибрюшинного инфицирования сублетальной концентрацией бактерий (5×10^8 КОЕ/мышь) в течение 2 недель. Динамика числа клеток представлена на рис.4. В 1-е сутки после заражения количество клеток в паховых лимфатических узлах у мышей, получавших ИЛГ, ($0,4 \pm 0,2 \times 10^6$ клеток/мышь) и контрольных мышей ($0,9 \pm 0,4 \times 10^6$ клеток/мышь) уменьшилось по сравнению с интактными мышами ($2,3 \pm 1,1 \times 10^6$ клеток/мышь), и только после 3-го дня оно постепенно увеличивалось в обеих

группах, достигая максимальных значений на 7-й день ($9,3 \pm 0,5 \times 10^6$ клеток/мышь) или на 10-й день ($10,6 \pm 0,5 \times 10^6$ клеток/мышь, группа, получавшая ИЛГ). После достижения пика на 9–10 дни развития инфекции, число клеток лимфатических узлов постепенно уменьшалось, достигая нормальных значений (у интактных животных) к 16-му дню в обеих группах.

В первые дни после инфицирования количество спленоцитов в обеих группах было сопоставимым и меньше, чем у неинфицированных мышей ($363,0 \pm 125,4 \times 10^6$ клеток/мышь), вплоть до 6-го дня. С 3-го до 9-го дня число спленоцитов постепенно нарастало в обеих группах. Количество спленоцитов мышей, получавших ИЛГ, достигало максимума к 10-му дню ($3328,0 \pm 166,4 \times 10^6$ клеток/мышь). Контрольная группа имела сходную динамику с максимумом к 10-му дню, но с меньшим пиковым значением ($1488,0 \pm 74,4 \times 10^6$ клеток/мышь).

Влияние ИЛГ на пролиферацию спленоцитов и секрецию ими цитокинов *in vitro*

По результатам МТТ-теста с применением Т-клеточного митогена КонА установлено, что ИЛГ в концентрациях 4–64 мкг/мл дозозависимо подавляет пролиферацию активированных лимфоцитов. Так, ИЛГ в концентрациях 16–64 мкг/мл практически полностью подавлял пролиферацию клеток. В присутствии 8 мкг/мл ИЛГ жизнеспособность клеток снижалась более чем в два раза ($50,0 \pm 7,5\%$, $p < 0,05$) в сравнении с контролем и имела тенденцию к снижению при экспозиции с ИЛГ в концентрации 4 мкг/мл ($88,0 \pm 22,0\%$).

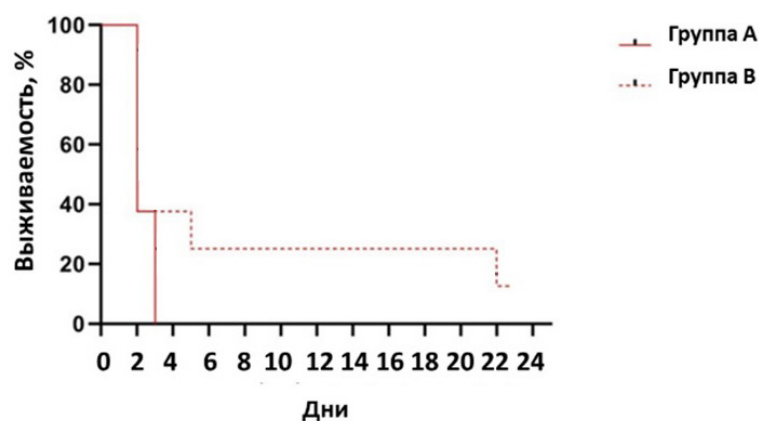
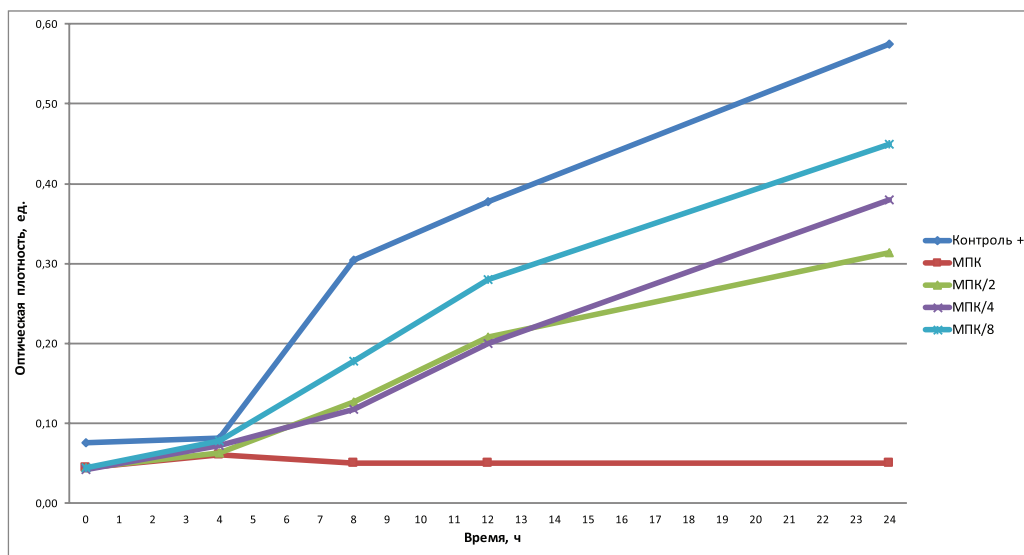
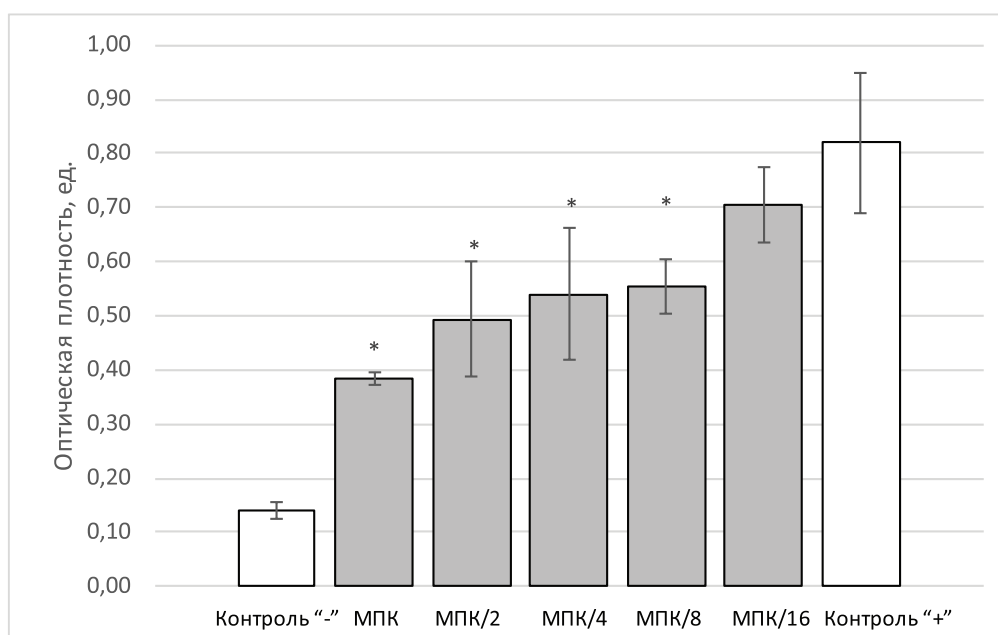
В образцах с ИЛГ, даже в концентрации 4 мкг/мл (табл. 1), через 24–48 ч инкубации уровень практически всех исследованных цитокинов был ниже, чем в контрольных образцах.

Влияние ИЛГ на бактериемию

Для выявления бактериемии кровь зараженных мышей (5×10^8 КОЕ/мышь) заседали на кровяной агар. Значительный рост бактерий наблюдался через сутки после заражения у контрольных мышей (10^5 КОЕ/мл) по сравнению с мышами, получавшими ИЛГ (роста не наблюдали). На 4–5 сутки инфекции в группе, получавшей ИЛГ, не отмечено выраженного бактериального роста в образцах крови ($< 10^3$ КОЕ/мл). В других образцах контрольных и опытных групп роста не наблюдалось.

Влияние ИЛГ на продукцию цитокинов клетками паховых лимфатических узлов при генерализованной стафилококковой инфекции мышей Balb/C

Секрецию цитокинов клетками паховых лимфатических узлов определяли на 4-е и 5-е сутки после заражения (5×10^8 КОЕ/мышь), инкубируя клетки в течение 24–48 ч *in vitro*. Как показано на рис. 5 и 6, продукция многих обнаруживаемых на 4-й день инфекции ци-

Рисунок 1 – Выживаемость мышей Balb/C (самцы), зараженных *S. aureus* J49 ATCC 25923Примечание: Группа А – контроль, $1,5 \times 10^9$ КОЕ/мышь. Группа В – предварительное введение ИЛГ (30 мг/кг), $1,5 \times 10^9$ КОЕ/мышьРисунок 2 – Влияние ИЛГ на рост *S. aureus* J49 ATCC 25923Рисунок 3 – Влияние ИЛГ на формирование биопленки *S. aureus* J49 ATCC 25923

токинов была выше по сравнению с 5-м днем после заражения. К 48 ч инкубации уровни IL-2, IFNg, IL-6, GM-CSF и, в частности, IL-17A, характеризовались довольно высокими значениями у контрольных инфицированных мышей. Внутривенное введение ИЛГ до заражения мышей значительно снижало продукцию таких цитокинов, как IL-2 ($5524,3 \pm 669,8$ пг/мл vs. $1265,0 \pm 94,8$ пг/мл, $p < 0,05$), IFNg ($3936,3 \pm 567,8$ пг/мл vs. $587,6 \pm 20,9$ пг/мл, $p < 0,05$), IL-6 ($4861,3 \pm 361,8$ пг/мл vs. $412,3 \pm 11,8$ пг/мл, $p < 0,05$), GM-CSF ($553,3 \pm 64,6$ пг/мл vs. $80,3 \pm 6,3$ пг/мл, $p < 0,05$), и IL-17A ($6804,0 \pm 754,9$ пг/мл vs. $1129,0 \pm 31,1$ пг/мл, $p < 0,05$).

Влияние ИЛГ на цитокины, продуцируемые спленocyтaми при стафилококковой инфекции мышей Balb/C

Секрецию цитокинов спленocyтaми определяли на 4-й и 5-й день после заражения (5×10^8 КОЕ/мышь), инкубируя клетки в течение 24–48 ч *in vitro*. Введение ИЛГ мышам приводило к постепенному увеличению

секреции цитокинов от 4-го к 5-му дню после заражения. Как показано на рис. 7 и 8, на 4-й день после заражения значения GM-CSF ($586,7 \pm 95,5$ пг/мл vs. $306,5 \pm 11,4$ пг/мл, $p < 0,05$) были значительно выше у мышей, получавших ИЛГ, чем в контроле. На 5-й день после заражения в группе, получавшей ИЛГ, уровень секреции многих исследуемых цитокинов (в момент инкубации 24 ч и/или 48 ч) был значительно выше по сравнению с контрольными мышами (табл. 2):

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено изучению эффектов халконового флавоноида ИЛГ в модели генерализованной стафилококковой инфекции. Целью исследования стало изучение антибактериальных и иммуностропных механизмов ИЛГ.

Несмотря на то, что мышинные модели *S. aureus*-инфекции слабо коррелируют со стафилококковой инфекцией у человека [18], они широко используются в экспериментальной медицине и фармакологии.

Таблица 1 – Влияние ИЛГ на секрецию цитокинов спленocyтaми *in vitro*

	A, пг/мл	B, пг/мл
IL-2	<4,0	2020,0±115,7
IL-12p70	<7,9	23,8±2,6
IFNg	<4,5	6253,0±157
TNFa *	25,0±0,2	213,2± 16,1
IL-6 *	27,6±1,4	2249,0±132,0
IL-22*	13,2±0,4	1276,0±71,2
IL-23	<123,7	223,3±1,4
IL-17A	<20,4	724,5±76,9
IL-17F	<6,2	968,4±107,4
IL-17E/IL-25	<377,5	527,6±25,4
GM-CSF	<22,5	310,8±32,6
MIP-3A/CCl20	<35,6	355,8±3,1
IL-10 *	32,8±0,1	424,3±24,3

Примечание: А – уровень цитокинов в образцах, инкубированных с ИЛГ (4 мкг/мл); В – уровень цитокинов в контрольных образцах.

* – $p < 0,05$

Таблица 2 – Влияние ИЛГ на цитокины, продуцируемые спленocyтaми при стафилококковой инфекции мышей Balb/C, на 5-й день инкубации

	A, пг/мл	B, пг/мл
IL-2*	3818,0±265,9	2158,5±140,7
IL-12p70*	100,6±2,6	31,8±4,6
IFNg*	7191,0±0,0	2356,0±179,6
IL-22 *	1028,5±33,2	604,4±45,4
IL-23*	374,0±17,8	186,3±0,0
IL-17A*	3094,5±95,5	756,9±20,3
L-17F*	1223,5±79,9	865,45±39,4
MIP-3a/CCL20*	428,8±16,7	302,0±0,8
IL-10*	664,0±23,7	56,0±2,7

Примечание: А – группа, получавшая ИЛГ (предварительное внутривенное введение, 10 мг/кг, трехкратно); В – контрольная группа. * – $p < 0,05$

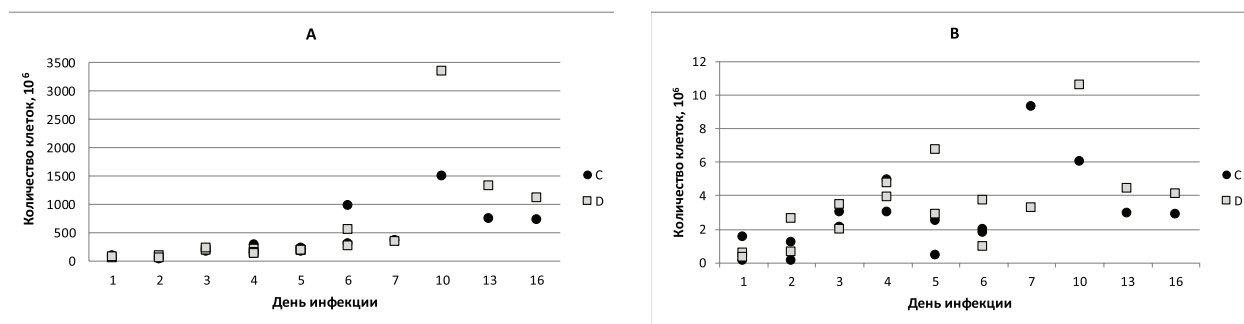


Рисунок 4 – Динамика спленцитов (А) и клеток паховых лимфатических узлов (В) в модели стафилококковой инфекции мышей Balb/C

Примечание: (С) Контрольная группа, 5×10^8 КОЕ/мышь. (Д) Предварительное введение ИЛГ (30 мг/кг), 5×10^8 КОЕ/мышь. Интактные мыши: количество спленцитов = $363,0 \pm 125,4 \times 10^6$ клеток/мышь, количество клеток паховых лимфатических узлов = $2,3 \pm 1,1 \times 10^6$ клеток/мышь

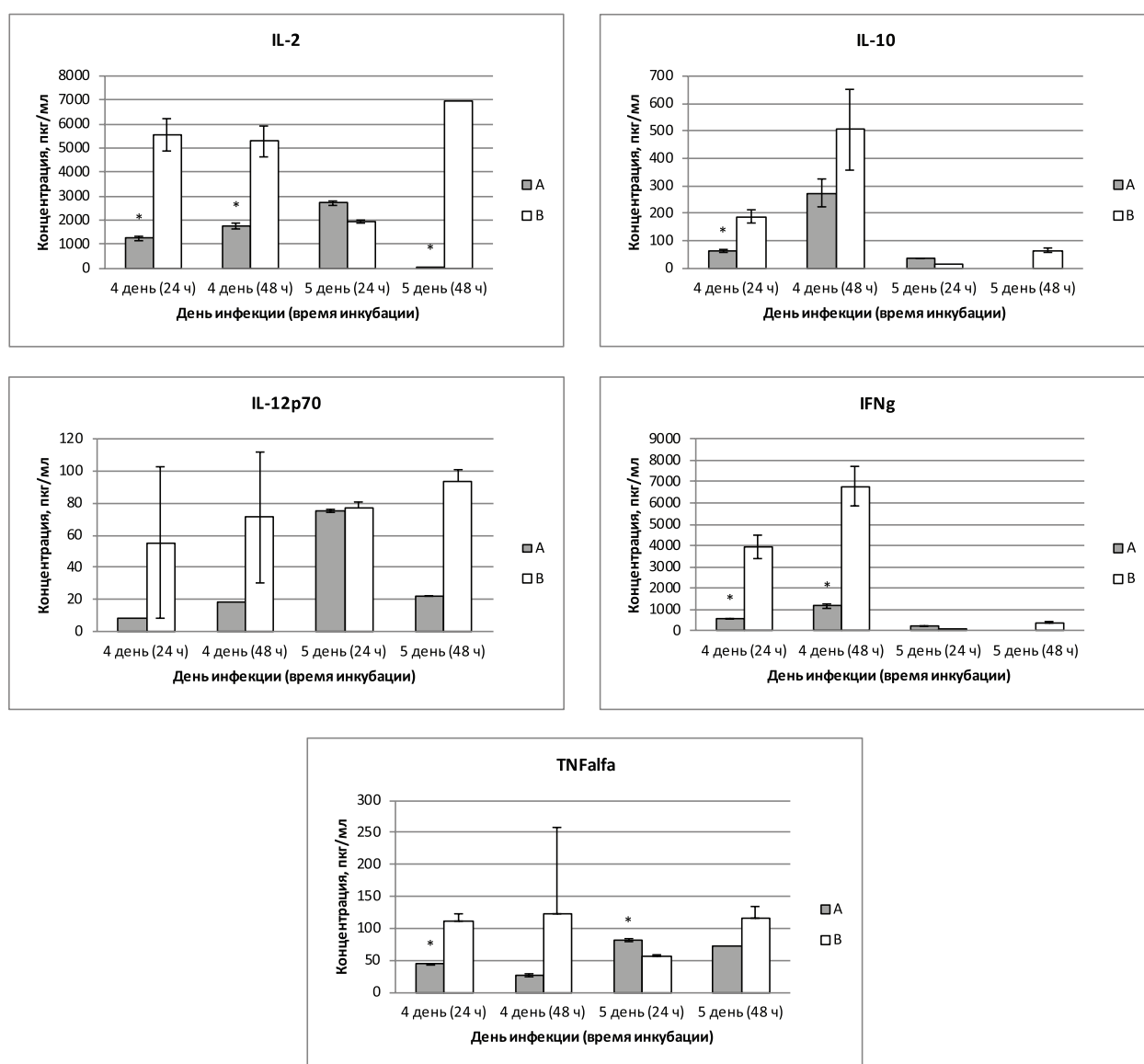


Рисунок 5 – Влияние предварительного введения ИЛГ на уровни цитокинов (группа Th-1 и IL-10), продуцируемых клетками паховых лимфатических узлов мышей Balb/C, инфицированных *S. aureus* J49 ATCC 25923 (5×10^8 КОЕ/мышь) (* $p < 0,05$)

Примечание: (А) Предварительное введение ИЛГ (30 мг/кг). (В) контрольная группа (* $p < 0,05$)

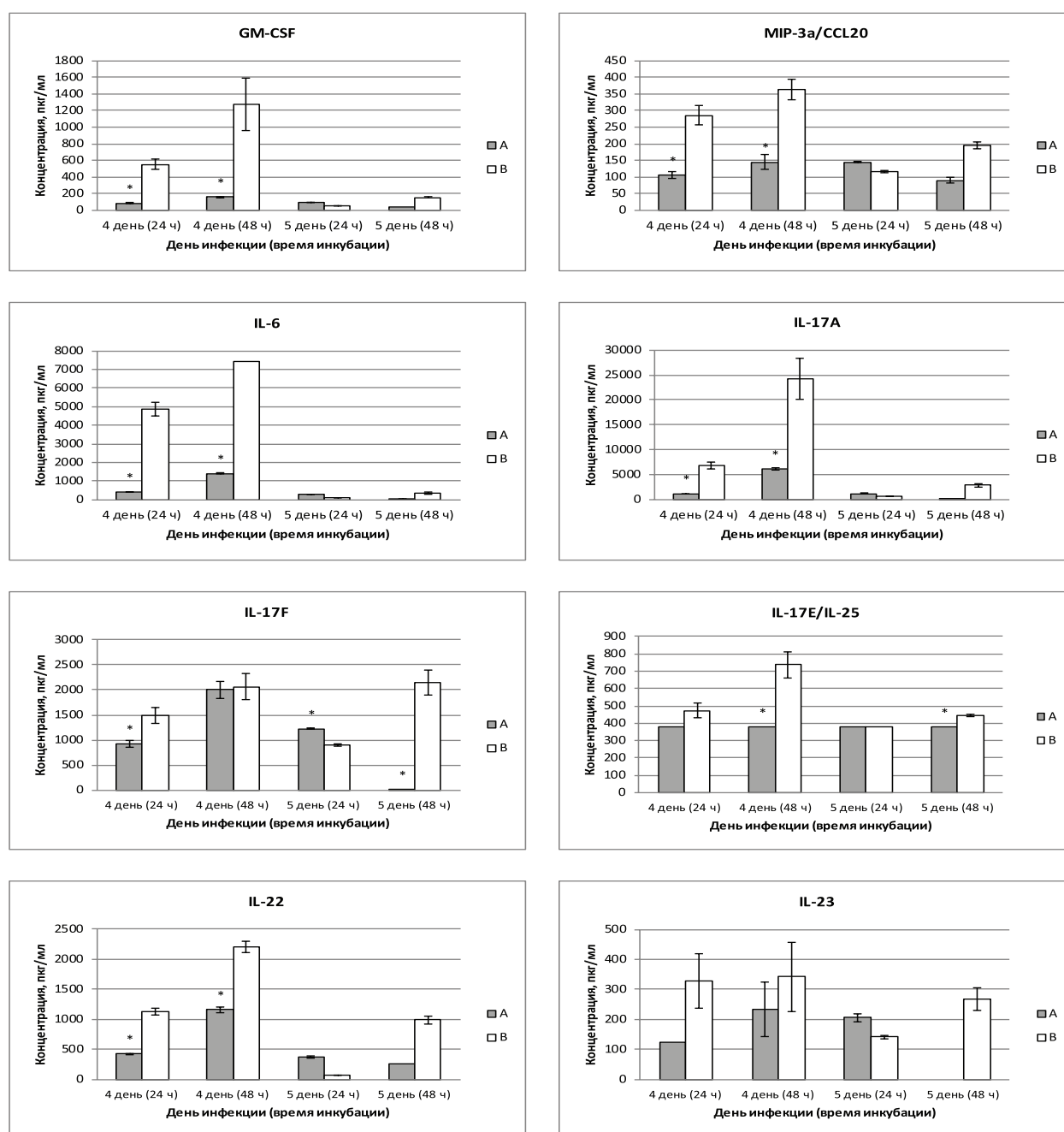


Рисунок 6 – Влияние предварительного введения ИЛГ на уровни цитокинов (группа Th-17), продуцируемых клетками паховых лимфатических узлов мышей Balb/C, инфицированных *S. aureus* J49 ATCC 25923 (5×10^8 КОЕ/мышь) (* $p < 0,05$)

Примечание: (А) Группа, получавшая ИЛГ (30 мг/кг). (В) Контрольная группа (* $p < 0,05$)

Известно, что для воспроизведения инфекции *S. aureus* у животных требуются очень высокие инокулянты. Так, в настоящей работе генерализованную инфекцию воспроизводили у мышей линии Balb/c внутривенным введением суспензии штамма *S. aureus* J49 ATCC 25923 в количестве 5×10^8 – $1,5 \times 10^9$ КОЕ/мышь. Генерализация инфекции (сепсис) была подтверждена (наличие bacteriemia, абсцессов во внутренних органах) даже в случае бактериальной нагрузки 5×10^8 КОЕ/мышь, которая практически

не вызвала гибели мышей. Массивная гибель экспериментальных животных наблюдалась только при заражении $1,5 \times 10^9$ КОЕ/мышь и более. При этом большая часть мышей погибала в ранние сроки инфекции (на 2–3 сутки), что могло свидетельствовать о развитии септического шока [19].

Было выявлено, что введение ИЛГ за 1 час до бактериального заражения значительно увеличивало выживаемость мышей. В данном случае протективный эффект ИЛГ при стафилококковом сепсисе мог

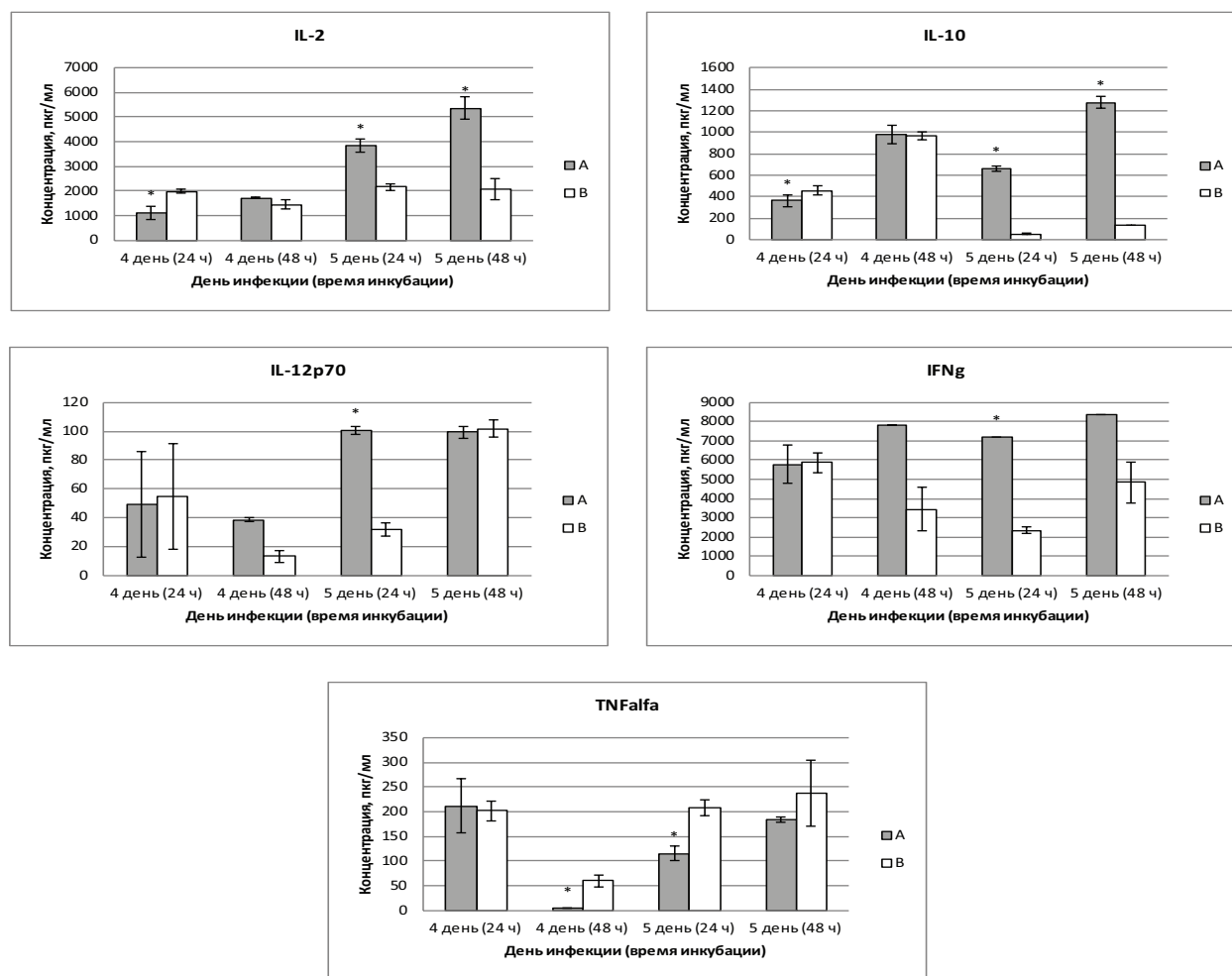


Рисунок 7 – Влияние предварительного введения ИЛГ на уровни цитокинов (группа Th-1 и IL-10), продуцируемых спленocyтocyтами мышей Balb /C, инфицированных *S. aureus* J49 ATCC 25923 (5×10^8 КОЕ/мышь, внутрибрюшинно) (* $p < 0,05$)

Примечание: (А) Группа, получавшая ИЛГ (30 мг/кг). (В) Контрольная группа (* $p < 0,05$)

быть реализован путем сдерживания симптомов токсического шока, которые в значительной степени являются результатом гиперпродукции цитокинов (IL-2, INF- γ и TNF- α) [20] Т-лимфоцитами, активированным суперантигеном [21]. ИЛГ в культуре Кона-активированных спленоцитов дозозависимо ингибировал продукцию цитокинов даже в концентрациях, в которых не вызывал снижения пролиферации. Так, в присутствии ИЛГ (4 мкг/мл) секреция всего изучаемого спектра цитокинов IL-2, IL-12p70, IFN γ , TNF α , IL-6, IL-22, IL-23, IL-17A, IL-17F, IL-17E/IL-25, GM-CSF, MIP-3a/CCL20, IL-10 была ниже контрольных показателей, при добавлении в культуру лимфоидных клеток ИЛГ в концентрациях 16-64 мкг/мл большинство цитокинов (IL-2, IL-12p70, IFN γ , TNF α , IL-23, IL-17A, IL-17F, IL-17E/IL-25, GM-CSF, MIP-3a/CCL20) не определялись.

Другие исследователи также показали эффективность ИЛГ при сепсисе, вызванными иными механизмами. Так, в модели сепсиса, вызванного перевязкой и пункцией слепой кишки, ИЛГ снижал концентрации

провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, активность NO-синтазы, циклооксигеназы-2 [22], а также обладал антиоксидантными и противовоспалительными эффектами [23].

На ранних сроках инфекции воспалительная реакция опосредована вовлечением факторов врожденного, но не адаптивного иммунитета. Именно врожденные иммунные реакции наиболее значимы для предотвращения генерализации и ограничения гнойно-воспалительного процесса.

Положительным, на наш взгляд, является отсутствие подавляющего влияния ИЛГ на миграцию фагоцитов в очаг внедрения патогена. В настоящем исследовании ИЛГ не снижал количество клеток через 24 ч (хемотаксис нейтрофилов) и 72 ч (хемотаксис макрофагов) в ответ на введение индуктора миграции – пептона. При этом визуальная оценка при аутопсии мышей, получавших ИЛГ, показала, что в сравнении с контрольной группой наблюдался более выраженный спаечный процесс с формированием абсцессов с плотной капсулой.

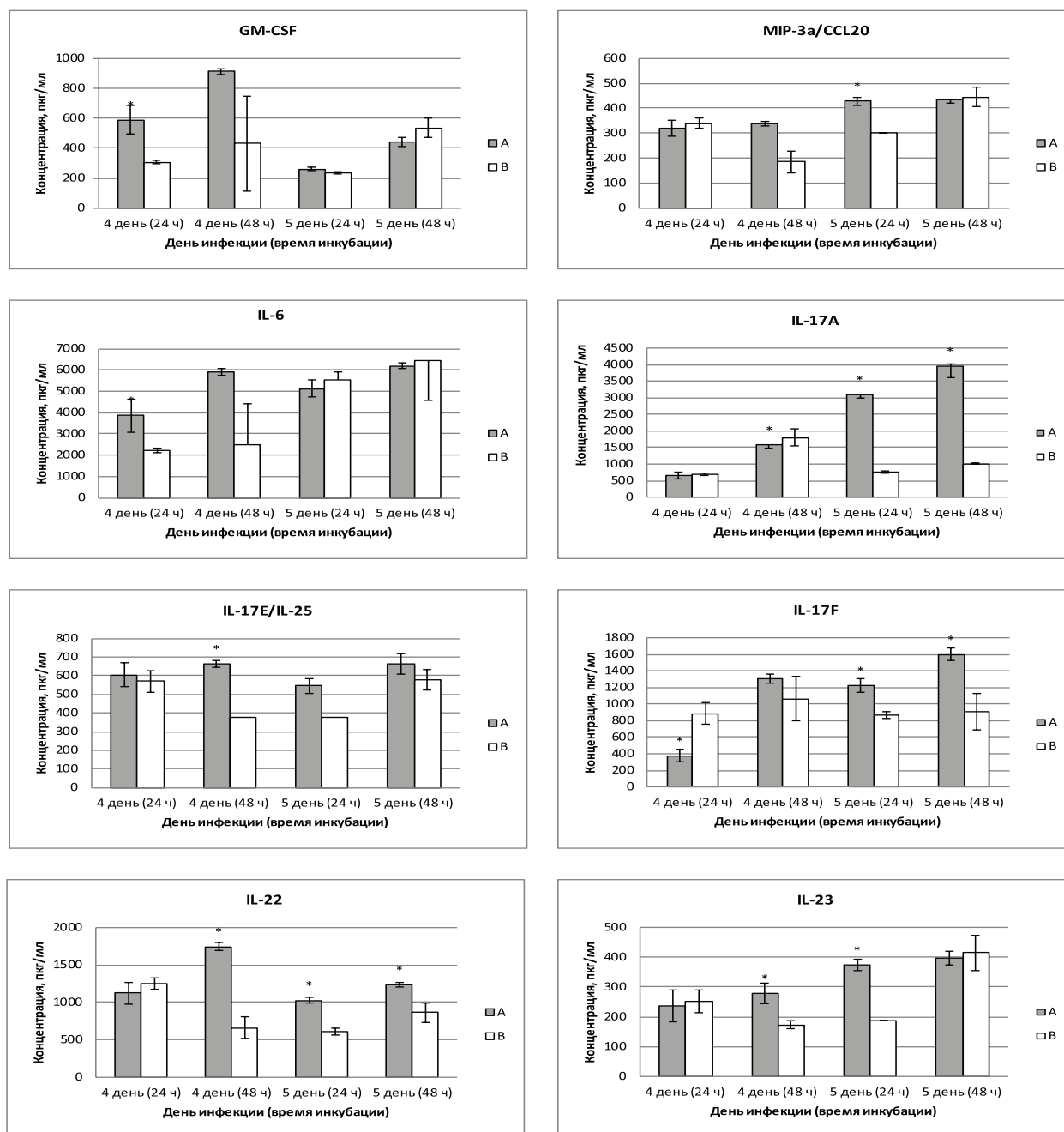


Рисунок 8 – Влияние предварительного введения ИЛГ на уровни цитокинов (группа Th-17), продуцируемых спленоцитами мышей Balb/C, инфицированных *S. aureus* J49 ATCC 25923 (5×10^8 КОЕ/мышь, внутрибрюшинно) (* $p < 0,05$)

Примечание: (А) Предварительное введение ИЛГ (30 мг/кг); (В) Контрольная группа. (* $p < 0,05$)

Опираясь на выявленные результаты, а также учитывая достаточно короткий период полувыведения ИЛГ [24], подобные вещества могут потенциально представлять интерес в качестве альтернативы кортикостероидам, предотвращающей летальность при системном воспалении. Кроме того, положительным в сравнении с кортикостероидами является то, что ИЛГ обладает прямым антистафилококковым действием. В условиях нашего эксперимента МПК ИЛГ в отношении *S. aureus* J49 ATCC 25923 состави-

ла 64 мкг/мл, что было сопоставимо с данными некоторых авторов, которые изучали действие ИЛГ на другие бактерии рода *Staphylococcus* [6]. Несмотря на то, что антистафилококковая активность была не высокая, ИЛГ дозозависимо ингибировал суспензионный рост *S. aureus* J49 ATCC 25923 в концентрациях меньше, чем МПК (8-32 мкг/мл), что позволяет предположить, что антибактериальная активность ИЛГ также имела значение в повышении выживаемости животных.

Бактерии рода *Staphylococcus* способны формировать биопленки на различных поверхностях. Такая способность выявлена у *S. aureus* как у коллекционных штаммов [25], так и клинических изолятов *MSSA* и *MRSA* [26]. Используя атомно-силовую микроскопию и МТТ-тест, мы выявили, что штамм *S. aureus* J49 ATCC 25923 формирует биопленки на пластиковой поверхности, а внесение ИЛГ в концентрациях меньше МПК ингибирует формирование бактериальной биопленки. Антибиопленочный эффект ИЛГ был дозозависимым (4–32 мкг/мл) и коррелировал с выраженностью ингибирования суспензионного роста бактерий, что косвенно может свидетельствовать о том, что данный эффект явился следствием прямого антибактериального эффекта ИЛГ. Антибиопленочная активность ИЛГ продемонстрирована другими исследователями в отношении *S. xylosum* [7], однако механизмы влияния ИЛГ на биопленки бактерий рода *Staphylococcus* глубоко не изучены, хотя есть сведения о других флавоноидах, влияющих на систему *quorum sensing* *S. aureus*.

В последние годы появились публикации о том, что *S. aureus* активно избегает иммунного надзора, «выключая» различные механизмы адаптивного иммунного ответа в организме хозяина [27], что позволяет бактериям персистировать даже при развитии антигенспецифического ответа.

Для изучения влияния ИЛГ на иммунный ответ мы использовали мышиную модель генерализованной инфекции, в которой не наблюдалось гибели животных при заражении (5×10^8 КОЕ/мышь). Проведена оценка динамики количества клеток паховых лимфатических узлов и селезенки, а также выработки ими цитокинов после заражения.

Обратил на себя внимание тот факт, что в первые дни после заражения животных количество клеток в регионарных лимфатических узлах и селезенке было значительно меньше, чем у интактных животных. По-видимому, массивная бактериальная инвазия послужила развитию неспецифического ответа – стресс-реакции, вследствие чего причиной лимфолитического эффекта могла быть повышенная секреция кортикостероидов в первые дни септического процесса [28]. Только после 3-го дня инфекции наблюдалось постепенное нарастание количества лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах с достижением максимальных значений на 7-й день (в контрольной группе) и на 10-й день (в группе, получавшей ИЛГ). Для исследования секреции цитокинов регионарные лимфатические узлы и селезенку у мышей извлекали на 4-е и 5-е сутки после заражения (период нарастания «клеточности»).

При активации лимфоцитов сначала продуцируется IL-2, а потом и другие цитокины, необходимые для дифференцировки различных Th-субпопуляций. О функциональном состоянии Th-субпопуляций принято судить по продукции иммунокомпетентными клетками характерного спектра цитокинов: IFN γ служит маркером Th1, IL-4 – маркером Th2, а IL-17A – основной цитокин Th17.

С точки зрения современных представлений, Th17-клетки участвуют в антистафилококковом иммунитете, усиливая эффекторную функцию нейтрофилов [29] и, таким образом, выступая наиболее важной протективной популяцией. Однако учитывая пластичность Th-субпопуляций в условиях динамично изменяющегося микроокружения *in vivo*, также оценивают цитокины Th17-зависимых эффекторов, таких как GM-CSF, MIP-3a/CCL20.

Исследование супернатантов клеток паховых лимфатических узлов инфицированных мышей контрольной группы выявило преобладание таких цитокинов, как IL-12p70, IFN γ , IL-6, IL-22, IL-23, IL-17A, IL-17F, IL-17E/IL-25. Это могло свидетельствовать о дифференцировке активированных CD4⁺-клеток в Th1 и Th17. В поддержку гипотезы дифференцировки также свидетельствует увеличение сывороточных концентраций GM-CSF, а также антибактериального хемокина MIP-3a/CCL20. Растворимые компоненты *S. aureus* способствуют индукции Foxp3+Treg и помимо нарастания секреции провоспалительных цитокинов в контрольной группе нами отмечено повышение секреции IL-10, который, вероятно, вырабатывался T-регуляторными клетками, сдерживающими чрезмерное воспаление, супрессируя Th1 и Th17. В группе мышей, получавших ИЛГ, выявлено подавление секреции как провоспалительных (IL-2, IFN γ , IL-6, IL-17A, GM-CSF) цитокинов, так и IL-10 клетками паховых лимфатических узлов, концентрация которых была меньше контрольных значений более чем в 2 раза.

В настоящем эксперименте ИЛГ, как и многие другие флавоноиды [30], проявлял иммуносупрессивные свойства. В культуре мононуклеаров, активированных T-клеточным митогеном КонА, ИЛГ дозозависимо ингибировал пролиферацию: в концентрации 8 мкг/мл пролиферация подавлялась примерно вдвое, тогда как в концентрациях более 16 мкг/мл практически полностью отсутствовал пролиферативный ответ, снижал продукцию цитокинов не только *in vitro*, но и клетками паховых лимфатических узлов у инфицированных мышей. Таким образом, несмотря на наличие антибактериальных механизмов, ИЛГ потенциально мог провоцировать генерализацию инфекции. Однако при посеве крови в первые сутки инфекции бактериемия в группе контрольных мышей была значительно выше и достигала 10^5 КОЕ/мл, тогда как на фоне введения ИЛГ на плотной среде вырастали единичные колонии, свидетельствующие о бактериемии $<10^3$ КОЕ/мл, в последующие дни в течение недели, как показывал посев крови, бактериемия определялась не у всех животных в обеих группах на низких уровнях ($<10^3$ КОЕ/мл).

Учитывая, что селезенка играет важную роль в сдерживании гематогенного распространения инфекции [31], была исследована продукция цитокинов спленоцитами на 4–5 сутки после заражения, где были получены неожиданные результаты. В селезенках обеих групп максимальная «клеточность» наблюдалась на 10-ый день инфекции, но в группе,

получавшей ИЛГ, их количество было в 2 раза больше контрольных значений. Спленоциты мышей, которым вводили ИЛГ до заражения, достоверно увеличивали продукцию цитокинов, активирующих иммунный ответ в по типу Th-1 (IL12p70, TNF α , IFN γ) и Th-17 (IL22, IL23, IL6, IL17). Было высказано предположение, что экспансия большого количества Т-клеток после стимуляции суперантигеном может вызывать истощение IL-2, тем самым ограничивая развитие защитного Т-клеточного ответа [32]. Возможно, сдерживание секреции цитокинов (в частности, IL-2) и меньшая бактериальная нагрузка на фоне введения ИЛГ способствовали более эффективному участию спленоцитов в иммунном ответе.

На фоне введения ИЛГ обращает на себя внимание более эффективный Th-17 ответ с повышением цитокинов эффекторов врожденного иммунитета (GM-CSF, MIP-3a/CCL20). Установлено, что такие хемокины как MIP-3a/CCL20, обладают выраженной антибактериальной активностью в отношении как грамположительных, так и грамо-

трицательных бактерий [33]. Предполагают, что провоспалительные Th17-клетки первой волны активно секретируют в тканях-мишенях IL-17, который индуцирует секрецию антибактериального пептида MIP-3a/CCL20 разнообразными клетками. Вероятно, что недостаточная активность MIP-3a/CCL20 может приводить к снижению опосредованного Т-клетками контроля эрадикации бактериального возбудителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе нашего исследования выявлено, что предварительное введение ИЛГ повышает выживаемость мышей при генерализованной инфекции, вызванной *S. aureus* J49 ATCC 25923. В основе данного протективного эффекта ИЛГ лежат как антимикробные (умеренный прямой антистафилококковый с МПК=64 мкг/мл, антибиопленочный в концентрациях ниже МПК), так и иммуномодулирующие механизмы защиты, что заслуживает внимания с целью создания новых лекарственных препаратов, снижающих летальность при сепсисе.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаем благодарность профессору Сидоренко С.В. (ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России) и Шкопорову А.Н. (MD, PhD, University College Cork, Ireland) за консультации и ценные советы при написании рукописи.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90085.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ani C., Farshidpanah S., Stewart A.B., Nguyen H.B. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999–2008 // *Critical Care Medicine*. 2015. Vol. 43. No 1. P. 65–77. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000555.
- Narita K., Hu D.L., Mori F., Wakabayashi K., Iwakura Y., Nakane A. Role of Interleukin-17A in Cell-Mediated Protection against *Staphylococcus aureus* Infection in Mice Immunized with the Fibrinogen-Binding Domain of Clumping Factor A // *Infection and Immunity*. 2010. Vol. 78. No10. P. 4234–4242. DOI: 10.1128/IAI.00447-10.
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // *Intensive Care Medicine*. 2017. Vol. 43. No 3. P. 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- Kumar S., Gupta E., Kaushik S., Kumar Srivastava V., Mehta S.K., Jyoti A. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status: Correlation With the Severity of Sepsis // *Scandinavian Journal of Immunology*. 2018. Vol. 87. No4. e12653. DOI: 10.1111/sji.12653.
- Fraser J.D. Clarifying the Mechanism of Superantigen Toxicity // *PLoS Biology*. 2011. Vol. 9. No 9. e1001145. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001145.
- Qu Q., Wang J., Cui W. In vitro activity and in vivo efficacy of Isoliquiritigenin against *Staphylococcus xylosus* ATCC 700404 by IGPD target // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. No12. P:e0226260. DOI: 10.1371/journal.pone.0226260.
- Park S.J., Song H.Y., Youn H.S. Suppression of the TRIF-dependent signaling pathway of toll-like receptors by isoliquiritigenin in RAW264.7 macrophages // *Molecules and Cells*. 2009. Vol. 28. No 4. P. 365–368. DOI: 10.1007/s10059-009-0130-z.
- Chen X., Cai X., Le R., Zhang M., Gu X., Shen F., Hong G., Chen Z. Isoliquiritigenin Protects Against Sepsis-Induced Lung and Liver Injury by Reducing Inflammatory Responses // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018. Vol. 496. No 2. P. 245–252. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.159.
- Павлова С.И. Иммуносупрессивные и противоопухолевые фармакодинамические эффекты флавоноидов

- корней солодки [диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук]. Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. Москва. 2012.
10. Павлова С.И., Албегова Д.З., Дмитриева Н.В., Дибирова Г.О., Козлов И.Г. Флавоноиды корня солодки влияют на функции активированных Т-лимфоцитов мыши и человека // Российский иммунологический журнал. 2011. Т. 5. № 14. С. 62–68.
 11. Павлова С.И., Албегова Д.З., Кягова А.А., Козлов И.Г. Механизмы иммуносупрессивной активности флавоноидов корня солодки при контактной чувствительности у мышей: угнетение функций Т-лимфоцитов-эффекторов опосредуется неэффекторными клетками // Медицинская иммунология. 2010. Т. 12. № 6. С. 503–510. DOI: 10.15789/1563-0625-2010-6-503-510.
 12. Kilkenny C., Browne W.J., Cuthill I.C., Emerson M., Altman D.G. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research // PLoS Biology. 2010. Vol. 8. No 6. P.e1000412. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000412.
 13. CLSI. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts, Approved Guideline. 2004. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Method-for-antifungal-disk-diffusion-susceptibility-Rex-Clinical/65de3bf5c2b026c9e3b0995780e7fa790e7c0295> (дата обращения 06.08.2020).
 14. Wang C., Chang T., Yang H., Cui M. Antibacterial mechanism of lactic acid on physiological and morphological properties of Salmonella Enteritidis, Escherichia coli and Listeria monocytogenes // Food Control. 2015. No47. P. 231–236. DOI: 10.1016/j.foodcont.2014.06.034.
 15. Grela E., Kozłowska J., Grabowiecka A. Current methodology of MTT assay in bacteria – A review // Acta Histochemica. Vol. 120. No4. P. 303–311. DOI: 10.1016/j.acthis.2018.03.007.
 16. Sharma-Chawla N., Stegemann-Koniszewski S., Christen H. In vivo Neutralization of Proinflammatory Cytokines During Secondary Streptococcus pneumoniae Infection Post Influenza A Virus Infection // Frontiers in immunology. 2019. No10. P. 1864. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01864.
 17. Miyazaki S., Ishikawa F., Fujikawa T., Nagata S., Yamaguchi K. Intraperitoneal Injection of Lipopolysaccharide Induces Dynamic Migration of Gr-1^{high} Polymorphonuclear Neutrophils in the Murine Abdominal Cavity // Clinical Diagn Lab Immunol. 2004. Vol. 11. No3. P. 452–457. DOI: 10.1128/CDLI.11.3.452-457.2004.
 18. Thomsen I.P., Liu J.Y. Targeting Fundamental Pathways to Disrupt Staphylococcus Aureus Survival: Clinical Implications of Recent Discoveries // JCI Insight. 2018. Vol. 3. No5. P.e98216. DOI: 10.1172/jci.insight.98216.
 19. Magrone T., Jirillo E. Sepsis: From Historical Aspects to Novel Vistas. Pathogenic and Therapeutic Considerations // Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets. 2019. Vol. 19. No4. P. 490–502. DOI: 10.2174/1871530319666181129112708.
 20. Chen P., Stanojic M., Jeschke M.G. Differences Between Murine and Human Sepsis // Surgical Clinics of North America. 2014. Vol. 94. No6. P. 1135–1149. DOI: 10.1016/j.suc.2014.08.00.
 21. Chesney P.J., Bergdoll M.S., Davis J.P., Vergeront J.M. The disease spectrum, epidemiology, and etiology of toxic-shock syndrome // Annual Review of Microbiology. 1984. No38. P. 315–338. DOI: 10.1146/annurev.mi.38.100184.001531.
 22. Zou P., Ji H.M., Zhao J.W., Ding X., Zhen Z., Zhang X., Nie X.-Q., Xue L.-X. Protective effect of isoliquiritigenin against cerebral injury in septic mice via attenuation of NF-κB // Inflammopharmacology. 2019. Vol. 27. No4. P. 809–816. DOI: 10.1007/s10787-018-0503-z.
 23. Kumar S., Sharma A., Madan B., Singhal V., Ghosh B. Isoliquiritigenin inhibits IκB kinase activity and ROS generation to block TNF-α induced expression of cell adhesion molecules on human endothelial cells // Biochemical Pharmacology. 2007. Vol. 73. No10. P. 1602–1612. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.01.015.
 24. Qiao H., Zhang X., Wang T., Liang L., Chang W., Xia H. Pharmacokinetics, Biodistribution and Bioavailability of Isoliquiritigenin After Intravenous and Oral Administration // Pharmaceutical Biology. 2014. Vol. 52. No2. P. 228–236. DOI: 10.3109/13880209.2013.832334.
 25. Hiltunen A.K., Savijoki K., Nyman T.A., Miettinen I., Ihalainen P., Peltonen J., Fallarero A. Structural and Functional Dynamics of Staphylococcus aureus Biofilms and Biofilm Matrix Proteins on Different Clinical Materials // Microorganisms. 2019. Vol. 7. No12. P. 584. DOI: 10.3390/microorganisms7120584.
 26. McCarthy H., Rudkin J.K., Black N.S., Gallagher L., O'Neill E., O'Gara J.P. Methicillin resistance and the biofilm phenotype in Staphylococcus aureus // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2015. Vol. 5. No1. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00001.
 27. Goldmann O., Medina E. Staphylococcus Aureus Strategies to Evade the Host Acquired Immune Response // International Journal of Medical Microbiology. 2017. Vol. 308. No6. P. 625–630. DOI: 10.1016/j.ijmm.2017.09.013.
 28. Cortes-Puch I., Hicks C.W., Sun J., Solomon S.B., Eichacker P.Q., Sweeney D.A., Nieman L.K., Whitley E.M., Behrend E.N., Natanson C., Danner R.L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in lethal canine Staphylococcus aureus pneumonia // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014. Vol. 307. No11. P. E994–E1008. DOI: 10.1152/ajpendo.00345.2014.
 29. Kojima H., Takeda Y., Muromoto R., Takahashi M., Hirao T., Takeuchi S., Jetten A.M., Matsuda T. Isoflavones Enhance interleukin-17 Gene Expression via Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptors α and γ // Toxicology. 2015. No 329. P. 32–39. DOI: 10.1016/j.tox.2015.01.007.
 30. Павлова С.И., Албегова Д.З., Воробьева Ю.С., Лаптев О.С., Козлов И.Г. Флавоноиды как потенциальные иммуносупрессанты, воздействующие на внутриклеточные сигнальные пути (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49, № 10. С. 3–10. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-10-3-10.
 31. Wang L., Yang R., Yuan B., Liu Y., Liu C. Antiviral and Antimicrobial Activities of Licorice, a Widely-Used Chinese Herb // Acta Pharmaceutica Sinica B. 2015. Vol. 5. No 4. P. 310–315. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.05.005.
 32. Llewelyn M., Cohen J. Superantigens: microbial agents that corrupt immunity // The Lancet Infectious Diseases. 2002. Vol. 2. No3. P. 156–162. DOI: 10.1016/s1473-3099(02)00222-0.
 33. Sadowska B., Więckowska-Szakiel M., Paszkiewicz M., Różalska B. The Immunomodulatory Activity of Staphylococcus Aureus Products Derived From Biofilm and Planktonic Cultures // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz). 2013. Vol. 61. No5. P. 413–420. DOI: 10.1007/s00005-013-0240-3.

АВТОРЫ

Солёнова Елена Александровна – младший научный сотрудник кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». ORCID ID: 0000-0001-6104-0864. E-mail: elensoul@mail.ru

Павлова Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». ORCID ID: 0000-0001-9976-7866. E-mail: flavonoid@yandex.ru

УДК 614: [27.007:255.8]



КОНЦЕПТУАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРЕВЕНТИВНОГО ПОДХОДА ПРИ ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ИНФОРМАЦИОННО-КОНСУЛЬТАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОВИЗОРА В СИСТЕМЕ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ

И.А. Кирщина, А.В. Солонина, В.Н. Михайлова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

E-mail: irina.kirshina@mail.ru

Получено 22.10.2019

Рецензия (1) 05.05.2020

Рецензия (2) 30.08.2020

Принята к печати 06.10.2020

Охрана здоровья населения – важнейший закон развития цивилизованного общества. Специалисты фармацевтического профиля, как участники системы здравоохранения, должны взять на себя определенные профилактические задачи, направленные на укрепление и сохранение здоровья населения.

Цель работы заключалась в обосновании и разработке методологии по реализации профессиональной роли фармацевтических специалистов в охране здоровья населения.

Материалы и методы. Поиск информации осуществлялся методами адресного, семантического и фактографического поиска по базам данных Scopus, The Cochrane Library, Pubmed, eLibrary. В анализируемый массив информации включались систематические обзоры, ретроспективные и рандомизированные исследования и другие прикладные разработки по теме публикации. Глубина библиографического поиска научных публикаций порядка 20 лет (2000–2019), в качестве ключевых слов для поиска использовались: «фармацевтический работник в охране здоровья», «предупреждение нежелательных лекарственных реакций», «функции фармацевтического работника», «фармацевтическая помощь», «санитарная грамотность», «роль фармацевта в предупреждении заболеваний», «услуги аптеки», «пациентский комплаенс», «коллаборация в здравоохранении» и др.

Результаты. На основе проведенного анализа аргументирована востребованность фармацевтических специалистов в здоровьесберегающей деятельности, актуализирована научно-прикладная методология использования фармацевтического знания в охране здоровья населения и предложены необходимые профессиональные компетенции (ПК) специалиста фармацевтического профиля для ее реализации. Обоснована актуальность превентивного подхода при осуществлении информационно-консультационной деятельности провизора, суть которого заключается в предупреждении нежелательных событий, связанных с использованием лекарственных препаратов (ЛП), и профилактике заболеваемости в обществе. Предлагаемая методология базируется на понятии «фармацевтическая бдительность», практическая реализация которой предложена в публикации. Актуализирована необходимость осуществления специалистами фармацевтического профиля определенных профессиональных функций, направленных на сохранение и укрепление здоровья населения, предложены функции и приведен перечень возможных фармацевтических услуг для практической реализации предлагаемых функций в системе здравоохранения.

Заключение. В качестве релевантных фармацевтических услуг определены: фармацевтическое просвещение населения, пациентоориентированное фармацевтическое консультирование и патронаж пациентов, фармацевтическое информирование медицинских специалистов о лекарственных препаратах и социальная профилактика проблем, влияющих на здоровье населения. Конкретизированы определения фармацевтических услуг, обоснована методология предоставления услуг, актуализирована эффективность их предоставления и сформированы профессиональные компетенции специалистов фармацевтического профиля для их реализации в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: обзор, охрана здоровья, провизор, фармацевтические услуги, профессиональные компетенции

Для цитирования: И.А. Кирщина, А.В. Солонина, В.Н. Михайлова. Концептуально-теоретическое обоснование и актуализация превентивного подхода при осуществлении информационно-консультационной деятельности провизора в системе общественного здоровья. *Фармация и фармакология*. 2020;8(3):195-204. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-195-204

© И.А. Кирщина, А.В. Солонина, В.Н. Михайлова, 2020

For citation: I.A. Kirshchina, A.V. Solonina, V.N. Michailova. Conceptually-theoretical justification and updating of the preventive approach in the implementation of a pharmacist's information consultancy services in the public health system. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(3): 195-204. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-195-204

CONCEPTUALLY-THEORETICAL JUSTIFICATION AND UPDATING OF THE PREVENTIVE APPROACH IN THE IMPLEMENTATION OF A PHARMACIST'S INFORMATION CONSULTANCY SERVICES IN THE PUBLIC HEALTH SYSTEM

I.A. Kirshchina, A.V. Soloninina, V.N. Michailova

Perm State Pharmaceutical Academy
2, Polevaya St., Perm, Russia, 614990

E-mail: irina.kirshina@mail.ru

Received 22 October 2020

Review (1) 05 May 2020

Review (2) 30 August 2020

Accepted 06 October 2020

Public health protection is the most important law of the development of a civilized society. As participants in the health care system, pharmaceutical specialists must take upon themselves certain preventive tasks aimed at strengthening and maintaining the health of the population.

The aim of the work was to substantiate and develop a methodology for implementing the professional role of pharmaceutical specialists in public health protection.

Materials and methods. The search for information was carried out using the methods of address, thematic and factual search in the Scopus, The Cochrane Library, Pubmed, eLibrary databases. The analyzed body of information included systematic reviews, retrospective and randomized studies, and other applied developments on the topic of publication. The depth of the bibliographic search for scientific publications is about 20 years (2000-2019). The following keywords were used for the search: "a pharmacist in health protection", "prevention of adverse drug reactions", "functions of a pharmacist", "pharmaceutical care", "sanitary competence", "a pharmacist's role in the prevention of diseases", "pharmacy services", "patient compliance", "collaboration in health care", etc.

Results. On the basis of the analysis, the demand for pharmacists in the health protection activities has been substantiated, the scientific and applied methodology of using pharmaceutical knowledge in the protection of public health has been updated and the necessary professional competencies (PC) of a pharmacist have been proposed for their implementation. The relevance of the preventive approach in the implementation of information and consultancy activities of a pharmacist has been substantiated, the essence of which is to prevent undesirable events associated with the use of medicinal preparations (MPs) and preventive health care in the society. The proposed methodology is based on the concept of "a pharmaceutical vigilance", the practical implementation of which is proposed in the publication. The need for pharmacists to perform certain professional functions aimed at preserving and strengthening the health of the population has been updated, the functions have been proposed and the list of possible pharmaceutical services for the practical implementation of the proposed functions in the health care system has been provided.

Conclusion. The following pharmaceutical services have been identified as relevant: pharmaceutical enlightenment of the population, patient-oriented pharmaceutical counseling and patronage of patients, pharmaceutical informing of medical specialists about drugs and social prevention of the problems affecting the public health. The definitions of pharmaceutical services have been specified, the methodology for providing the services has been substantiated, the efficiency of their provision has been updated and the professional competencies of pharmacists for their implementation in practical healthcare have been formed.

Keywords: review, health care, pharmacist, pharmaceutical services, professional competence

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении всего развития человеческого общества основной задачей медицины выступает сохранение здоровья человека. Фармацевтическая наука, как составная часть института здравоохранения, является ключевым звеном в обеспечении медицинской помощи, т.к. по данным статистики, 95% лечебных назначений приходится на фармакотерапию¹ [1].

¹ Приказ Минобрнауки России № 219 от 27.03.2018 «Об утверждении государственного образовательного стандарта высшего образования – специалитет по специальности 33.05.01 «Фармация». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&ts=1049196536041681072637900574&cacheid=9C443E5F58B8734C3DFF56B2244D60D&mode=splus&base=LAW&n=296116&rnd=DE4CA02918499814E30E01A8BEABE09D#9p93zns8tu/> (дата обращения 14.06.2019).

«Если рассматривать лекарственные средства в широком смысле слова – как любые вещества, действующие на живые организмы, – лишь немногие из этих веществ окажутся вне компетенции фармакологии».² Стремительно развивающийся рынок лекарственных препаратов (ЛП), современные запросы национальной политики в сфере здравоохранения, установленные нормы к организации аптечной практики требуют от специалиста фармацевтического профиля адекватной специализированной подготовки, профессиональной мобильности и быстрой адаптации в условиях постоянного обновления знаний в профессиональной сфере.

² A. Goodman, L. Gilman, 1941.

ЦЕЛЬ работы заключалась в обосновании роли фармацевтического знания в укреплении и сохранении здоровья населения и определение профессиональных компетенций специалистов фармацевтического профиля, направленных на реализацию информационно-консультационных услуг с позиций охраны здоровья граждан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск информации осуществлялся методами адресного, семантического и фактографического поиска по базам данных Scopus, The Cochrane, Pubmed, eLibrary. В анализируемый массив информации включались систематические обзоры, ретроспективные и рандомизированные исследования и другие прикладные разработки по теме публикации. Глубина библиографического поиска научных публикаций порядка 20 лет (2000–2019), в качестве ключевых слов для поиска использовались: «фармацевтический работник в охране здоровья», «предупреждение нежелательных лекарственных реакций», «функции фармацевтического работника», «фармацевтическая помощь», «санитарная грамотность», «роль фармацевта в предупреждении заболеваний», «услуги аптеки», «пациентский комплаенс», «коллаборация в здравоохранении» и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Требованиями Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности «Фармация» не определен перечень ПК провизора. Стандарт предписывает при формировании обязательных и рекомендуемых ПК руководствоваться установленными профессиональными стандартами, соответствующими профессиональной деятельности выпускников и востребованностью специалистов на рынке труда.³ В этой связи появляется необходимость разработки ПК провизора, исходя из трудовых функций специалистов фармацевтического профиля, прописанных в профессиональных стандартах. При этом целесообразно учитывать результаты анализа отечественной и зарубежной практики профессиональной реализации специалистов фармацевтического профиля в системе здравоохранения. Анализ стандартизированных требований к профессиональным навыкам специалиста с высшим фармацевтическим образованием показал, что трудовые действия провизора, в том числе, включают оказание информационно-консультационной помощи при выборе ЛП безрецептурного отпуска, совместимости ЛП и их взаимодействия между собой.

Профессиональным стандартом «Провизор» предписана необходимость наличия у провизоров профессиональных знаний по ассортименту ЛП и их характеристикам, основам ответственного самолечения, принципам фармакотерапии с учетом фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, основам клинической фармакологии и правилам рационального применения ЛС. Стандарт предусматривает необходимость наличия у провизора умений в осуществлении коммуникации с пациентами.⁴

Актуальность формирования и реализации информационно-консультационных профессиональных компетенций специалиста фармацевтического профиля с позиций личной ответственности отмечает и ряд отечественных исследователей [2–5]. Основной тезис этих научных публикаций гласит – ЛП следует рассматривать как ЛП плюс информация о нем, т.к. процедура информирования является столь же важной и обязательной компонентой фармакотерапии как собственно ЛС [6].

Анализ зарубежных публикаций подтверждает, что квалифицированная консультативная помощь фармацевтического работника позволяет снизить риски и повысить эффективность фармакотерапии. Так, в научных публикациях украинских коллег обоснована целесообразность взаимодействия фармацевтических и медицинских специалистов в организации рациональной фармакотерапии [7, 8]. Учеными из Австралии подтверждена значимость фармацевтического консультирования при самолечении [9]. В научных материалах коллег из итальянского университета Катандзаро доказана необходимость специальных знаний о ЛС при выборе торгового наименования ЛП, проиллюстрированы отдельные фармацевтические аспекты дженериков (воспроизведенных ЛП) в отношении оригинальных ЛП на примере конкретных клинических случаев и приведены аргументы релятивности их использования в терапевтической практике [10]. Коллеги из Турции [11] и Японии [12] доказывают необходимость фармацевтического знания в профилактике проблем фармакотерапии в гериатрии. Американские коллеги обосновывают значимость фармацевтической информации в охране детского здоровья и выборе безопасной фармакотерапии в детской практике [13, 14]. Ученые из университета Астон, Бирмингем, (Великобритания) в своих работах актуализируют необходимость фармацевтического, медицинского и педагогического сотрудничества с целью достижения максимальной терапевтической пользы у педиатрических пациентов с хроническими заболеваниями [15]. Коллеги из Швейцарии [16] и Америки [17] доказывают роль

³ Приказ Минобрнауки России № 219 от 27.03.2018 «Об утверждении государственного образовательного стандарта высшего образования – специалитет по специальности 33.05.01 «Фармация». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&ts=1049196536041681072637900574&cacheid=9C443E5F58B8734C3DFF56B2244D60D&mode=splus&base=LAW&n=296116&rnd=DE4CA02918499814E30E01A8BEABE09D#9p93zns8tu/> (дата обращения 14.06.2019).

⁴ Приказ Минтруда России №91н от 09.03.2016 «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&ts=112742015309484619432120582&cacheid=3C043F863335363BB91171B8DDE0DA81&mode=splus&base=LAW&n=196697&rnd=DE4CA02918499814E30E01A8BEABE09D#1hsop1e9sbr/> (дата обращения 14.10.2019).

фармацевтического информирования медицинских специалистов в достижениях персонализированной медицины, подчеркивая значимость фармацевтической информации в предупреждении нежелательных и опасных лекарственных реакций при выборе фармакотерапии.

Обзор научных публикаций можно продолжать, однако позиция ученых, относительно изучаемого вопроса, останется неизменной – роль фармацевтического знания в профилактике опасных событий, связанных с применением ЛП, чрезвычайно, весома. Вышеизложенное позволяет утверждать, что первоочередное значение в реализации информационно-консультационной компетенции фармацевтического работника приобретает предупредительная, т.е. превентивная составляющая профессиональной деятельности специалиста.

Для целей исследования под «превентивным подходом при организации фармацевтических услуг» нами понимается комплекс профессиональной информации и рекомендаций специалиста фармацевтического профиля, направленный на предупреждение рисков фармакотерапии, связанных с фармацевтическими и медико-биологическими аспектами ЛС и формирование здоровьесберегающих принципов поведения в обществе с целью сохранения и укрепления здоровья населения». Для конкретизации предложенного определения следует уточнить, что за основу понятий «фармацевтические и медико-биологические аспекты» нами приняты общеизвестные характеристики ЛС и, связанные с ними, риски фармакотерапии [18]. Идеология превентивного подхода кроется в старейшем принципе медицинской этики и деонтологии «*primum non nocere*»,⁵ тождественная понятийность и методология которого нами отражена в понятии «фармацевтическая бдительность».

«Фармацевтическая бдительность – адекватная настороженность фармацевтических работников при осуществлении профессиональной деятельности, направленная на снижение рисков нежелательных лекарственных реакций, оптимизацию рационального выбора и консультационного сопровождения фармакотерапии, а также реализацию активной профессиональной позиции в отношении профилактики заболеваний и других мероприятий, ориентированных на охрану здоровья населения на популяционном (общественном), групповом и индивидуальном уровнях».

Из определения следует, что практическая значимость предложенной методологии не ограничивается фармакотерапевтическими аспектами профессиональной деятельности провизора, но и имеет целью сохранение и укрепление личного и общественного здоровья. Следует уточнить, что здоровье – важнейший индивидуальный и общественный ресурс, однако понятия личного и общественного здоровья не тождественны. По мнению ученых в сфере здраво-

охранения, общественное здоровье нельзя сводить к совокупности показателей здоровья отдельных людей [19]. Согласно Уставу Всемирной организации здравоохранения, принятому в 1946 году, здоровье определяется как «состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие физических дефектов и болезней». Однако это определение не должно использоваться для оценки здоровья на индивидуальном и популяционном уровнях.

Профессор Ю.П. Лисицын, взяв за основу тезис – «общественное здоровье – это здоровье для всех», и собственный критерий оценки здоровья общества как «продуктивного образа жизни», предложил актуальное определение термина «Общественное здоровье» – это такое качество общества, которое обеспечивает условия для образа жизни людей, не обремененных заболеваниями, физическими и психическими расстройствами, т.е. состояние, при котором обеспечивается формирование здорового образа жизни. Общественное здоровье принято измерять в статистических показателях: заболеваемость, смертность, средняя продолжительность жизни и др. Вместе с тем, индивидуальное здоровье целесообразно оценивать по персональному самочувствию, трудоспособности, личным ощущениям бытия, радости жизни и др.» [20].

Важно отметить, что в современной идеологии российского здравоохранения вопросам охраны здоровья на индивидуальном и на популяционном уровнях придается чрезвычайно важное значение. Ключевой тезис, на котором базируется политика государства в области охраны здоровья, можно определить следующим образом: здоровье – это наивысшая ценность человека и общества в целом, а сохранение индивидуального и общественного здоровья – важнейший принцип развития системы здравоохранения страны. Основные документы, определяющие концепцию государственной политики в области здравоохранения,^{6,7,8,9,10} ориентированы на сохранение общественного здоровья посредством

⁶ Halfday T. Mahler, WHO, 1976.

⁷ Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020). URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&ts=3158312190537975609232308&cacheid=57F1054E5D1306E48974280A63B9D093&mode=splus&base=LAW&n=2875&dst=100067&rnd=0.4768493268810434#1wkaai07uy6/> (дата обращения 14.06.2019)

⁸ Федеральный закон Российской Федерации № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения 14.12.20)

⁹ Постановление Правительства Российской Федерации № 1640 от 26.12.2017 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&ts=10842090910694717951872893&cacheid=A8DB92BD22089A186A084A5DC5417A0F&mode=splus&base=LAW&n=360632&rnd=0.3187056380265709#1x83q3vw692/> (дата обращения 14.10.19)

¹⁰ Паспорт национального проекта «Демография», утв. президентом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16.

⁵ «Прежде всего – не навреди».

реализации государственных программ, направленных на формирование активной мотивации личности и общества в целом к сохранению и укреплению здоровья. Следует подчеркнуть, что понятие общественного здоровья, рассматриваемое с позиций условий и образа жизни, имеет прямое отношение к стратегиям и социальной политике в области охраны и улучшения здоровья населения РФ. В этой связи появляется необходимость поиска и актуализации концептуальных направлений профессиональной деятельности фармацевтического специалиста с позиций превентивного подхода и разработки организационных технологий стратегического управления информационно-консультационной деятельностью провизора с учетом реализации государственных задач по сохранению общественного здоровья.

Нами предлагается реализация информационно-консультационной деятельности специалиста фармацевтического профиля в виде определенных профессиональных функций, в том числе просветительской, консультационной, информационной, сопроводительной и социально-профилактической, реализация которых будет способствовать сохранению и улучшению индивидуального здоровья каждого человека и повышению показателей общественного здоровья в перспективе.

Для осуществления вышеперечисленных функций нами разработан перечень фармацевтических услуг и сформированы профессиональные компетенции специалистов фармацевтического профиля для их реализации в практической деятельности (рисунки 1).

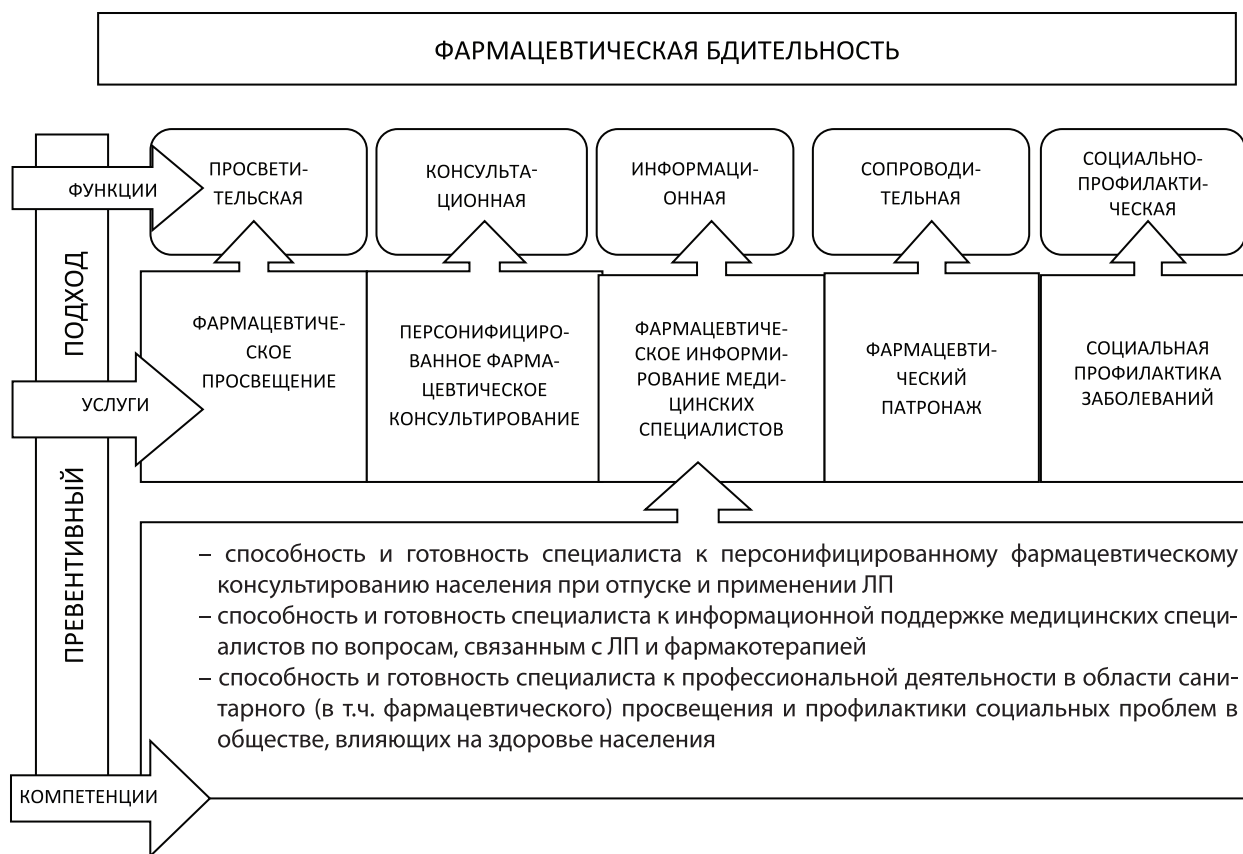


Рисунок 1 – Функционально-прикладная модель формирования информационно-консультационных компетенций специалистов фармацевтического профиля с позиций превентивного подхода

Из рисунка 1 видно, что в качестве фармацевтических услуг определены: фармацевтическое просвещение; пациентоориентированное фармацевтическое консультирование; фармацевтическое информирование медицинских специалистов; фармацевтический патронаж (поддержка); социальная профилактика заболеваний. Нами предложены определения рассматриваемых услуг и разработаны методологические подходы по их реализации в системе здравоохранения.

Фармацевтическое просвещение – это профес-

сиональная деятельность специалиста фармацевтического профиля, направленная на повышение фармацевтической грамотности потенциальных потребителей ЛП и предупреждение рисков для здоровья от их применения. Методология фармацевтического просвещения основана на принципах медицинского просвещения, представленных в реферате ВОЗ, посвященном актуальным вопросам санитарной грамотности мирового сообщества, в котором эксперты ВОЗ убедительно доказывают, что «ключевым детерминантом здоровья выступа-

ет уровень санитарной грамотности населения, т.к. степень образованности является наиболее точным параметром, позволяющим прогнозировать состояние здоровья общества в перспективе. Ограниченная санитарная грамотность граждан ассоциируется с более низким уровнем их участия в мероприятиях по укреплению здоровья и выявлению заболеваний, сниженной способностью к самоконтролю хронических заболеваний, недостаточной приверженностью к фармакотерапии, более высокой частотой госпитализации, повышенными показателями заболеваемости и преждевременной смертности».¹¹ Фармацевтическое просвещение, как весомая компонента медицинской грамотности, заслуживает отдельной проработки, так как значимая часть медицинских вопросов связана с использованием ЛП. Методическим подходом к профессиональной реализации фармацевтического просвещения выступает пропаганда фармацевтической грамотности, под которой следует понимать уровень образованности населения, необходимый для получения, понимания, оценки и применения фармацевтической информации, позволяющей решать стандартные повседневные задачи при использовании ЛП с позиций минимизации рисков для здоровья, профилактики заболеваний и укрепления здоровья, для поддержания или улучшения качества жизни на всех ее этапах.

Вопросы санитарной грамотности, регулярно освещаются на международном уровне [21–25]. Основные концептуальные идеи научных публикаций можно обобщить в следующих тезисах: санитарное просвещение – это особая медико-педагогическая деятельность, направленная на повышение культуры здоровья населения и достижение здорового образа жизни, которое не может ограничиваться рамками одной отрасли; междисциплинарное сотрудничество в деле санитарного просвещения осуществляется путем участия в здравоохранительной деятельности отдельных людей, групп, населения и организаций, при этом специалистам здравоохранения отводится определяющая роль.

Пациентоориентированное фармацевтическое консультирование (ПФК) – это профессиональная деятельность специалиста фармацевтического профиля, направленная на минимизацию возможных нежелательных последствий от применения ЛП, с учетом имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний, принимаемых ЛП и/или принадлежности пациента к группе повышенного риска развития нежелательных реакций от применения ЛП [26]. Методология ПФК основана на теории индивидуального подхода к пациенту при выборе фармакотерапии: «Разные больные по-разному реагируют на один и тот же лекарственный препарат, поэтому каждое на-

значение нужно рассматривать как эксперимент, в ходе которого должна быть проверена гипотеза об индивидуальной эффективности и безопасности лекарственного средства».¹²

Ученые фармакологи отмечают, что особое значение в организации медицинской помощи имеет индивидуальный подход к фармакотерапии, который базируется на особенностях соотношений клинических эффектов ЛС с фармакодинамическими и фармакологическими процессами [27] и приверженности пациента врачебным назначениям («Лекарства не будут работать, если их не принимать»¹³). Вместе с тем, организаторы фармацевтического дела, рассматривают фармацевтическое консультирование как составную часть фармацевтической и медицинской помощи, целью которой выступает сохранение здоровья пациента посредством удовлетворения потребностей в рациональной фармакотерапии и соблюдения правил использования ЛП. Нами предложена особая форма фармацевтического обслуживания пациента, основанная на индивидуальном (исключительном для конкретного пациента) подходе и разработан Порядок пациентоориентированного фармацевтического консультирования при организации консультативной фармацевтической помощи с позиций критической оценки, предупреждения и минимизации нежелательных рисков фармакотерапии для пациента и личной ответственности фармацевтического специалиста за возможные события, связанные с приемом ЛП. Известно, что, наряду с функционально-физиологическими факторами, влияющими на реакции организма от приема ЛП (пол, возраст, индивидуальная чувствительность др.), значимыми аспектами безопасности фармакотерапии выступают риски, связанные с необоснованной и/или вынужденной полипрагмазией, обусловленной, как правило, полиморбидностью, нежелательными межлекарственными взаимодействиями и недостаточной приверженностью пациента к назначенному лечению [28–33]. В этой связи исчерпывающее ПФК с учетом потенциальных и реальных факторов, способных оказывать влияние на безопасность фармакотерапии, ассоциируется как неотъемлемая компонента охраны здоровья населения.

Фармацевтическое информирование медицинских специалистов – это профессиональная деятельность специалиста фармацевтического профиля, направленная на оптимизацию информационной поддержки рационального выбора безопасной и эффективной фармакотерапии. Методология фармацевтического информирования базируется на международных принципах рационального использования лекарственных препаратов, концепции ВОЗ о значимости пациентского комплаенса и реализации роли фармацевта в системе общественного здоровья

¹¹ Health literac. The solid facts. – Copenhagen, WHO, 2013. 86p. URL: <https://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/health-literacy-the-solid-facts>.

¹² A. Goodman, L. Gilman, 1941.

¹³ WHO, 2003, New-York.

[34–40]. Предлагаемая концепция основана на принципе «необходимо и достаточно», главная идея которой включает обеспечение медицинских работников независимой, исчерпывающей и своевременной информацией о фармацевтических и медико-биологических аспектах ЛП и правилах безопасного их применения с позиций приоритета монотерапии, либо назначения как можно меньшего количества ЛП с целью предупреждения полипрагмазии и нежелательных межлекарственных взаимодействий. В научных публикациях изложены современные методы управления и предупреждения полипрагмазии [28–32, 37–39], которые целесообразно использовать при разработке организационных технологий выбора рациональных комбинаций ЛС при полиморбидных и/или коморбидных состояниях. Своевременное фармацевтическое информирование медицинских специалистов о существующих подходах к выбору лекарственной терапии с позиций научной доказательности и персонификации, совместное участие медицинских и фармацевтических специалистов в разработке и реализации фармакотерапевтических программ будет способствовать снижению рисков возникновения нежелательных событий, связанных с назначением и приемом ЛП, и повышению комплаенса пациентов в период ее получения.

Фармацевтический патронаж (поддержка) – профессиональная деятельность, осуществляемая специалистами системы здравоохранения на основе междисциплинарного подхода с целью решения медико-фармацевтических проблем пациента, направленная на улучшение отдельных аспектов качества жизни и сохранение здоровья человека. Методология услуги базируется на принципах междисциплинарного взаимодействия в сфере общественного здоровья, основах медицинской профилактики и роли фармацевтического специалиста в системе здравоохранения [34, 36, 40–44]. Согласно понятию, предложенному профессором И.Т. Касавиным «междисциплинарное (не предполагающее при этом жестких границ каждой вовлеченной дисциплины) взаимодействие есть естественное состояние науки, предельным случаем которого являются относительно строгие дисциплинарные структуры, границы которых задаются не столько системами знания, сколько институциональными формами» [45]. Актуальность, эффективность, многогранность и значимость междисциплинарного взаимодействия для оптимизации медицинской и фармацевтической помощи подтверждена и неоднократно доказана учеными в экспериментальных исследованиях [44, 46–53]. Методический подход к профессиональной реализации фармацевтического патронажа заключается в медико-фармацевтическом сопровождении, обучении, контроле и управлении процессом адаптации человека к физиологическим особенностям и (или) болезням, возможностью выполнения им привычных

функций, соответствующих его социально-экономическому положению с целью сохранения качества жизни, связанного со здоровьем (Health – related quality of life). Термин «Health – related quality of life» обозначает оценку параметров, ассоциированных и не ассоциированных с заболеванием, позволяющих дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного и его социальный статус [54]. Регулярный мониторинг качества жизни пациента, систематическое консультационное сопровождение фармакотерапии и других аспектов, влияющих на субъективную оценку состояния здоровья человека в рамках междисциплинарного медико-фармацевтического контента с пациентом, позволит вернуться к важнейшему принципу медицинской помощи «лечить не болезнь, а больного».¹⁴

Социальная профилактика заболеваний – сознательная, организованная деятельность специалиста фармацевтического профиля, направленная на социальные ориентиры, привычки и мировоззрение людей, формирование медико-социальной активности и здоровьесберегающих принципов поведения в обществе с целью улучшения показателей общественного здоровья. Методология социальной профилактики базируется на международных принципах к организации аптечной практики, роли фармацевтического специалиста в системе здравоохранения, принципах медицинской профилактики и приоритете профилактической деятельности в системе общественного здоровья («Болезнь легче предупредить, чем лечить»¹⁵) [34, 36, 40–44]. За основу реализации профилактической функции фармацевтического специалиста нами взят принцип медицинской практики, озвученный в XIX веке профессором Н.И. Пироговым – «научение людей быть здоровыми и лечить тех, кого не удалось научить этому». Актуализация концептуальных направлений социальной профилактики в рамках профессиональной деятельности фармацевтических специалистов включает пропаганду основных постулатов здорового образа жизни человека на протяжении всего жизненного цикла, в том числе: профилактика вредных привычек; формирование навыков здорового пищевого поведения; соблюдение режима труда и отдыха; гигиена сна; регулярная и адекватная физическая нагрузка и прогулки на свежем воздухе; плановые походы на диспансерные осмотры; профилактика психологического здоровья и формирование здоровых отношений в социуме и др. Разработка и реализация предложенной концепции ассоциируется с важной миссией фармацевтического специалиста в системе здравоохранения – пропаганда здорового образа жизни, профилактика заболеваний и сохранение общественного здоровья в долгосрочной перспективе.

¹⁴ Мудрых М.Я. (1776–1831).

¹⁵ Гиппократ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практическим результатом проведенного исследования можно считать предлагаемые нами профессиональные компетенции для специалистов фармацевтического профиля в рамках освоения ими программы специалитета по специальности «Фармация». Так, в качестве обязательной ПК целесообразно закрепить «способность и готовность специалиста к персонифицированному фармацевтическому консультированию населения при отпуске и применении ЛП, а также информационной поддержке медицинских специалистов по вопросам, связанным с ЛП и фармакотерапией». К рекомендуемой ПК провизора рационально отнести «способность и готовность специалиста к профессиональной деятельности в

области санитарного (в т.ч. фармацевтического) просвещения и профилактики социальных проблем в обществе, влияющих на здоровье населения».

В качестве эпилога к научному обзору актуально вспомнить крылатое напутствие фармацевту «Medica mente, non medicamentis»¹⁶ и отметить, что незыблемой многовековой константой деятельности фармацевта и индикатором его профессиональной зрелости, как специалиста системы общественного здоровья, выступают перманентное профессиональное развитие, соблюдение норм медицинской и человеческой этики, высокая социальная ответственность, исчерпывающая осознанность своей миссии в выбранной профессии и абсолютная любовь к фармации.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо 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.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вовк Е.И. Базовые принципы фармакотерапии // Российские аптеки. 2003. № 7–8. С. 47–51.
2. Дремова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении. Курс: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава. 2009. 412 с.
3. Федина Е.А. Основы системы качества фармацевтических информационно-консультационных услуг // Новая аптека. Эффективное управление. 2008. №8. С. 74–79.
4. Кононова С.В., Петрова С.В., Дадус Н.Н., Чеснокова Н.Н., Жукова Е.В. Фармацевтические специалисты – специфика и стандарты // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2013. №3. С. 59–65.
5. Маскаева А.Р., Глембоцкая Г.Т. Интеграция деятельности провизора и врача в обеспечение эффективности и безопасности лекарственной терапии // Фарматека. 2001. №4. С. 24–31.
6. Глембоцкая Г.Т. Многогранность, специфичность, ответственность работы провизора – специалиста нового тысячелетия // Вестник воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2004. № 2. С. 175–178.
7. Зупанец И.А., Черных В. П., Попов С.Б. Фармацевтическая опека: атлас. Киев: Фармацевт Практик. 2007. 146 с.
8. Зупанец И.А., Черных В.П., Попов С.Б., Бездетко Н.В. Фармацевтическая опека – важнейший аспект клинической фармации // Провизор (Харьков). 2000. № 11. С. 6–9.
9. Seubert L., Whitelaw K., Hattingh L., Watson M.C., Clifford R.M. Development of a Theory-Based Intervention to Enhance Information Exchange during Over-The-Counter Consultations in Community Pharmacy // Pharmacy 2018. Vol. 6(4). P. 117. DOI: 10.3390 / pharmacy6040117
10. Gallelli L., Palleria C., DeVuono A., Mumoli L., Vasapollo P., Piro B., Russo E. Safety and efficacy of generic drugs with respect to brand formulation // J Pharmacol Pharmacother. 2013. No4. P. 110–114. DOI: 10.4103/0976-500X.120972
11. Ertuna E., Arun M.Z., KocakFOK., Gokdemir B., Ispirli G. Evaluation of pharmacist interventions and commonly used medications in the geriatric ward of a teaching hospital in Turkey: a retrospective study // Clinical Interventions in Aging. 2019. № 14. P. 587–600. DOI: 10.2147/CIA.S201039.
12. Hashimoto R., Fujii K., Yoshida K., Shimoji S., Masaki H., Kadoyama K., Nakamura T., Onda M. Outcomes of Pharmacists' Involvement with Residents of Special Nursing Homes for the Elderly // Yakugaku Zasshi. 2018. Vol. 138. P. 1217–1225. DOI: 10.1248/yakushi.18-00065
13. Parrish li RH., Casher D., van den Anker J., Benavides S. Creating a Pharmacotherapy Collaborative Practice Network to Manage Medications for Children and Youth: A Population Health Perspective // Children 2019. Vol. 6. P. 58. DOI: 10.3390/children6040058
14. Rieder M. Adverse Drug Reactions in Children: Pediatric Pharmacy and Drug Safety // Pediatr Pharmacol Ther. 2019. Vol. 24. No1. P. 4–9. DOI: 10.5863/1551-6776-24.1.4
15. Aston J., Wilson KA., Terry DRP. The treatment-related experiences of parents, children and young people with regular prescribed medication // J Clin Pharm. 2019. Vol. 41. No1. P. 113–121. DOI: 10.1007/s11096-018-0756-z
16. Loustalot MC., Berdot S., Sabatier P., Durieux P., Perrin G., Karras A., Sabatier B. The impact of interventions by pharmacists collected in a computerised physician order entry context: a prospective observational study with a 10-year reassessment // Swiss Med Wkly. 2019. 149: w20015. DOI: 10.4414/smw.2019.20015
17. Kennedy MJ. Personalized medicines – are pharmacists ready for the challenge? // Integrated Pharmacy Research

¹⁶ «Лечи умом, а не лекарствами».

- and Practice. 2018. Vol. 7. P. 113–123. DOI: 10.2147/IPRP.S133083
18. Перцев И. М., Зупануц И.А. Биофармация и эффективность лекарств // Провизор. 2001. № 4. С. 25–28.
 19. Шабунова А.А., Калачикова О.Н., Шабунова А.А., Калашников К.Н. Общественное здоровье и здравоохранение территорий. Вологда: «ИСЭРТ РАН», 2010. 211с.
 20. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 512 с.
 21. Mononen N., Airaksinen M.S., Hämeen-Anttila K., Helakorpi S., Pohjanoksa-Mäntylä M. Trends in the receipt of medicines information among Finnish adults in 1999–2014: a nationwide repeated cross-sectional survey // British Medical Journal. 2019. 9 (6): e026377. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026377
 22. Гаров С. Санитарная грамотность – определяющий фактор здоровья // Национальная Ассоциация Ученых. 2018. № 37. С. 12–15.
 23. Попов Т., Гаров С. О природе и приоритетах санитарного просвещения // Вестник Восточно-Сибирской Открытой Академии. 2018. № 27. С. 14.
 24. Nutbeam D. Health Literacy as a Public Health Goal: A challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century // Health Promotion International. 2000. Vol. 15. No3. P. 259–267.
 25. Амлаев К.Р., Дахильгова Х.Т. Грамотность в вопросах здоровья: понятие, классификация, методы оценки Врач. 2018. №6. С. 83–86.
 26. Габдрафикова Ю.С., Киришина И.А., Солонина А.В. Фармацевтическая помощь гериатрическим пациентам: актуальность, проблемы пути решения // Фармация. 2018. Т. 67. № 5. С. 35–41.
 27. Абдулхабирова Ф.М., Андреева Е.А., Анисимов В.В., Андриянова О.В. и др. Общая врачебная практика. Москва. Изд-во: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2020. 1024 с.
 28. Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Орехов Р.Е., Бордовский С.П. Современные методы борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста // Сибирское медицинское обозрение. 2016. №2. С. 13–21.
 29. Сычев Д.А. Полипрагмазия и безопасность пациентов // Медицинский алфавит. 2015. Т. 2. № 9. С. 52.
 30. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. WHO. 2003. 16p. URL: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
 31. Вольская Е.А. Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследовании // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2013. № 11. С. 6–15.
 32. Ключников С.О. Полипрагмазия: пути решения проблемы // Детские инфекции. 2014. Т. 13. №4. С. 36–41.
 33. The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences, WHO. 2012. 78 p.
 34. URL: https://www.who.int/medicines/publications/responsible_use/en/
 35. Developing pharmacy practice. A focus on patient care. – Geneva, WHO. 2003. 97 p. URL: https://www.who.int/medicines/publications/WHO_PSM_PAR_2006.5.pdf
 36. The Role of Education in the Rational Use of Medicines. WHO. 2006. 99 с. URL: <https://digicollections.net/medicinedocs/documents/s16792e/s16792e.pdf>
 37. Нормативно-правовое регулирование деятельности внебольничных аптек в Европейском регионе ВОЗ. ВОЗ. 2020. 112 с. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331232/9789289054591-rus.pdf>
 38. Letinier L., Cossin S., Mansiaux Y., Arnaud M., Salvo F., Bezin J., Thiessard F., Pariente A. Risk of Drug-Drug Interactions in Out-Hospital Drug Dispensings in France: Results From the DRUG-Drug Interaction Prevalence Study // Front. Pharmacol. 2019. Vol. 10. 265 p. DOI: 10.3389/fphar.2019.00265. eCollection 2019.
 39. Molokhia M., Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy // BMC Family Practice. 2017. Vol. 18. 70 p. DOI: 10.1186/s12875-017-0642-0.
 40. González G., Morales L., de Miguel García S., Herrera I. [Descriptive analysis of medication errors notified by Primary Health Care: Learning from errors] // Atención Primaria Vol. 52. No4. P. 233–239. DOI.org/10.1016/j.aprim.2019.01.006
 41. Здоровье-21: Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. – Копенгаген, ВОЗ. 1999. 314 с. URL: <https://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/health21-the-health-for-all-policy-framework-for-the-who-european-region>
 42. Европейский план действий по укреплению потенциала и услуг общественного здравоохранения. ВОЗ. 2012. 52 с. URL: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/Health-systems/public-health-services/publications/2012/european-action-plan-for-strengthening-public-health-capacities-and-services>
 43. Укрепление систем здравоохранения, ориентированных на нужды людей, в Европейском регионе. ВОЗ: рамочная основа для действий по организации интегрированного предоставления услуг здравоохранения. – Копенгаген, ВОЗ, 2016. – 56 с. URL: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/Health-systems/pages/publications/2016/eurrc6615-strengthening-people-centred-health-systems-in-the-who-european-region-framework-for-action-on-integrated-health-services-delivery>
 44. Курс на оздоровление Европейская стратегия профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями. – Дания: ВОЗ. 2006. 66 с. URL: <https://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/gaining-health-the-european-strategy-for-the-prevention-and-control-of-noncommunicable-diseases>
 45. Смолина В.А., Новокрещенова И.Г. Междисциплинарный подход к изучению фармацевтической помощи в проблемном поле социологии медицины (обзор) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2017. Vol. 13. No2. P. 295–299.
 46. Касавин И.Т. Философия познания и идея междисциплинарности // Эпистемология и философия науки. 2004. Т. 2. №2. С. 5–13.
 47. Cavanaugh JJ., Lindsey KN., Shilliday BB., Ratner SP. Pharmacist-Coordinated multidisciplinary hospital Follow-up visits improve patient outcomes // J Manag Care Spec Pharm. 2015. Vol. 21. No3. P. 256–260. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.3.256
 48. Rojas E., Gerber B.S., Tilton J., Rapacki L., Sharp L.K. Pharmacists' perspectives on collaborating with community health workers in diabetes care // Journal of the American Pharmacists Association. 2015. Vol. 55. No4. P. 429–433. DOI: 10.1331/JAPhA.2015.14123

49. Colla CH., Lewis VA., Beaulieu-Jones BR., Morden NE., Role of pharmacy services in accountable care organizations // Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. 2015. Vol. 21 № 4. P. 338–344. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.4.338
50. Kennedy M.J. Personalized medicines – are pharmacists ready for the challenge? // Integrated Pharmacy Research and Practice. 2018. No7. P. 113–123. DOI: 10.2147/IPRPS133083.
51. Johansen J.S., Havnes K., Halvorsen K.H., Haustreis S., Skaue L.W., Kamychewa E., Mathiesen L., Viktil K.K., Granas A.G., Garcia B.H. Interdisciplinary collaboration across secondary and primary care to improve medication safety in the elderly (IMMENSE study): study protocol for a randomised controlled trial // BMJ. 2018. 8: e020106 DOI:10.1136/bmjopen-2017-020106.
52. Ensing H.T., Vervloet M., van Dooren A.A., Bouvy ML., Koster E.S. Patient-pharmacist communication during a post-discharge pharmacist home visit // International Journal of Clinical Pharmacy June. 2018. Vol. 40. №3. P. 712–720. DOI: 10.1007/s11096-018-0639-3
53. Eickhoff C., Müller U., Strunz AK., Seidling H.M., Lampert A., Felberg M., Breiholz S., Klintworth D., Schulz M. [The PRIMA Project – Electronically-Supported Physician-Pharmacist Cooperation to Generate and Update Medication Plans in Germany] // Dtsch Med Wochenschr. 2019. Vol. 144. No18. P. 114–120. DOI: 10.1055/A-0859-5862
54. Amara S., Adamson RT., Lew I., Slonim A. Accountable care organizations: impact on pharmacy // Hospital Pharmacy. 2014. Vol. 49. No3. P. 253–259. DOI:10.1310/hpj4903-253.
55. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание // под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО «Олма Медиа Групп. 2007. 320 с.

АВТОРЫ

Киришина Ирина Анатольевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации Пермской государственной фармацевтической академии. ORCID ID: 0000-0002-7952-9585. E-mail: irina.kirshina@mail.ru

Солонина Анна Владимировна — доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой управления и экономики фармации Пермской государ-

ственной фармацевтической академии. ORCID ID: 0000-0002-2745-7698. E-mail: soloninina@mail.ru

Михайлова Валентина Николаевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации Пермской государственной фармацевтической академии. ORCID ID: 0000-0002-1705-705X. E-mail: mikhailov7ya@mail.ru

УДК 615.12: 614.27.007: 339.562



КОМПАРАТИВНЫЙ АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ ЛИВАНА. ПЕРСПЕКТИВЫ СОТРУДНИЧЕСТВА С РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИЕЙ

М.А.Э.Х. Эль Муссави^{1,3}, Ж.В. Мироненкова¹, С.З. Умаров¹, О.И. Кныш², О.Д. Немятых¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Тюменский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

³ Аптека «Мухаммед», 0201, Ливан, г. Бейрут, Хадас, 12

E-mail: shanna.mironenkova@pharminnotech.com

Получено 21.01.2020

Рецензия (1) 30.04.2020

Рецензия (2) 22.07.2020

Принята к печати 10.10.2020

Цель: провести компаративный анализ развития Ливана на основе ряда демографических, экономических и социальных показателей, характеризующих здравоохранение Ливана и определить перспективы сотрудничества с Российской Федерацией (РФ) в фармацевтической сфере.

Материалы и методы. Исследования проводились за период с 2009 по 2016 гг. Объектами явились статистические данные, аккумулируемые на основе данных национальных институтов и международных организаций, ежегодно публикуемые в отчетах Департамента по экономическим и социальным вопросам, Отдела народонаселения Организации Объединенных Наций по 11 странам Ближнего Востока: Бахрейн, Иордания, Йемен, Кувейт, Ливан, Объединенные Арабские Эмираты, Оман, Саудовская Аравия (страны Азии); Египет, Судан, Тунис (страны Северной Африки).

Методы исследований: компаративный анализ, аналитическая группировка данных, ранжирование.

Результаты. Компаративный анализ демографических, экономических и социальных показателей выявил, что низкий уровень смертности населения и высокий уровень продолжительности жизни в Ливане достигнуты как вследствие удовлетворительного уровня финансирования здравоохранения (ранг 5), так и вследствие принятия адекватных решений в организации и управлении в системе здравоохранения Ливана. Положительные тенденции, которые были заложены в системе здравоохранения Ливана в предыдущие десятилетия, продолжали действовать в рамках полученной ранее инерции при усилении миграционных потоков. Однако произошло замедление снижения показателей младенческой смертности в динамике темпов роста, что является сигналом возникновения негативных процессов в социальной сфере страны.

Заключение. Сложившаяся ситуация в системе здравоохранения Ливана, связанная с ограниченностью финансовых ресурсов, ставит новые задачи поиска управленческих решений в сфере организационного управления. Импорт лекарственных препаратов (ЛП) из РФ обеспечит существенное снижение финансовых затрат на лекарственное обеспечение населения Ливана и мигрантов, что позволит увеличить денежные затраты на обеспечение медицинской помощи.

Ключевые слова: демографические, экономические и социальные показатели; система здравоохранения; лекарственные препараты

Список сокращений: ВВП ППС – валовой внутренний продукт по паритету покупательной способности на душу населения; ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; ЗАО – закрытое акционерное общество; ЛП – лекарственные препараты; ЛФ – лекарственная форма; МНН – международное непатентованное название; ОАО – открытое акционерное общество; ОАЭ – Объединенные Арабские Эмираты; ООН – Организация Объединенных наций; ООО – общество с ограниченной ответственностью; РУ – регистрационное удостоверение; США – Соединенные Штаты Америки; СР Бейрут (carriage and insurance paid to Beirut) – фрахт/перевозка и страхование оплачены до г. Бейрут.

Для цитирования: М.А.Э.Х. Эль Муссави, Ж.В. Мироненкова, С.З. Умаров, О.И. Кныш, О.Д. Немятых. Компаративный анализ развития Ливана. Перспективы сотрудничества с Российской Федерацией. *Фармация и фармакология*. 2020;8(3):205-218. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-205-218

© М.А.Э.Х. Эль Муссави, Ж.В. Мироненкова, С.З. Умаров, О.И. Кныш, О.Д. Немятых, 2020

For citation: M.A.E. El Moussawi, Zh.V. Mironenkova, S.Z. Umarov, O.I. Knysh, O.D. Nemyatykh. Comparative analysis of Lebanon development. Prospects for cooperation with the Russian Federation. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(3):205-218. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-205-218

COMPARATIVE ANALYSIS OF LEBANON DEVELOPMENT. PROSPECTS FOR COOPERATION WITH THE RUSSIAN FEDERATION

M.A.E. El Moussawi^{1,3}, Zh.V. Mironenkova¹, S.Z. Umarov¹, O.I. Knysh², O.D. Nemyatykh¹

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Bld. A, Prof. Popov St., St Petersburg, Russia 197376

² Tyumen State Medical University, 54, Odessa St., Tyumen, Russia 625023

³ "Mohammed" Pharmacy, 12, Hadath, Beirut, Lebanon 90201

E-mail: shanna.mironenkova@pharminnotech.com

Received 21 January 2020

Review (1) 30 April 2020

Review (2) 22 July 2020

Accepted 10 October 2020

The objective of the research was to conduct a comparative analysis of the development of Lebanon based on a number of demographic, economic and social indicators characterizing the health care of Lebanon, and to determine the prospects for the cooperation with the Russian Federation (RF) in the pharmacy field.

Materials and methods. The studies were conducted from 2009 to 2016. The objects were the statistical data accumulated on the basis of the data from national institutions and international organizations. These data were published annually in the reports of the Department of Economic and Social Affairs, the United Nations Population Division for 11 countries in the Middle East: Bahrain, Jordan, Yemen, Kuwait, Lebanon, United Arab Emirates, Oman, Saudi Arabia (Asian countries); Egypt, Sudan, Tunisia (North African countries). The research methods were: a comparative analysis, analytical grouping of data, ranking.

Results and discussion. A comparative analysis of demographic, economic and social indicators revealed that low mortality rates and high life expectancy in Lebanon were achieved both due to a satisfactory level of health care financing (Rank 5) and due to the adoption of adequate decisions in organizing and managing the Lebanese health care system. The positive trends that were inherent in the Lebanese health care system in previous decades continued to operate within the framework of earlier inertia, while migration flows intensified. However, there has been a slowdown in the decline in infant mortality in the dynamics of growth rates, which is a signal of the emergence of negative processes in the social sphere of the country.

Conclusion. The current situation in the Lebanese health care system, associated with limited financial resources, poses new challenges in the search for managerial decisions in the field of organizational management. The import of drugs from the Russian Federation will provide a significant reduction in the financial costs of providing the population of Lebanon and migrants with medicines which will increase the monetary costs of providing medical care.

Keywords: demographic, economic and social indicators; health care system; medicines

Abbreviations: GDP by PPP – gross domestic product by purchasing power parity per capita; VEM – Vital and essential medicines; CJSC – closed joint stock company; PM-pharmaceutical medicines; MF – medicinal form; INN – International non-patented; OJSC – open joint stock company; UAE – United Arab Emirates; UN – United Nations; LLC – limited liability company; COR – certificate of registration; USA, Beirut-CIP – carriage and insurance paid to Beirut. Freight/transportation and insurance paid to Beirut.

ВВЕДЕНИЕ

Существенный рост численности населения Ливана, обусловленный усилившимся потоком беженцев со стороны приграничной Сирии, с началом гражданской войны (март 2011 г.) с 4145,57 тыс. человек до 6071,69 тыс. человек с 2009 по 2016 г. выявил необходимость устранения дефицита знаний относительно процессов, происходящих в настоящее время в здравоохранении страны, и тенденций его дальнейшего развития^{1,2,3}.

ЦЕЛЬ работы – проведение компаративного анализа развития Ливана на основе ряда демографи-

ческих, экономических и социальных показателей, характеризующих здравоохранение Ливана и определение перспектив сотрудничества с Российской Федерацией (РФ) в фармацевтической сфере.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились за период с 2009 по 2016 гг. Объектами явились статистические данные, аккумулируемые на основе данных национальных институтов и международных организаций, ежегодно публикуемые в отчетах Департамента по экономическим и социальным вопросам, Отдела народонаселения Организации Объединенных Наций⁴ по 11 странам Ближнего Востока: Бахрейн, Иордания, Йемен, Кувейт, Ливан, Объединенные Арабские Эмираты, Оман, Саудовская Аравия (страны Азии); Египет, Судан, Тунис (страны Северной Африки). Методы ис-

¹ Naufal, Hala. Syrian Refugees in Lebanon: The humanitarian approach under political divisions / Hala Naufal // Migration Policy Centre Research Report. – 2012/13. – URL: <http://www.migrationpolicycentre.eu> (дата обращения: 26.04.2019).

² Рейтинг стран мира по численности населения // The United Nations Population Fund (UNFPA). – URL: <http://www.un.org> (дата обращения: 05.02.2018).

³ National Health Statistics. Report in Lebanon. 2011. – URL: http://habitat3.org/wp-content/uploads/National-Report_LEBANON.pdf (дата обращения – 24.04.2019).

⁴ Департамент по экономическим и социальным вопросам ООН. – URL: <https://esa.un.org> (дата обращения: 26.04.2019).

следований: компаративный анализ, аналитическая группировка данных, ранжирование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных демографических показателей является численность населения в определенный период времени (рис. 1).

Нами было установлено, что за период 2009–2016 гг. среднее значение темпов роста численности населения (относительно базового 2009 г.) в Ливане составило 123,51% (табл. 1).

Ранее в 2004–2009 гг. (относительно базового 2004 г.) они были значительно ниже: среднее значение составляло 104,73%. Анализ темпов роста численности населения в Ливане относительно предыдущего периода показал, что среднее значение в 2009–2016 гг. составило 105,61% (табл. 2). Для сравнения: в 2004–2009 гг. – 101,34%.

Опираясь на данные о численности населения Организации объединенных наций, нами было выявлено, что среди 11 анализируемых стран наибольшая численность населения (ранг 1) была в Египте – 92519,54 тыс. человек (табл. 3). Следует отметить, что близкое значение к показателю численности населения в Ливане в порядке убывания значения показателя в 2016 г. имела Иордания – 7734,38 тыс. человек (ранг 7). По всем анализируемым странам региона наблюдался неуклонный рост численности населения, что является типичным для стран Ближнего Востока.

Взаимодействие между процессами возобновления новых поколений и замена одних поколений другими обеспечивает непрерывное воспроизводство населения. Для характеристики социального и демографического благополучия Ливана, степени развития его общественных служб здравоохранения нами были проанализированы не только базовые и цепные темпы роста численности населения, но и учтены показатели смертности отдельно мужчин, женщин, младенцев, как показатели, более объективно отражающие уровень развития здравоохранения страны.

При анализе показателей смертности мужчин и женщин установлено, что в Ливане они были наиболее низкими среди анализируемых стран региона как по абсолютным, так и по относительным значениям (ранг 1), в порядке возрастания значения показателя. Абсолютные значения показателей смертности мужчин и женщин в Ливане к 2016 г. снизились синхронно на 14,78% и на 14,23% по сравнению с 2009 г. Подобная динамика отрицательного роста наблюдалась при анализе цепных темпов роста смертности мужчин и женщин в рамках анализируемого периода: в среднем минус 2,26% и минус 2,17% соответственно.

В Ливане отрицательная динамика цепных темпов роста смертности мужчин с 2009 по 2012 г. стабильно составляла в среднем минус 2,84% в год. Однако в период с 2013 по 2016 гг. наблюдалось усиление противоположной тенденции: в 2016 г. от-

носительно 2015 г. цепные темпы роста смертности мужчин повысились с минус 2,84% (2009–2012 гг.) до минус 1,00%.

В целом, анализируя базовые темпы роста смертности мужчин, было установлено, что во всех 11 странах Ближнего Востока за период 2009–2016 гг. сохранялась отрицательная динамика: в среднем значения базовых темпов роста смертности мужчин снизились на 5,28%.

Показатели смертности женщин в странах Ближнего Востока за анализируемый период так же имели тенденцию снижения. По данному показателю Ливан вновь имел ранг 1. Ранг 2 нами был присвоен Объединенным Арабским Эмиратам, в которых данные показатели были выше, чем в Ливане на 8% и 12% в 2009 г. и 2016 г. соответственно.

Важным результатом анализа цепных темпов роста смертности женщин относительно предыдущего периода является то, что, как и в цепных темпах роста смертности мужчин, в Ливане наблюдалась ситуация усиления противоположной тенденции: отрицательный вектор показал свое замедление. При этом в 2016 г. относительно 2015 г. цепные темпы роста смертности повысились до минус 2,10% (ранг 2) с минус 2,50% за 2009–2012 гг. Обратим внимание, что по всем анализируемым странам наблюдалась динамика снижения смертности женщин. Показатели базовых темпов роста смертности женщин имели отрицательные средние значения (минус 5,82%), что указывает на улучшение условий жизни женщин и успехи в области гигиены и здравоохранения в целом в арабских странах.

Снижение детской, в том числе младенческой, смертности является одной из основных целей Декларации тысячелетия, принятой Генеральной Ассамблеей ООН 08.09.2000 г. (Резолюция № A/RES/52/2)⁵. Было установлено, что наблюдалась тенденция снижения младенческой смертности в анализируемых странах на 12,86%. Темпы ее изменений имели отрицательные средние значения. Анализ младенческой смертности показал, что Ливан имел ранг 3 после Бахрейна и Объединенных Арабских Эмиратов. Так, в Бахрейне (ранг 1) показатель составил 7,60 и 5,10 за 2009 г. и 2016 г. соответственно. В ОАЭ показатель 2009 г. 7,60 снизился до 5,70 в 2016 г. Ливан (ранг 3) имел младенческую смертность 9,20 в 2009 г. и 7,60 в 2016 г. Ранг 3 Ливана по показателю базовых темпов роста снижения младенческой смертности соответствует среднему значению за анализируемый период. В 2016 г. произошло замедление динамики снижения отрицательных значений базовых темпов роста младенческой смертности, понизив рейтинг Ливана до ранга 8. По цепным темпам роста показателя Ливан также имел ранг 8 из 11 анализируемых стран.

⁵ Декларация тысячелетия, принятая Генеральной Ассамблеей ООН 08.09.2000 (Резолюция № A/RES/52/2). – URL: <http://www.un.org>. (дата обращения: 26.04.2019).

Таблица 1 – Темпы роста базовые (относительно 2009 г.) демографических, социально-экономических показателей в Ливане

Год	Общая численность	Смертность мужчин	Смертность женщин	Смертность общая на 1000 взрослых человек	Младенческая смертность на 1000 живорожденных	Рождаемость	Средняя продолжительность жизни	ВВП (ППС) на душу населения	Объем расходов на здравоохранение на душу населения, межд. долл.	Удельный вес ЛП в структуре расходов на здравоохранение, %	Численность врачей на 10000 населения	Численность фармацевтов на 10000 населения
2009	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
2010	102,75	97,24	97,46	97,33	94,57	102,54	100,26	106,37	101,01	108,62	110,98	99,23
2011	107,69	94,47	94,93	94,66	90,22	105,92	100,64	104,53	99,67	117,58	108,11	101,19
2012	114,77	91,71	92,39	91,99	85,87	109,46	100,86	102,71	100,35	124,24	108,67	102,86
2013	123,16	89,84	90,79	90,23	82,61	112,59	101,09	99,65	95,72	145,36	111,02	104,81
2014	131,45	87,96	89,21	88,48	79,35	114,98	101,32	96,93	91,15	159,83	110,71	107,04
2015	138,25	86,08	87,61	86,71	77,17	116,49	101,53	94,09	96,01	158,77	103,01	102,37
2016	146,47	85,22	85,77	85,44	82,61	125,00	101,66	90,95	99,68	187,21	98,11	100,77
Среднее значение	123,51	90,36	91,16	90,69	84,63	112,43	101,05	99,32	97,66	143,09	107,23	102,61

Таблица 2 – Темпы роста цепные (относительно предыдущего периода) демографических, социально-экономических показателей в Ливане

Годы	Общая численность	Смертность мужчин	Смертность женщин	Смертность общая на 1000 взрослых человек	Младенческая смертность на 1000 живорожденных	Рождаемость	Средняя продолжительность жизни	ВВП (ППС) на душу населения	Объем расходов на здравоохранение на душу населения, межд. долл.	Удельный вес ЛП в структуре расходов на здравоохранение, %	Численность врачей на 10000 населения	Численность фармацевтов на 10000 населения
2009	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
2010	102,75	97,24	97,46	97,33	94,57	102,54	100,26	106,37	101,01	108,62	110,98	99,23
2011	104,81	97,15	97,40	97,25	95,40	103,30	100,38	98,27	98,67	108,25	97,42	101,97
2012	106,58	97,08	97,33	97,18	95,18	103,34	100,22	98,26	100,68	105,66	100,52	101,65
2013	107,31	97,96	98,27	98,09	96,20	102,86	100,23	97,02	95,39	117,00	102,16	101,90
2014	106,74	97,91	98,26	98,06	96,05	102,12	100,23	97,27	104,71	109,95	99,72	102,13
2015	105,17	97,85	98,21	98,00	97,26	101,32	100,21	97,07	104,63	99,34	93,05	95,64
2016	105,94	99,00	97,90	98,54	107,04	107,30	100,13	96,66	103,82	117,91	95,24	98,43
Среднее значение	105,61	97,74	97,83	97,78	97,39	103,25	100,24	98,70	100,02	109,53	99,87	100,14

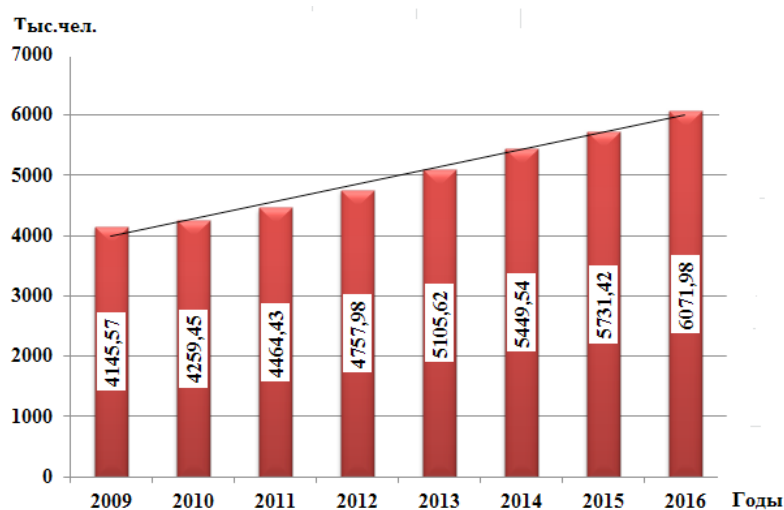


Рисунок 1 – Общая численность населения Ливана в 2009–2016 гг.

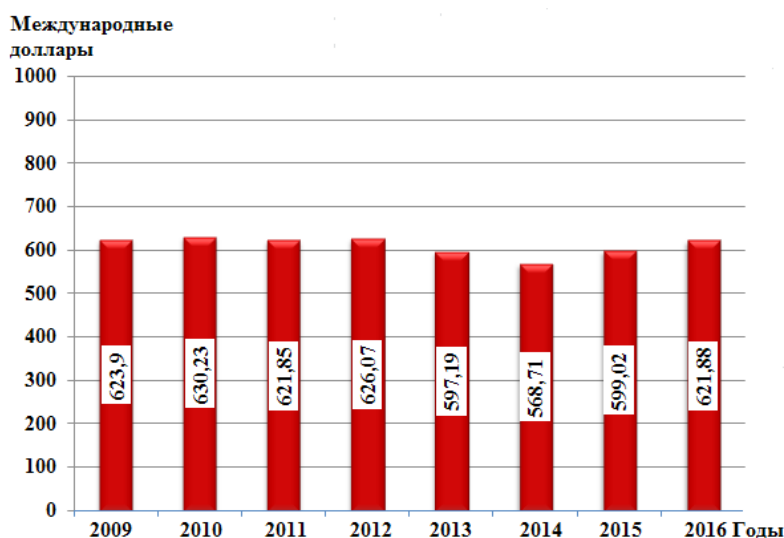


Рисунок 2 – Объем расходов финансовых средств на здравоохранение на душу населения в Ливане в 2009–2016 гг.

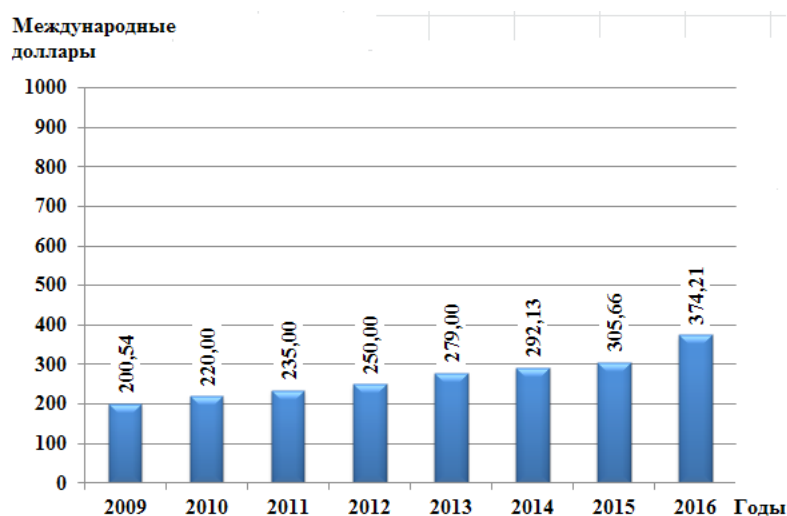


Рисунок 3 – Объем расходов на лекарственные препараты на душу населения в Ливане в 2009–2016 гг., в международных долларах

Таблица 3 – Ранги демографических показателей по странам Ближнего Востока в 2009–2016 гг.

Страна	Ранги значений						Ранги темпов роста базовых						Ранги темпов роста цепных					
	Общая численность за 2016 г.	Смертность мужчин	Смертность женщин	Младенческая смертность на 1000 живорожденных	Рождаемость	Средняя продолжительность предстоящей жизни	Общая численность за 2016 г.	Смертность мужчин	Смертность женщин	Младенческая смертность на 1000 живорожденных	Рождаемость	Средняя продолжительность предстоящей жизни	Общая численность за 2016 г.	Смертность мужчин	Смертность женщин	Младенческая смертность на 1000 живорожденных	Рождаемость	Средняя продолжительность предстоящей жизни
Ливан	8	1	1	3	10	1	2	1	1	3	1	5	2	1	1	8	1	6
ОАЭ	6	3	2	2	11	2	4	5	4	5	11	8	4	2	2	4	11	9
Бахрейн	11	2	4	1	9	4	6	6	6	11	8	10	6	6	4	1	7	10
Кувейт	10	4	3	4	8	6	3	11	8	6	10	9	3	11	7	3	10	8
Саудовская Аравия	3	5	5	7	5	7	8	4	5	9	9	4	8	5	6	10	8	2
Оман	9	8	7,5	5	6	3	1	10	10	11	7	3	1	9,5	9,5	11	9	3
Тунис	5	7	6	6	7	5	11	2	11	4	3	11	11	3	11	6	3	11
Иордания	7	6	7,5	8	3	8	5	9	10	8	4	7	5	9,5	9,5	7	4	5
Египет	1	9	9	9	4	9	10	7	2	7	2	6	10	7	3	5	2	7
Йемен	4	10	10	10	2	10	7	8	7	2	6	2	7	8	8	2	6	4
Судан	2	11	11	11	1	11	9	3	3	10	5	1	9	4	5	9	5	1

Таблица 4 – Ранги социально-экономических показателей по странам Ближнего Востока в 2009–2016 гг.

Страна	Ранги значений							Ранги темпов роста базовых						Ранги темпов роста цепных					
	ВВП (ППС) на душу населения	Объем расходов на здравоохранение на душу населения	Объем расходов на ЛП на душу населения	Удельный вес расходов на ЛП в структуре расходов на здравоохранение	Численность врачей на 10000 населения	Численность фармацевтов на 10000 населения	ВВП (ППС) на душу населения	Объем расходов на здравоохранение на душу населения	Объем расходов на ЛП на душу населения	Удельный вес расходов на ЛП в структуре расходов на здравоохранение	Численность врачей на 10000 населения	Численность фармацевтов на 10000 населения	ВВП (ППС) на душу населения	Объем расходов на здравоохранение на душу населения	Объем расходов на ЛП на душу населения	Удельный вес расходов на ЛП в структуре расходов на здравоохранение	Численность врачей на 10000 населения	Численность фармацевтов на 10000 населения	
Ливан	6	5	5	3	5	3	8	10	1	1	6	11	9	11	1	1	10	11	
ОАЭ	2	1	1	1	7	5	5	6	5	4	7	6	4	8	5	4	6	6	
Бахрейн	5	3	6	4	9	9	4	2	7	10	10	2	3	2	7	10	9	3	
Кувейт	1	2	3	10	4	8	9	11	3	2	2	10	8	7	3	2	3	10	
Саудовская Аравия	3	4	4	6	2	6	1	1	6	11	4	8	1	1	6	11	4	8	
Оман	4	6	2	11	6	4	10	4	2	8	9	9	10	4	2	9	7	4	
Тунис	8	8	7	8	8	7	3	5	11	9	3	1	5	9	11	7	2	2	
Иордания	9	7	9	7	1	2	6	9	4	3	5	7	7	10	4	3	5	9	
Египет	7	9	8	2	3	1	2	3	10	7	11	4	2	3	10	5	11	7	
Йемен	11	11	11	5	10	10	11	7	8	5	8	3	11	6	8	6	8	5	
Судан	10	10	10	9	11	11	7	8	9	6	1	5	6	5	9	8	1	1	

Отрицательная динамика цепных темпов роста смертности мужчин и женщин с 2013 г. замедлилась, что является сигналом наличия негативных процессов в социальной сфере Ливана. Этот сигнал наблюдается и в показателях младенческой смертности. При этом процесс замедления снижения показателей младенческой смертности отразился не только на динамике цепных темпов роста относительно предыдущего периода, но и на динамике базовых темпов роста относительно 2009 г.

По показателю рождаемости с 2009 по 2016 гг. в Ливане наблюдалась тенденция роста на 18,03%. Базовые и цепные темпы роста данного показателя были существенными: 25,00% и 3,25% соответственно. Проведенное нами ранжирование, рассчитанное в порядке убывания, по показателю рождаемости показало, что Ливан имел ранг 10. При этом близкие ранги имели Бахрейн и Объединенные Арабские Эмираты. Следует отметить, что в отличие от Ливана в этих двух странах рождаемость имела тенденцию к снижению.

При анализе базовых темпов роста рождаемости установлено, что Ливан (ранг 1) являлся единственной страной среди 11 анализируемых стран, в которой наблюдался стабильный рост рождаемости населения: в 2016 г. по сравнению с 2009 г. – на +25,00%. К примеру, в Кувейте (ранг 10) он составил минус 10,59%; в Объединенных Арабских Эмиратах (ранг 11) – минус 12,40%. Необходимо подчеркнуть, что цепные темпы роста рождаемости по средним значениям были положительными только в двух странах: в Ливане и Египте (среднее значение 103,25% и 100,34% соответственно). Все остальные страны анализируемой совокупности имели отрицательные цепные темпы роста рождаемости населения.

В ходе исследования установлено: имея низкие абсолютные показатели рождаемости (ранг 10), Ливан по базовым и цепным темпам роста имел ранг 1, что свидетельствует об отсутствии политики ограничения рождаемости. В целом, в анализируемых странах наблюдалось общее снижение темпов роста рождаемости. По показателю ожидаемой продолжительности жизни Ливан имел ранг 1, со средним значением ожидаемой продолжительности жизни в 79,02 года за анализируемый период. К примеру, в ОАЭ – 77,07 лет (ранг 2). Показатель ожидаемой продолжительности жизни в Ливане увеличился на 1,4 года: с 78,30 года в 2009 г. до 79,60 года в 2016 г. В то время как в ОАЭ этот показатель увеличился менее чем на 1 год.

В свою очередь, нами также был проведен анализ экономических показателей. В частности, был рассмотрен валовой внутренний продукт по паритету покупательной способности на душу населения (ВВП ППС)⁶. Следует отметить разнонаправленность движения данного показателя по странам. В большинстве стран динамика была положительной. Отрицательная дина-

мика с 2009 по 2016 гг. ежегодно наблюдалась лишь в четырех странах: Ливан, Кувейт, Оман и Йемен. В среднем снижение показателя составило 17,36%. При этом если в Омане, Кувейте и Йемене в 2016 г. по сравнению с 2014 г. и 2015 г. наблюдалась стабилизация в *снижении* данного показателя, то в Ливане замедление темпов роста данного показателя усилилось (табл. 1). Так если в 2013 г. и в 2014 г. показатель базовых темпов роста снизился на 0,35% и 3,07%, то в 2015 г. и 2016 г. – на 5,91% и 9,05% соответственно. Выделим более сложную ситуацию в динамике цепных темпов роста (ранг 9, табл.4). Если в 2013–2015 гг. показатель ВВП ППС в Ливане был относительно стабильным на уровне минус 2,93%, то в 2016 г. наблюдалось снижение на 0,41% относительно 2015 г. и составило минус 3,34%. Анализ динамики ВВП ППС за 2009–2016 гг. выявил наличие проблем в экономике Ливана, на основании которых нами было рассмотрено их влияние на развитие здравоохранения. Важным условием, определяющим положительную демографическую ситуацию, является развитие сферы здравоохранения в стране и подготовка специалистов в области медицины и фармации. В ходе проведенного анализа объемов расхода финансовых средств на здравоохранение в Ливане было установлено, что с 2009 по 2016 гг. они увеличились на 45,99%.

Если в 2013–2015 гг. показатель ВВП ППС в Ливане был относительно стабильным на уровне минус 2,93%, то в 2016 г. наблюдалось снижение на 0,41% относительно 2015 г. и составило минус 3,34%. Анализ динамики ВВП ППС за 2009–2016 гг. выявил наличие проблем в экономике Ливана, на основании которых нами было рассмотрено их влияние на развитие здравоохранения. Важным условием, определяющим положительную демографическую ситуацию, является развитие сферы здравоохранения в стране и подготовка специалистов в области медицины и фармации. В ходе проведенного анализа объемов расхода финансовых средств на здравоохранение в Ливане было установлено, что с 2009 по 2016 г. они увеличились на 45,99%.

Следует отметить, что при этом объем расходов на здравоохранение на душу населения не претерпел каких-либо значительных изменений в 2016 г. относительно 2009 г. в связи с увеличением численности населения на 46,47% (рис. 2).

Сравнительный анализ *объемов расходов на здравоохранение на душу населения* показал, что Ливан имел ранг 5 (табл. 4). Объем расходов при снижении в 2013–2015 гг. стабилизировался в 2016 г., незначительно снизившись относительно 2009 г. на 0,32%. В базовых темпах роста финансирования здравоохранения наблюдалась стагнация (ранг 10). Важным представляется увеличение объема расходов на лекарственные препараты на душу населения за анализируемый период (рис. 3).

При анализе структуры расходов в здравоохранении Ливана были установлены значительные из-

⁶ Глобальный рейтинг стран и территорий мира по показателю валового внутреннего продукта // Информационно-аналитический портал «Гуманитарные технологии и развитие человека. URL: <http://gtmarket.ru> (дата обращения: 24.04.2019).

менения: удельный вес расходов на ЛП увеличился с 32,14% в 2009 г. до 60,17% в 2016 г., тем самым снизив расходы на общие статьи здравоохранения.

Проведенный корреляционный анализ между данным показателем и мужской, женской и младенческой смертностью выявил наличие корреляционной связи, что, на первый взгляд, является противоречивой ситуацией: снижение финансирования здравоохранения положительным образом повлияло на снижение мужской, женской и младенческой смертности, коэффициент корреляции составил 0,930.

Однако уже на этапе анализа цепных темпов роста мужской, женской и младенческой смертности наблюдали отсутствие корреляции: коэффициент корреляции составил минус 0,078. Соответственно, противоречивость ситуации объяснима разницей скорости снижения коррелируемых параметров. Механизм снижения мужской, женской и младенческой смертности более консервативен и положительные тенденции, которые были заложены в системе здравоохранения Ливана в предыдущие десятилетия, продолжали действовать в рамках полученной ранее инерции при сократившемся финансировании. Ситуация, при которой цепные темпы роста по показателям смертности перестали коррелировать с показателями финансирования, наглядно показала замедление снижения показателей смертности среди анализируемых групп населения Ливана.

Далее нами была проверена гипотеза о возможности изыскания дополнительных финансовых средств в системе здравоохранения за счет оптимизации текущих расходов посредством закупки недорогих ЛП на новом для Ливана динамично развивающемся фармацевтическом рынке РФ [3-7]. Импорт в Ливан из РФ товаров из группы «Фармацевтическая продукция» за период декабрь 2017 г. – октябрь 2018 г. Составил 1,1 млн. долларов США, общим весом 14,6 тонн. В основном импортировались «Кровь человеческая; кровь животных; сыворотки иммунные» (91%) и «Фармацевтическая продукция, упомянутая в примечании 4 к данной группе» (9%), в которое входят: средства химические контрацептивные на основе гормонов, прочих соединений товарной позиции «Гормоны, простагландины, тромбоксаны и лейкотриены, природные или синтезированные; их производные и структурные аналоги, включающие цепочечные модифицированные полипептиды, используемые в основном в качестве гормонов» или спермицидов; препараты контрастные для рентгенографических обследований; реагенты диагностические, предназначенные для введения больным и другие. В структуре экспорта из РФ товаров из группы «Фармацевтическая продукция» на 1-м месте находится Украина (16%), на 2-м месте – Казахстан (16%). Ливан для РФ является партнёром №42 с долей от всех поставок ЛП 0,2%.

Сотрудничество между РФ и Ливаном обладает значительным потенциалом [8–10]. Реализация совместных проектов в области фармацевтической промышленности и торговли позволит расширить сотрудничество между странами [11–19]. Наличие интереса РФ к экспорту ЛП согласно Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации, на период до 2025 года является залогом данного взаимовыгодного сотрудничества и расширения экономических связей между РФ и Ливаном.

Для исследования экономической целесообразности внедрения механизма закупок ЛП из РФ нами были рассмотрены оптовые цены по данным справочно-аналитического издания для медицинских и фармацевтических работников «Фарминдекс» в сегменте жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП). Анализ произведен по 31 международным непатентованным наименованиям, производимым в РФ из российских субстанций и импортируемым Ливаном из других стран. При сравнительном анализе оптовых цен исходили из расчета стоимости 1 грамма ЛП на условиях поставки CIP Бейрут (carriage and insurance paid to Beirut). Условия поставки предусматривали: упаковку груза, затаможивание, доставку до порта погрузки, погрузку на судно, морскую перевозку, выгрузку с судна в порту города Бейрут, доставку до места назначения, страхование.

Для более наглядного представления номенклатура ЖНВЛП была представлена в виде 4 квартилей в зависимости от соотношения цен (Ливан/РФ): квартиль I – 7,6–10 и выше; квартиль II – 5,1–7,5; квартиль III – 2,6–5,0; квартиль IV – 2,5 и ниже. Проведенное ранжирование показало, что на момент исследования действующие цены Ливана по всем позициям превышали расчетные цены РФ. При этом установлено, что: наиболее высокий ранг 1, при котором максимальное соотношение цен составило 11,21, было по номенклатурной позиции Оланзапин 10 мг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой (ТН в РФ – Оланзапин ТЛ, в Ливане – Zyrhexa); наиболее низкий ранг 31, при котором минимальное соотношение цен составило 1,13, было по номенклатурной позиции Гемцитабин 200 мг в виде лиофилизата для приготовления раствора для инфузий (ТН в РФ – Гемцитар®, в Ливане – Gemcitabine™).

При сравнительном анализе цен было выявлено, что закупаемые в Ливане ЛП в данном сегменте имеют в среднем 4,54-кратное превышение цен на ЛП с соответствующим МНН в РФ с учетом поставки ЛП в порт Бейрут.

При этом проведенные расчеты показали высокую экономическую эффективность импорта 35,48% (11 номенклатурных позиций) ЛП, которые вошли в квартили I и II, из РФ, что показало возможности совершенствования лекарственного обеспечения в Ливане путем снижения финансовых затрат на закупку ЛП на государственном уровне (табл. 5).

Таблица 5 – Ранжирование соотношений оптовых цен на ЖНВЛП в РФ и Ливане из расчета стоимости 1 грамма ЛП на условиях поставки СІР Бейрут

РАНГ	МНН	Торговое наименование в Ливане	Торговое наименование в РФ	Производитель в России	Вид ЛФ	Дозировка	Соотношение цен (Ливан/РФ)
Квартиль I							
1.	Оланзапин	Zurgexa TM	Оланзапин-ТЛ	ООО «Технология лекарств», г. Химки	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	10 мг	11,21
2.	Цефтриаксон	Ceftriaxone Ranpharma®	Цефтриаксон-АКОС	ОАО «Синтез», г. Курган	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	1 г	9,88
3.	Оланзапин	Zurgexa TM	Оланзапин-ТЛ	ООО «Технология лекарств», г. Химки	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	5 мг	9,22
4.	Цефтриаксон	Ceftriaxone LabatexB	Цефтриаксон-АКОС	ОАО «Синтез», г. Курган	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	2 г	8,98
5.	Левифлоксацин	Levofloxacin Nameln	Левифлоксацин-Фортэ	ОАО «Синтез», г. Курган	Раствор для инфузий	5 мг/мл	8,63
Квартиль II							
6.	Бортезомиб	Velcade®	Бортезомиб®	ООО «Натива», с. Петрово-Дальнее	Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения	3,5 мг	7,34
7.	Симвастатин	Simvastatin-Remedica®	Симвастатин-СЗ	ОАО «Валента Фармацевтика», г. Щелково ЗАО «Северная звезда», Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский Симвастатин г. Жигулевск (держатель РУ ООО «Атолл»)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	40 мг	7,23
8.	Цефотаксим	Ranpharma®	Цефотаксим	ОАО «Синтез», г. Курган ООО «Компания «ДЕКО», Тверская обл., п. Зеленогорский ООО «Аболмед», г. Новосибирск ЗАО «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО», Владимирская обл., п. Вольгинский	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	1 г	7,05

РАНГ	МНН	Торговое наименование в Ливане	Торговое наименование в РФ	Производитель в России	Вид ЛФ	Дозировка	Соотношение цен (Ливан/РФ)
9.	Гентамицин	Gentamicine Panpharma®	Гентамицин	ОАО «Мосхимфарм-препараты» им. Н.А. Семашко, г. Москва ФГУП НПЦ «Фарм-защита» ФМБА России, г. Химки	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения	40 мг/мл	6,11
10.	Метронидазол	Metronidazole®	Метронидазол-АКОС	ОАО «Синтез», г. Курган	Раствор для инфузий	5 мг/мл	5,49
11.	Цефазолин	Cefazoline Inj.	Цефазолин-АКОС	ОАО «Синтез», г. Курган	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	1 г	5,20
Квартиль III							
12.	Ванкомицин	Vancomycin Hikma®	Ванкорус®	ОАО «Синтез», г. Курган	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь	500 мг	4,98
13.	Ванкомицин	Vancomycin Hikma®	Ванкорус®	ОАО «Синтез», г. Курган	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь	1000 мг	4,50
14.	Тамоксифен	Tamoxifen Ebewe	Тамоксифен	ООО «Озон», г. Жигулевск	Таблетки	10 мг	4,09
15.	Цефепим	Cefepime Panpharma®	Максифеф®	ЗАО «Оболенское – фармацевтическое предприятие», п. Оболенск	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	1 г	4,02
16,5.	Тамоксифен	Tamoxifen Ebewe	Тамоксифен	ООО «Озон», г. Жигулевск	Таблетки	20 мг	3,25

РАНГ	МНН	Торговое наименование в Ливане	Торговое наименование в РФ	Производитель в России	Вид, Лф	Дозировка	Соотношение цен (Ливан/РФ)
16,5.	Кеторолак	Ketolac®	Кеторолак	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения	30 мг/мл	3,25
				ООО «Озон», г. Жигулевск (держатель РУ ООО «Атолл»)			
				ООО «Эллара», г. Покров			
				ОАО «Биосинтез», г. Пенза			
				ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко», г. Москва			
				ОАО «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», г. Курган			
				ЗАО «Фармфирма «Сотекс», Московская обл., пос. Беликово			
				ОАО «Фармстандарт-Уфа Вита», г. Уфа			
18.	Пароксетин	Аро-Paroxetine®	Адепресс	ОАО «Верофарм», г. Белгород	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	20 мг	2,90
19.	Кларитромицин	Klacid RM®	Арвицин	ЗАО «ФП «Оболенское», Московская обл., п. Оболенск	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	500 мг	2,84
			Кларитроми-цин	ООО «Озон», г. Жигулевск			
			Кларитромицин-Экозитрин®	ОАО «АВВА РУС», г. Киров			
			Аспинат®	ОАО «Валента Фарм», г. Щелково			
20.	Ацетилсалициловая кислота	Aspirin Protect	Аспирок	ЗАО «Вертекс», г. Санкт-Петербург	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой	100 мг	2,80
			Сановаск®	ОАО «Ирбитский химфармзавод», г. Ирбит			
			Квартиль IV				
21.	Топирамат	Торатах®	Топирамат-ТЛ	ООО «Технология лекарств», г. Химки	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	100 мг	2,52

РАНГ	МНН	Торговое наименование в Ливане	Торговое наименование в РФ	Производитель в России	Вид ЛФ	Дозировка	Соотношение цен (Ливан/РФ)
22.	Кеторолак	Ketolac®	Кеторолак	ОАО «Татхимфармпрепараты», г. Казань	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	10 мг	2,42
				ЗАО «Вертекс», г. Санкт-Петербург			
				ОАО «Синтез», г. Курган			
				ЗАО «ПФК «Обновление», г. Новосибирск			
			Кеталгин®	ОАО «Фармстандарт-лекарства», г. Курск			
				ЗАО «ФП «Оболенское», Московская обл., п. Оболенск			
23.	Иринотекан	Irinotecan Ebewe	Иринотекан	ЗАО «Биокад», с. Петрово-Дальнее	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	20 мг/мл	2,03
24.	Лефлуномид	Agava®	Ралеф®	ООО «ЭвоФарм», п. Оболенск	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	20 мг	1,96
			Лефлайд	ООО «Технология лекарств», г. Химки			
25.	Цефуроксим	Cefuroxime – Ranpharma®	Цефарус	ОАО «Синтез», г. Курган	Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	1500 мг	1,68
26.						750 мг	1,63
27.	Топирамат	Toramax 25®	Топирамат-ГЛ	ООО «Технология лекарств», г. Химки	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	25 мг	1,58
28.	Ацетилсалициловая кислота	Aspirine	Аспинат 300	ОАО «Валента Фармацевтика», г. Щелково	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой	300 мг	1,53
29.	Симвастатин	Simvastatin-Remedica®	Овенкор	ООО «Озон», г. Жигулевск	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	20 мг	1,36
			Симвастатин-СЗ	ЗАО «Северная звезда», Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский			
				ОАО «Валента Фармацевтика», г. Щелково			
			Симвастатин	ЗАО «Алси Фарма», г. Киров			
				ЗАО «Вертекс», г. Санкт-Петербург			
30.	Аллопуринол	Apo-Allopurinol®	Аллопуринол	ОАО «АВВА Рус», г. Киров	Таблетки	100 мг	1,27
31.	Гемцитабин	Gemcitabine®	Гемцитар®	ЗАО «Биокад», с. Петрово-Дальнее	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий	200 мг	1,13
Среднее значение 4.54							

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Корреляционный анализ демографических и экономических показателей выявил, что низкий уровень смертности населения и высокий уровень продолжительности жизни в Ливане достигнуты как вследствие удовлетворительного уровня финансирования здравоохранения (ранг 5), так и вследствие принятия адекватных решений в организации и управлении в системе здравоохранения Ливана. Положительные тенденции, которые были заложены в системе здравоохранения Ливана в предыдущие десятилетия, продолжали действовать в рамках полученной ранее инерции при сократившемся финансировании. Следует особо подчеркнуть, что численность врачей и фармацевтических работников (в среднем 21,50 и 14,67 на 10 тыс. насе-

ния соответственно) в Ливане довольно стабильна, что обеспечивает эффективность и устойчивость системы здравоохранения, в том числе в условиях кризисов и войн. Тем не менее, сложившаяся ситуация в системе здравоохранения, связанная с ограниченностью финансовых ресурсов страны, ставит новые задачи поиска управленческих решений в сфере организационного управления. Одним из них является оптимизация текущих расходов посредством закупки не дорогих лекарственных препаратов на новых для Ливана динамично развивающихся фармацевтических рынках. Импорт ЛП из РФ обеспечит существенное снижение затрат на ЛО населения Ливана и мигрантов из соседних стран, что позволит увеличить затраты на обеспечение медицинской помощи населения.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Эль Муссави М.А.Э.Х. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста;
Мироненкова Ж. В. – статистическая обработка данных, написание текста, редактирование;
Умаров С.З. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Кныш О.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Немятых О.Д. – написание текста, редактирование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ледов Д.Г., Богданов Д.Ю. Миграционный кризис в Ливане // Гуманитарные научные исследования. 2016. Т. 9. № 61. С. 188–190.
2. Ammar W., Kdouh O., Hammond R., Hamadeh R., Harb H., Ammar Z., Atun R., Christiani D., Zalloua P. Health System Resilience: Lebanon and the Syrian Refugee Crisis // Journal of Global Health. 2016. Vol. 6. No2. P: 020704. DOI: 10.7189/jogh.06.020704.
3. Фотеева А.В., Ростова Н.Б. Ассортиментная политика отечественных производителей как составляющая лекарственной безопасности страны // Вестник Росздравнадзора. 2017. № 5. С. 55–58.
4. Трофимова Е.О., Денисова М.Н. Российский фармацевтический рынок: положение отечественных компаний // Фармация. 2018. Т. 67. № 1. С. 3–7. DOI: 10.29296/25419218-2018-01-01.
5. Sullivan S., Mauskopf J.A., Augustovski F., Caro J.J., Minchin M., Orlewska E., Penna P., Barrios J-M.R., Shau W-Y. Principles of good practice for budget impact analysis II: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices. Budget Impact Analysis / S.D. Sullivan, J.A. Mauskopf, F. Augustovski // Value Health. – 2014. Vol. 17. № 1. P. 5–14. DOI: 10.1016/j.jval.2013.08.2291.
6. Марченко Ю.О. Повышение конкурентоспособности российских компаний на мировом фармацевтическом рынке на основе применения инструментов импортозамещения // Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. 2015. – № 21. – С. 173–187.
7. Зязева Н.Н. Современное состояние, условия и перспективы развития мирового фармацевтического рынка // Российский внешнеэкономический вестник. 2015. № 12. С. 118–129.
8. Трофимова Е.О. Макроэкономические факторы и финансирование системы здравоохранения как предпосылки развития фармацевтического рынка // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2017. № S13. С. 22–34.
9. Лин А.А., Соколова С.В., Голант З.М. Фармацевтический рынок: модель поддержки экспорта лекарственных средств // Проблемы современной экономики. 2016. № 1 (57). С. 162–166.
10. Езангина И.А., Юшкова Е.С. Анализ современного состояния фармацевтического рынка России // Экономические исследования и разработки: научно-исследовательский электронный журнал. Нижний Новгород: НОО «Профессиональная наука». 2018. № 6. С. 91–97.
11. Бахлал М.М., Лагуткина Т.П. Анализ научных исследований по продвижению фармацевтической продукции в зарубежных странах: практические рекомендации для фармацевтических компаний // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15. №1. С. 61–69. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-1-60-68.
12. Сапир Е.В., Карачев И.А. Особенности мирового фармацевтического рынка и проблемы его освоения российскими компаниями // Российский внешнеэкономический вестник. 2016. № 8. С. 97–111.
13. Андреева Е.Л., Сапир Е.В., Карх Д.А., Карачев И.А. Компаративный анализ внешнеэкономического развития фармацевтического сектора в РФ и США // Экономика региона. 2019. Т. 15. № 2. С. 576–589. DOI 10.17059/2019-2-20.
14. Демидёнок Д.А., Петрова Т.А., Наркевич И.А., Маркова

- В.А. Тренды мирового фармацевтического рынка: не-реализованные возможности развития // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 4 (21). С. 282–287.
15. Филатова Ю.М., Романова Л.В., Ларинова И.И. Современное состояние мирового фармацевтического рынка // Известия Тульского государственного университета. Серия Экономика. 2016. № 2. С. 167–174.
16. Сапир Е.В., Карачев И.А., Чжан М. Экспортный потенциал российских фармацевтических предприятий в формирующихся региональных кластерах // Экономика региона. 2016. Т. 12. № 4. С. 1194–1204.
17. Мироненкова Ж.В., Муссави М.Э., Давлетьянова А.Ф. Основные характеристики АРТ у ВИЧ-инфицированных граждан Ливанской Республики // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9. № 3. С. 109–116. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-109-116.
18. Карачев И.А. Развитие российского фармацевтического рынка на современном этапе // Вестник Самарского государственного экономического университета. 2016. Т. 8. № 142. С. 71–77.
19. Рыжова О.А., Мороз Т.Л. Результаты анализа импортозамещения противоопухолевых лекарственных препаратов в Российской Федерации за 2013–2018 годы // Фармация и фармакология, 2019. Т. 7. № 2. С. 105–111. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-105-111.

АВТОРЫ

Эль Муссави Мохамед Абд Эль Хуссейн – соискатель кафедры медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, заведующий аптекой «Мухаммед» г. Бейрут, Хадас, 12, Ливан, РО BOX-90201. ORCID ID: 0000-0001-5432-7680. E-mail: drmohamadmoussawi@hotmail.com

Мироненкова Жанна Викторовна – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1029-093X. E-mail: shanna.mironenkova@pharminnotech.com

Умаров Сергей Закирджанович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой

медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0771-6143. E-mail: sergei.umarov@pharminnotech.com

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

Немятых Оксана Дмитриевна – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5933-2120. E-mail: oksana.nemyatyh@pharminnotech.com

